

## 15. COVID-19 tedavisinde IL-1, IL-6 ve TNF- $\alpha$ Anti-sitokin monoklonal antikor kullanımı

*Prof. Dr. Ahmet Kürsat Azkur, Kırıkkale Üniversitesi Veteriner Fakültesi Viroloji Anabilim Dalı, Kırıkkale, azkurkursat@hotmail.com*

*Doç. Dr. Dilek Azkur, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Alerji ve İmmünoloji Bölümü Kırıkkale, dilekazkur@gmail.com*

*Prof. Dr. Cezmi A. Akdiş, İsviçre Alerji ve Astım Araştırma Enstitüsü, Zürih Üniversitesi, Davos/İsviçre, akdisac@siaf.uzh.ch*

### **COVID-19'da antisitokin tedaviler hangi moleküler mekanizmaları hedefler?**

COVID-19 olan vakaların çoğu hastalığı asemptomatik veya hafif/orta şiddette belirtiler göstererek geçirirken, bazı bireylerde ağır zatürreyi takiben sitokin ve eikozanoid fırtınası, ağır akciğer enfeksiyonu, çoklu organ yetmezliği ve yaygın/dissemine intravasküler koagülasyon gelişmektedir. Sitokin fırtınası; bağışıklık sisteminde immünopatolojik bir etkiye yol açarak damar dışına kaçağa, koagülopatiye, birçok organda fonksiyon bozukluğuna ve ölüme neden olmaktadır. Sitokin fırtınasının başlıca sorumlu sitokinleri interlökin; IL-1, IL-6, IL-8, tümör nekrozis faktör (TNF)- $\alpha$ , çok sayıda proinflamatuvar kemokin ve interferon (IFN)- $\gamma$  olarak sıralanabilir [1-3]. Sitokin fırtınası ile eş zamanlı olarak eikozanoid fırtınası da patogeneizde yer alarak hastalığın seyrinde ağırlaştırıcı bir faktör olarak rol oynamaktadır[4]. Bu zamana kadar COVID-19 tedavisi için yapılan çalışmalarda birçok ilaç araştırılmıştır. Literatüre göre en fazla denenilen ve üzerinde durulan ilaçlar arasında hidrosiklorokin, azitromisin, tosilizumab, lopinavir, ritonavir, klorokin, favipiravir, ivermectin, ruksolitinib ve remdesivir görülmektedir [2,5]. Anti-viral tedavilerin yanında özellikle ağır hastalarda kortikosteroidler (örn; deksametazon) ve IL-6 inhibitörleri (örn; tosilizumab, sarilumab ve siltuximab), IL-1 inhibitörleri (örn; anakinra, kanakinumab), IFN'ler (örn; IFN- $\alpha$ 2b), kinaz inhibitörleri (örn; ruksolitinib) gibi daha hedefe yönelik anti-inflamatuvar tedaviler ve diğer ilaçlar da klinik çalışmalarda denenmektedirler[6-10].

### **COVID-19 tedavisinde en sık kullanılan antisitokin tedaviler hangileridir?**

Monoklonal antikorlar; günümüzde tanı, araştırma, koruma ve hastalıkların tedavisinde direkt veya indirekt olarak başarı ile kullanılmaktadır. COVID-19 geçiren hastaların bir kısmında gelişen makrofaj aktivasyon sendromu, sitokin fırtınası gibi klinik durumların tedavisinde IL-6, IL-1 ve TNF gibi sitokinlere karşı geliştirilen monoklonal antikorların etkinlikleri, güvenilirlikleri ve yan etki profilleri, birçok gözlemsel ve randomize kontrollü çalışma ile değerlendirilmektedir. Tosilizumab, membrana bağlı ve çözünür IL-6 reseptörüne özgül olarak bağlanarak IL-6'nın neden olacağı sinyal iletimini durdurmaktadır. Tosilizumab, romatolojide bazı artritlerin tedavisinde ve onkolojide immünoterapi

sonrası gelişen sitokin fırtınası ile mücadelede başarılı bir şekilde kullanılmıştır <sup>[11]</sup>. IL-1, endotel, kas hücreleri ve makrofajlar tarafından üretilen bir pro-inflamatuvar sitokindir. Anakinra, IL-1'in dokuya vereceği zararın engellenmesi için geliştirilen insan IL-1 reseptör antagonist proteindir. Anakinra romatoid artritli hastaların tedavisinde kullanılmaktadır <sup>[12,13]</sup>. COVID-19'da IL-1 $\beta$  ve IL-6'nın düzeyinin artması ile C-reaktif protein (CRP) sentezi tetiklenmekte ve CRP artışının bir risk faktörü olarak COVID-19 şiddeti ile pozitif korelasyon gösterdiği bilinmektedir <sup>[14]</sup>.

## **TOSİLİZUMAB KULLANIMINA İLİŞKİN VERİLER**

Tosilizumab tedavisini, ilk kez Xu ve arkadaşları COVID-19 geçiren 21 hastada kullanmışlardır. Tedavinin ilk dozu 4–8 mg/kg (tercih edilen doz 400 mg, maksimum doz 800 mg), 100 ml %0,9 serum fizyolojikle 1 saatten uzun sürede intravenöz infüzyon şeklinde verilmiş, hastaların 12 saat içinde ateşinin çıkması durumunda aynı doz tekrarlanmıştır (Tablo 15.1) <sup>[15]</sup>. Tosilizumab tedavisi alan hastaların klinik belirtilerinde ve hastalık şiddeti ile ilişkilendirilmiş çeşitli parametrelerde düzelme olduğunu bildirmişlerdir. Uygulamadan sonraki ilk gün tüm hastaların ateşi düşmüş ve ilk 5 gün içerisinde CRP düzeyinde (19 hastanın 16'sında, %84,2), lenfosit yüzdesinde (19 hastanın 10'unda, %52,6) ve bilgisayarlı tomografi bulgularında (21 hastanın 19'unda, %90,5) istatistiksel açıdan anlamlı değişim saptanmıştır. Çalışmada IL-6 seviyesinde bir azalma tespit edilmemiştir. Toplam 6279 hastanın dahil olduğu 23 çalışmanın sistematik bir derlemesi ve meta-analiziyle, tosilizumab kullanımının hastalar üzerinde etkisi değerlendirilmiştir. Tosilizumabın COVID-19 geçiren hastalarda ölüm oranlarını düşürdüğü ve mekanik ventilasyona olan ihtiyacı azalttığı rapor edilmiştir <sup>[16]</sup>. Başka bir çalışmada ise COVID-19 geçiren 1092 hastanın 186'sında tosilizumab (vücut ağırlığı <80 kg için 400 mg ve vücut ağırlığı >80 kg için 600 mg dozunda, intravenöz infüzyon, tek doz) kortikosteroid ile birlikte kullanılmıştır. Kısmi yanıt veren veya yanıtız 14 (%7.5) hastada 12. saatte 400-600 mg ikinci doz veya 24. saatte 400-600 mg üçüncü doz uygulanmış (Tablo 15.1). Tosilizumab verilen 186 hastanın 147'si (%79) yaşamış, 39 hasta (%21) hayatını kaybetmiştir. Çalışmaya alınan tüm vakalar değerlendirildiğinde tosilizumab tedavisine kortikosteroid eklenmesinin mortaliteyi azaltmada yararlı etkisi gösterilmiştir <sup>[17]</sup>.

İspanya'da COVID-19 nedeni ile hastaneye yatırılan 1229 hastadan oluşan geniş bir kohortta tosilizumab kullanımı ile mortalite arasındaki ilişki araştırılmıştır. Bu hastalardan 260'ına (%21) tosilizumab (ortanca toplam doz 600 mg (çeyrekler arası aralık [CAA], 600–800 mg) tedavisi verilmiştir (Tablo 15.1). Tosilizumab alan hastalar ile almayanlar kıyaslandığında, tosilizumab alanların yoğun bakıma yatış ve ölüm riskinin daha düşük olduğu gösterilmiştir. Tosilizumab alan ve bazal CRP düzeyi >150 mg/L olan hastalarda bu bulgular ve CRP seviyesi ile ilişkili bulunmuş ancak bazal CRP düzeyi  $\leq$ 150 mg/L olan hastalarda ilişki saptanmamıştır <sup>[18]</sup>. Galván-Román ve arkadaşları, COVID-19 geçiren ve

tosilizumab (başlangıçta 8 mg/kg [maksimum 800 mg] intravenöz infüzyon ve 12 saat sonra ikinci bir infüzyon) alan hastaların invaziv mekanik ventilasyon ihtiyaçlarını ve klinik parametrelerindeki değişimleri araştırmışlardır (Tablo 15.1). Bu çalışmadaki hastaların ortalama yaşları 63 yıl (ÇAA, 54-71 yıl; yaş dağılımı 30-86 yıl) ve başvurudan önceki ortalama semptom süresi 6 gün (ÇAA, 4-7 gün) olarak saptanmıştır. Semptomların 11. gününden önce tosilizumab kullanılan hastalarda CRP ve prokalsitonin seviyelerinde hızlı bir düşüş ve D-dimer seviyelerinde hızlı bir azalma gözlenirken, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> seviyesinde düzleşme gözlenmemiştir. Çalışmalarında bazal serum IL-6 seviyesinin 30 pg/ml'den yüksek olmasının ağır vakaları ayırt edebileceğini ve IL-6R inhibitör tedavisi için belirteç olarak kullanılabileceğini bildirmişlerdir <sup>[19]</sup>.

İtalya'da yapılan bir çalışmada, COVID-19 geçiren 63 hastanın 34'üne tosilizumab intravenöz yolla 8 mg/kg olarak, 29'una ise subkutan yolla 324 mg uygulanmıştır. İntravenöz yolla tosilizumab verilen hastaların 25'ine aynı doz tekrar verilmiş, altı hastaya 162 mg subkutan yolla verilmiş. Subkutan yolla tosilizumab verilen hastaların 21'ine tekrar 162 mg subkutan yolla verilmiş (Tablo 15.1). İntravenöz veya subkutan tosilizumab alan hastaların tamamında 14. güne kadar D-dimer, CRP, ferritinde düşme ve lenfosit sayısı ile PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>'de artış belirlenmiştir. İki uygulama metodu kıyaslandığında, ölüm oranları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmamıştır <sup>[20]</sup>. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada COVID-19 nedeni ile yoğun bakım ihtiyacı olan 764 hastanın 210'una tosilizumab ortalama 9 gün (ÇAA, 6–12 gün) içerisinde verilmiştir. 210 hastanın 206'sının (%98) 400 mg, ikisinin (%1) 8mg/kg ve diğer ikisinin (%1) ise diğer dozlarda tosilizumab aldığı bildirilmiştir. Bu hastaların 185'ine (%88) tek infüzyon ve 25'ine (%12) ise ikinci infüzyon yapılmıştır. Bu 210 hastanın 102'si, solunumsal (n=57), kardiyak (n=21), enfeksiyöz (n=3), diğer sebepler (n=10) ve bilinmeyen (n=11) nedenlerden dolayı hayatını kaybetmiştir. COVID-19 geçiren hastalarda, tosilizumab tedavisi ile hastane ilişkili ölüm oranının azalması arasında ilişki saptanmıştır <sup>[21]</sup>.

Solunum desteği almayan ve hastanede yatan 131 hastayı içeren açık etiketli bir çalışmada, standart bakıma kıyasla tosilizumabın 28. gündeki mortaliteyi azaltmadığı ancak non-invaziv / invaziv solunum desteğine olan ihtiyacı veya 14. gündeki ölüm oranını azalttığı rapor edilmiştir <sup>[22]</sup>. Stone ve arkadaşları, ağır COVID-19 geçiren entübe olmayan ancak yoğun inflamasyon bulguları olan 243 hastada tosilizumabın entübasyon veya entübasyon öncesi ölüm riskine olan etkilerini plasebo kontrollü randomize çift kör bir çalışmada ile değerlendirmişlerdir <sup>[23]</sup>. Tek doz tosilizumab ile (8 mg/kg [maksimum 800 mg] intravenöz infüzyon) plasebo kıyaslandığında entübasyon veya entübasyon öncesi ölüm oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (%10.6'a karşı %12.5, hazard oranı 0.83, 95% güven aralığı 0.38-1.81) (Tablo 15.1). Tosilizumab alan grupta 65 yaşından büyük daha fazla hasta olmasına karşın yaş ve diğer klinik özelliklere göre düzeltme yapıldıktan sonra bile hazard oranında anlamlı bir fark bulunmamıştır <sup>[23]</sup>.

Sepsis için geliştirilen tedavi rehberleri bazı durumlarda ağır COVID-19 geçiren hastaların tedavisinde göz önüne alınmaktadır. IL-6'nın rolü ve tedavinin patogenezi arasındaki ilişkinin daha iyi anlaşılması için sepsis kaynaklı sitokin fırtınası, akut respiratuvar stres sendromu veya yanık hastalarındaki patolojik durumlar birbirleri ile kıyaslanmıştır. Kang ve arkadaşları, belirtilen patolojik durumların IL-6, IL-8, IL-10, monosit kemotaktik protein-1 ve pıhtılaşma süreci (kaskadı) aktivatör plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (coagulation cascade activator plasminogen activator inhibitor-1 [PAI-1]) seviyelerinde artış ile giden benzer bir örüntüye sahip olduğunu bulmuşlardır. Tosilizumab tedavisinin (tek doz 400 mg intravenöz yolla ve diğer anti-SARS-CoV-2 ilaçları ile kombinasyon halinde) ağır COVID-19 geçiren hastaların serumdaki PAI-1 seviyesini azalttığını gözlemlemişlerdir. Bunun neticesinde IL-6 trans-sinyallerinin PAI-1 yolu ile ortaya çıkan endotelial hücre zararında önemli rol oynadıklarını öne sürmüşlerdir [24]. COVID-19 geçiren hastalarda tosilizumab ile birlikte Janus kinaz/sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatör inhibitörü (JAK-STAT) olan ruxsoltinib kullanımının D-dimer, CRP, ferritin seviyelerinde azalmaya ve ateşte düşmeye neden olduğu görülmüştür [25].

Giamarellos-Bourboulis ve arkadaşları, COVID-19 geçiren hastalarda aşırı IL-6 üretiminin monositlerde HLA-DR ekspresyonu üzerinde etkisi olup olmadığını araştırmışlardır. İmmün disregülasyonu olan COVID-19 hastalarının plazmalarında bulunan CD14 pozitif monositlerin yüzeyindeki HLA-DR ekspresyonunun inhibe edildiğini gözlemlemişlerdir [26]. Tosilizumab kullanımı sonrasında bu hastalarda mutlak lenfosit sayısında ve CD14 pozitif monositlerin yüzeyinde bulunan HLA-DR miktarında istatistiksel açıdan anlamlı değişim olduğunu rapor etmişlerdir [26]. COVID-19 geçiren hastalarda lenfopeninin karakterize olduğu ve yoğun bakım ünitesine kabul edilen hastalarda CD3+CD8+ T hücre ve doğal öldürücü (NK) hücrelerin önemli ölçüde düşük sitolitik potansiyele sahip olduğu gösterilmiştir. Yoğun bakım ünitesinde izlenen COVID-19 hastalarında, IL-6 seviyesindeki artış ile birlikte NK hücrelerinin sitotoksik etkisi arasında ters korelasyon saptanmıştır. Tosilizumabın yoğun bakım ünitesinde yatan hastalardaki bu ilişki üzerinde etkisi, tedaviden 72 saat sonra değerlendirilmiştir. Tosilizumab tedavisinin, CRP seviyesinde önemli derecede azalmaya, lenfosit sayısında artışa ve NK hücrelerinin granzim A ve perforin sentezlerinde artışa neden olduğu rapor edilmiştir [27].

COVID-19 geçiren çocuklarda tosilizumab kullanımı ile çok fazla veri bulunmamaktadır. Çocuklarda COVID-19 ile olası ilişkili çoklu sistemik inflamatuvar sendrom (MIS-C) tedavisinde ve hastalığın ağır seyrettiği vakalarda kullanımının faydalı olduğuna dair az sayıda olgu sunumu ve gözlemsel çalışma mevcuttur [28-31].

**COVID-19 tedavisiyle ilgili çıkarılan uluslararası rehberlerde tosilizumab kullanımı ile ilgili neler önerilmektedir?**

Dünya Sağlık Örgütü, 27 Mayıs 2020 tarihinde yayımlandığı rehberde, COVID-19 tedavisi ve profilaksisi için klinik araştırma kapsamı dışında tosilizumab ve interferon- $\beta$ -1a'ı içeren immunomodulator tedavilerin kullanılmasını tavsiye etmemiştir. Bu tedavi ajanları ile ilgili yayınlanmış literatürün genel olarak az sayıda ve gözlemsel nitelikte olduğu ve yüksek kanıt düzeyine sahip olmadığı belirtilmiştir. Ek olarak önemli yan etkiler tanımlanmıştır. İnterferon- $\beta$ -1a için pireksi, rabdomiyoliz, tosilizumab için ise idrar yolu enfeksiyonu, nazofarenjit, baş ağrısı, hipertansiyon, alanin aminotransferaz yüksekliği, enjeksiyon bölgesi reaksiyonları gibi yan etkilerin olabileceğini belirtmişlerdir [32].

Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Sağlık Enstitüsünün yayımladığı rehberde, IL-1 inhibitörlerinin (örn; anakinra) ve IFN- $\beta$ 'nın COVID-19 tedavisinde kullanımı lehine veya aleyhine önerebileceği yeterli veri olmadığını bildirmişlerdir. Fakat anti-IL-6 reseptör monoklonal antikolarlarının (örn; sarilumab, tocilizumab), anti-IL-6 monoklonal antikolarlarının (siltuksimab), IFN- $\alpha$  ve IFN- $\beta$ 'nın, Bruton's tirozin kinaz inhibitörlerinin (örn; acalabrutinib, ibrutinib, zanubrutinib) ve Janus Kinaz inhibitörlerinin (örn; baricitinib, ruxsoltinib, tofacitinib) COVID-19 tedavisinde klinik araştırma haricinde kullanılmasını önermemektedir [33].

Çin Halk Cumhuriyeti Ulusal Sağlık Enstitüsü, COVID-19 tedavisi için uygulanan ilaçların bir standarda bağlanması amacı ile "Yeni Koronavirüs Pnömonisi Tanı ve Tedavi Protokolü" (Diagnosis and Treatment Protocol for Novel Coronavirus Pneumonia [Trial Version 7]) yayımlamıştır [15]. Tosilizumabın, IL-6 seviyesi artmış yaygın akciğer tutulumu olan ve ağır vakalarda kullanılabileceği belirtilmiştir. Başlangıç dozu 4–8 mg/kg (önerilen doz olan 400 mg) olacak şekilde, 100 ml %0.9 normal salin ile sulandırılarak 1 saatte uzun sürede intravenöz infüzyon ile kullanılması önerilmiştir. İlk dozun etkili olmadığı durumda 12 saat sonra aynı dozda ilacın tekrar verilebileceği belirtilmiştir. Tek seferde 800 mg'ı geçmeyecek şekilde ve en fazla iki doz uygulanması ve alerjik reaksiyonlara dikkat edilmesi önerilmiştir. Tüberküloz gibi aktif enfeksiyonu olan kişilere uygulamanın yasak olduğunu bildirilmiştir [34].

Hindistan Sağlık ve Aile Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğünün yayımladığı rehberde, tosilizumabın oksijen ihtiyacı giderek artan orta şiddette hastalığı olan vakalarda ve mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda steroid kullanımına rağmen düzelme olmuyorsa düşünülebileceği önerilmiştir. Tosilizumab kullanılmadan önce dikkate alınması gereken hususlar vurgulanmıştır: • Artmış inflamatuvar belirteçlerin varlığı (örn; CRP, ferritin, IL-6) • Tosilizumab kullanımı sonrası hastaların ikincil enfeksiyonlar ve nötropeni açısından izlenmesi • Aktif enfeksiyonları olan HIV pozitif hastalarda, tüberküloz, aktif hepatit, mutlak nötrofil sayısı <2000/mm<sup>3</sup> ve trombosit sayısı <100,000/mm<sup>3</sup> olduğu durumlarda tosilizumab kullanımı kontrendike olarak belirtilmiştir [35].

**COVID-19 da tosilizumab kullanım endikasyonları / kontrendikasyonları nelerdir?**

T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından 7 Kasım 2020 tarihinde yayımlanan COVID-19 tedavi rehberinde, makrofaj aktivasyon sendromu bulguları gelişmiş olan ve glukokortikoid tedaviye yanıt alınamayan ya da hızlı ilerleyen makrofaj aktivasyon sendromu bulguları olan hastalarda endikasyon dışı ilaç talebi ile tosilizumab ya da anakinra kullanılması önerilmektedir [36]. Rehberde makrofaj aktivasyon sendromu geliştiğini göstermede kullanılması önerilen klinik ve laboratuvar bulguları Tablo 2’de özetlenmiştir. Tanıya giderken hastaların klinik ve laboratuvar bulgularının tedavi süreci içinde ardışık olarak değerlendirilmesi ve saatler ya da günler içerisinde gelişen değişimlerin izlenmesi ve tedavi kararının buna göre verilmesi vurgulanmıştır [36].

Tosilizumab kullanımının tercih edileceği hasta grubunun, yüksek risk faktörlere sahip olması, ağır veya kritik durumda olması ve artmış IL-6 seviyesine sahip olması gerektiği düşünülebilir. Rubio-Rivas ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada COVID-19 tanısı konfirme edilen vakalarda tosilizumab tedavisi uygulanması için belirlenen kriterler şunlardır: PaO<sub>2</sub> (mmHg)/FiO<sub>2</sub>(%) x100 <300 veya oksijen saturasyonu(%) /FiO<sub>2</sub> (%) x100 <315 olması ve şu kriterlerden en az ikisinin bulunması: ferritin>1000 ng/ml, CRP>100 mg/l, IL-6>70 ng/l, D-dimer >1000 mcg/l veya laktat dehidrojenaz >400 U/l [17].

Tosilizumab kullanılmasının önerilmediği durumlar ise; gebelik ve laktasyon dönemi, aktif hepatit B veya C enfeksiyonları, toplum kökenli zatürre, aktif akciğer tüberkülozu, HIV enfeksiyonu, bakteriyel ve mantar enfeksiyonları, nötropeni (<500/mm<sup>3</sup>), romatolojik-immün sistem ilişkili hastalıklar, daha önce immün sistemi baskılayan ilaç kullanmış bireyler (kortikosteroidler, anti-sitokin biyolojikler ve immünmodülatörler), alerji ve hipersensitivite varlığı olarak sıralanabilir [26,36,37]. Tedavi sırasında karaciğer fonksiyonları ve trombosit sayısı izlenmelidir. Divertikülit öyküsü olan hastaların gastrointestinal perforasyon açısından yakından izlenmesi gerektiği vurgulanmıştır [36].

#### **Tosilizumab tedavisinde zamanlama önemli midir?**

Bir çalışmada tosilizumabın tedavide erken (entübasyon öncesinde veya entübasyondan sonraki 1 gün içinde verilen doz) ve geç verilmesi (entübasyondan bir gün sonra uygulanan doz) kıyaslanmış. Erken verilen hastalarda (n=37) geç verilen hastalara göre (n=44) anlamlı düzeyde daha düşük bir ölüm oranı gösterilmiştir (13.5% ve 68.2%, p <0.001). Tosilizumabı daha geç alan vakalarda ölüm oranının erken alanlara göre 18 kat daha fazla olduğu saptanmıştır [38]. Tosilizumab kullanımı ile ilgili birçok kriter tanımlanmasına rağmen, hala ilk dozun tam olarak verilme zamanı tartışmalıdır.

#### **Tosilizumab kullanım dozu ve tedavi protokolü önerisi nedir?**

T.C. Sağlık Bakanlığının yayımladığı rehberde, tosilizumabın 8 mg/kg dozunda (en fazla 800 mg) bulguların ciddiyetine göre bir seferde 400 mg ya da 800 mg, nihai volüm 100 cc olacak şekilde izotonik sodyum klorür (%0.9) içerisine eklenerek 1 saatte intravenöz infüzyon yoluyla uygulanması

önerilmiştir. İlk doz 400 mg olarak yapıldığında 12-24 saat içinde 200-400 mg doz tekrarı yapılabileceği belirtilmiştir. Makrofaj aktivasyon sendromu bulguları devam eden vakalarda doz tekrarı ve alternatif tedavi olasılıklarının romatoloji ve/veya hematoloji uzmanlarına danışılarak değerlendirilmesi önerilmiştir. Tosilizumab tedavisi sonrasında, akut faz yanıtının takibi için serum amiloid A proteini ya da IL-6 düzeyi kullanılabilir ve tedavi etkinliğini değerlendirmede inflamasyon bulgularının (ateş, lökosit, CRP, ferritin, vb.) yanı sıra mutlaka hipoksi, solunum yetmezliği, şok ve çoklu organ yetmezliği bulgularının da dikkate alınması gerektiği belirtilmiştir [36].

## **ANAKINRA TEDAVİSİNE İLİŞKİN VERİLER**

### **COVID-19 tedavisinde Anakinranın etki mekanizması nedir?**

Glikolize olmamış insan IL-1 reseptör antagonisti olan anakinranın, ağır COVID-19 hastalarında ortaya çıkan patogenezin tedavisinde kullanılması amaçlanmıştır. SARS-CoV-2 enfeksiyonu epitelyal hücrelerde ve makrofajlarda bulunan inflamazom NLRP3'ün "*activation of cytoplasmic NOD-like receptor family, pyrin domain containing 3*" aktivasyonunu sağlayarak, proinflamatuvar sitokinlerden IL-1 $\beta$  ve IL-18 üretimini tetikler ve bu ise COVID-19 hastalarında ağır semptomların oluşmasında rol oynar<sup>[1,2,39]</sup>.

### **Anakinra ile ilgili klinik sonuçlar nelerdir?**

Standart tedavi ile kıyaslandığında anakinra kullanımının mortalite riskini önemli ölçüde azalttığı rapor edilmiştir<sup>[40]</sup>. Cavalli ve arkadaşları, anakinra (yüksek doz: 5 mg/kg, günde iki kez, 1 saatten fazla intravenöz infüzyon) kullanımının COVID-19 geçiren hastalarda güvenli olduğunu göstermişlerdir. Yine aynı çalışmada subkutan yüksek dozların düşük dozlardan (100 mg/doz, günde iki kez, subkutan) daha etkili olduğu vurgulanmıştır. Yapılan bu gözlemlerde yüksek doz anakinra kullanımının COVID-19 hastalarında tolere edilebildiği bildirilmiştir (Tablo 15.1) <sup>[41]</sup>. Iglesias-Julian ve arkadaşları, yüksek dozda subkutan anakinra (3 gün boyunca, 6 saatte bir 100 mg) verilen COVID-19 hastalarında CRP, IL-6, ferritin düzeylerinde önemli ölçüde düşüş saptamış ve herhangi bir yan etki görülmediğini rapor etmişlerdir (Tablo 1) <sup>[42]</sup>. COVID-19 geçiren hastalarda erken dönemde yüksek doz intravenöz anakinra (14 gün boyunca günlük 400 mg intravenöz) kullanımının subkutan yoldan verilen tedaviye kıyasla (100 mg/günlük) daha etkin olduğu rapor edilmiştir <sup>[30]</sup>. Langer-Gould ve arkadaşları, COVID-19 hastalarında tosilizumab (n=51) ve anakinra (n=41) tedavilerinin etkinliğini kıyaslamışlardır. PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> oranındaki değişimin her iki grupta da benzer olduğunu fakat anakinra kullanan hastalarda ölüm oranının biraz daha az olduğunu rapor etmişlerdir<sup>[43]</sup>.

COVID-19 geçiren ve anakinra (5 gün boyunca 300 mg günde tek doz, daha sonraki 2 gün 200 mg günde tek doz ve ardından 1 gün 100 mg günde tek doz, 2 saatten uzun sürede intravenöz infüzyon) kullanan

hastalar, kontrol grubu ile kıyaslandığında oksijen ihtiyaçları önemli düzeyde azalmış ve klinik durumları daha iyiye gitmiştir. Anakinra tedavisinin vücut sıcaklığının ve CRP düzeyinin azalmasına neden olduğu bildirilmiştir (Tablo 1) <sup>[44]</sup>. Anakinra (200 mg, intravenöz) kullanımının bakteriyel süper enfeksiyonun görüldüğü ağır COVID-19 (n=3) hastalarında güvenli olduğu ve ferritin, CRP ve transaminazların düşmesine yol açtığı rapor edilmiştir <sup>[36]</sup>. Day ve arkadaşları, farklı tedavi protokolleri ile verilen anakinra tedavisinin güvenli olarak akut lösemisi olan üç COVID-19 hastasında uygulandığını rapor etmişlerdir<sup>[37]</sup>. Bir çalışmada anakinra alan COVID-19 geçiren hastaların hastanede kalma süreleri boyunca herhangi bir bakteriyel enfeksiyon ile karşılaşmadığı gözlenmiştir<sup>[45]</sup>.

### **Anakinra hangi durumda tercih edilmelidir? Kullanım protokolü ne olmalıdır?**

T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından 7 Kasım 2020 tarihinde yayımlanan COVID-19 tedavi rehberinde, makrofaj aktivasyon sendromu bulguları gelişen hastalarda endikasyon dışı ilaç talebi ile anakinra kullanılması önerilmektedir. Rehberde kısa yarı ömrü (4-6 saat) ve ihtiyaca göre doz (2-10 mg/kg) ve uygulama yolunu (deri altı ya da intravenöz) ayarlama avantajları daha güvenli bir tedavi olanağı sunabileceği belirtilmiştir (Tablo 15.1). Tedaviye yanıt veren hastalarda günlük dozun azaltılabileceği, ihtiyaca göre gereken dozda kullanımına devam edilebileceği ve akut faz yanıtının takibinde CRP'nin kullanılabileceği önerilmiştir<sup>[36]</sup>. COVID-19 geçiren hastaların tedavisinde kullanımı sırasında karaciğer enzimlerinde yükselme, bakteriyemi ve tromboembolik olayların geliştiği bildirilmiştir<sup>[41,45]</sup>.

## **DİĞER ANTİSİTOKİN TEDAVİLER**

### **Kanakinumab**

IL-1β'ya karşı bir insan anti-IL-1β monoklonal antikoru olan kanakinumab da ağır COVID-19'da denenmiştir. Monteagudo ve arkadaşları, kanakinumabın tosilizumab ile benzer etkilere sahip olduğunu gözlemlemişlerdir<sup>[46]</sup>. COVID-19 geçiren 30 hastanın yarısına 300 mg ve diğer yarısına ise 600 mg kanakinumab verilmiştir. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, kanakinumab alan grupta COVID-19 hastalarında meydana gelen kardiyak disfonksiyonda ve solunum yetmezliği azalma görüldüğü rapor edilmiştir (Tablo 15.1) <sup>[47]</sup>. Retrospektif bir çalışmada, kanakinumab tedavisi alan (300 mg, tek doz, subkutan yolla) 10 COVID-19 hastasında lokal veya sistemik herhangi bir yan etki görülmediği ve bu hastaların CRP düzeylerinde düşüş ile oksijenizasyonda önemli bir artış olduğu tespit edilmiştir (Tablo 15.1) <sup>[48]</sup>.

### **TNF inhibitörleri**

TNF inhibitörleri; monoklonal antikolar (infliximab, adalimumab, certolizumab, golimumab) veya çözünebilir TNF reseptör füzyon proteinleri (etanercept, pegsunercept) olmak üzere iki alt gruba ayrılmaktadır. İnfliximab, adalimumab, certolizumab, golimumab, etanercept Amerika Birleşik

Devletleri Gıda ve İlaç Dairesinden onay almış olup, romatoid artrit, psöriasis ve psöriatik artrit, ankilozan spondilit, Crohn hastalığı ve ülseratif kolit, juvenil idiyopatik artrit, enfeksiyöz olmayan üveit gibi birçok hastalığın tedavisinde başarı ile kullanılmaktadır. Bu hastalıklarda aşırı miktarda üretilen TNF, bu tür hastalıkların kontrol altına alınmasını engelleyen negatif bir faktördür. Giamarellos-Bourboulis ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada COVID-19 hastalarının serum TNF- $\alpha$  düzeylerini hastalığın üç farklı immünolojik evresinde değerlendirmişler ve TNF- $\alpha$  konsantrasyonunda bir farklılık bulunmadığını bildirmişlerdir<sup>[26]</sup>. Başka bir çalışmada TNF- $\alpha$  serum konsantrasyonunun ağır COVID-19 hastalığı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir<sup>[49]</sup>. Anti-TNF tedavisinin yüksek risk grubunda olan ve COVID-19 geçiren yaşlı hastalarda kullanılabileceği speküle edilmiştir<sup>[50]</sup>. TNF inhibitörlerinin COVID-19 geçiren hastalar üzerine olan etkileri ile ilgili araştırmalar zaman içinde artmaktadır.

Crohn hastalığı olan ve idame tedavi amacıyla her hafta düzenli olarak adalimumab 40 mg ile metotreksat 12,5 mg kullanan 60 yaşında kadın bir hastada COVID-19'un beklenenden daha hafif bir klinik tabloya neden olduğu bildirilmiş ve anti TNF ve immünmodülatör tedavinin COVID-19'da ortaya çıkan aşırı immün cevabı etkileyerek hastalığının şiddetini azalttığı düşünülmüştür (Tablo 1)<sup>[51]</sup>. Başka bir olgu sunumunda spondiloartrit nedeniyle düzenli olarak etanersept (50 mg, subkutan, haftalık) ve metotreksat tedavisi alan 60 yaşındaki erkek bir hastanın SARS-CoV-2 ile enfekte olduktan sonra hafif hastalık tablosu gösterdiği bildirilmiş. Viral enfeksiyon öncesi TNF- $\alpha$  inhibitörü tedavisi almanın ağır COVID-19 kliniğine neden olmadığı gözlenmiştir<sup>[52]</sup>. Ülseratif kolit nedeniyle infliximab tedavisi alan 18 yaşında bir hastanın COVID-19 geçirdiği tespit edilmiş ve hafif klinik seyir gösteren hastada anti-TNF tedavisinin COVID-19'u şiddetlendirmedeği kanısına varılmıştır<sup>[53]</sup>. Stallmach ve arkadaşları, infliximab tedavisi (5 mg/kg) alan ve SARS-CoV-2 ile enfekte 7 hastanın kanında IL-6, CRP, LDH düzeylerinde hızlı bir düşüş saptandığını ve yedi hastanın altısında klinik iyileşme gösterdiğini bildirmişlerdir (Tablo 1)<sup>[54]</sup>. Bu durum COVID-19 geçiren hastalarda anti-TNF tedavisinin, dolaylı olarak immün sistemin aşırı cevabını azalttığını düşündürmektedir.

İnflamatuvar bağırsak hastalığı olan ve COVID-19 geçiren vakaların kaydedildiği uluslararası bir veritabanı olan SECURE-IBD'ye (Surveillance Epidemiology of Coronavirus Under Research Exclusion) 16 Kasım 2020 tarihi itibarıyla 3075 hasta bildirim yapılmıştır. Bu hastaların 985'i sadece TNF inhibitörleri ile tedavi edilmiştir. Bu hastaların %86.9'u (n=856) ayaktan takip edilmiş, %13.0'ü (n=129) hastaneye yatırılmış, %2'sinin (n=16) yoğun bakım ihtiyacı olmuş ve ölüm oranı %0,4 (n=4) olarak bildirilmiştir<sup>[55]</sup>.

İtalya ve Fransa'da inflamatuvar bağırsak hastalığı olan 6000 hastanın 15'inde COVID-19 tespit edilmiştir. Yaş aralığı 26 ile 61 yıl arasında değişen bu hastaların altısında infliximab, ikisinde adalimumab diğer hastalarda ise vedolizumab, ustekinumab, steroid, guselkumab ve mesalamine

kullanılmıştır. Bu hastalarda yoğun bakım ihtiyacı ve ölüm gözlenmemiştir <sup>[56]</sup>. Ateş, göğüs ağrısı ve nefes darlığı şikayetleriyle hastaneye başvuran ve Crohn hastalığı tedavisi için adalimumab (iki haftada bir, subkutan 40 mg) ve mesalazine (3g/gün) alan ve COVID-19 geçirdiği tespit edilen bir hastada, eritrosit sedimentasyon hızı ve CRP normal olarak saptanırken, hastanın oksijen desteğine ihtiyaç duyduğu fakat ateş ve göğüs ağrısı şikayetlerinin 24 saat içinde iyileşme gösterdiği rapor edilmiştir (Tablo 15.1) <sup>[57]</sup>.

Gianfrancesco ve arkadaşları, romatoid artrit nedeniyle anti-TNF tedavisi alan hastaların, COVID-19 nedeni ile hastaneye yatma oranlarının (odds oranı: 0.40, %95 güven aralığı: 0.19- 0.81) düşük olduğunu rapor etmişlerdir <sup>[58]</sup>. Adalimumab (iki haftada bir, 40 mg) ile tedavi edilen bir Crohn hastasında COVID-19'un neden olduğu akut böbrek hasarı tespit edilmiştir. Bu kişide hipoalbuminemi, albuminüri ve hiperkolesterolemi ile nefrotik sendrom tespit edilmiştir. Böbrek biyopsisinde endotelial ve tübüler epitel hücrelerin sitoplazmasında SARS-CoV-2 virüsü saptanmıştır (Tablo 15.1) <sup>[59]</sup>.

**Sonuç olarak,**

**COVID-19'da tekli antisitokin tedavilerin faydasının olup olmadığı tartışılmakla birlikte sitokin fırtınasında birçok sitokin rol alması, kombine tedavilerin etkisinin klinik açıdan daha iyi olabileceğini düşündürmektedir <sup>[60]</sup>. Bu yazıda belirtilen çalışmalarda, COVID-19 geçiren hastalarında anti-sitokin monoklonal antikorları birçok antiviral ve diğer gruptaki ilaçlar ile birlikte kullanılmıştır. Tosilizumab haricinde diğer anti-sitokin tedavilerin kullanıldığı çalışmalarda bildirilen vaka sayılarının az olduğu ve doz uygulamalarında farklılıklar olduğu görülmektedir (Tablo 15.1).**

**Anti-IL-6, IL-18 ve TNF- $\alpha$  gibi anti-sitokin tedavilerin ikili üçlü kombinasyonlarının daha etkili olabileceği düşünülmektedir. Bununla birlikte bu tedavilerin başlama zamanının belirlenmesinde hastaların kritik bir eşiğe gelmeden erken dönemde kullanımının önemi ortaya çıkmaktadır. Burada ise ilaç maliyetleri ve hastanın klinik durumunun yanı sıra, prognozu değerlendirecek laboratuvar parametrelerinin yüksek risk faktörü olarak kullanılması önemlidir (Tablo 15.2). Antisitokin tedavi için genel öneriler Tablo 15.3 de özetlenmiştir.**

**Tablo 15.1. COVID-19 tedavisinde kullanılan bazı monoklonal anti-sitokin antikorlar.**

**Etken Madde / Etki mekanizması / Biyolojik Doz (Başlangıç-İdame) ve verilme yolu**

**Tahmini yarılanma ömrü\***

Tosilizumab / IL-6 reseptörü monoklonal antikor / 7-14 gün	<p>1.) İlk doz 4–8 mg/kg (tercih edilen doz 400 mg, maksimum doz 800 mg), 100 ml %0,9 serum fizyolojikle 1 saatten uzun sürede intravenöz infüzyon, 12 saat içinde hastanın ateşinin çıkması durumunda aynı dozun tekrarı<sup>[15]</sup></p> <p>2.) Vücut ağırlığı &lt;80 kg için 400 mg veya vücut ağırlığı &gt;80kg için 600 mg dozunda intravenöz infüzyon, tek doz (kısmi yanıt veren veya yanıtız hastalarda 12. saatte 400-600 mg ikinci doz ve 24. saatte 400-600 mg üçüncü doz) <sup>[17]</sup></p> <p>3.) Ortanca toplam doz 600 mg (çeyrekler arası aralık [CAA], 600–800 mg)<sup>[18]</sup></p> <p>4.) Başlangıçta 8 mg/kg (maksimum 800 mg) intravenöz infüzyon ve 12 saat sonra ikinci bir infüzyon <sup>[19]</sup></p> <p>5.) İntravenöz yolla 8 mg/kg veya subkutan yolla 324 mg (İntravenöz yolla ilaç verilen hastaların çoğunda tekrar aynı doz tekrarlanmış veya subkutan yolla 162 mg verilmiş. Subkutan yolla verilen hastaların çoğuna ilaç tekrar subkutan yolla 162 mg verilmiş) <sup>[20]</sup></p> <p>6.) Tek doz tosilizumab 8 mg/kg (maksimum 800 mg) intravenöz infüzyon<sup>[23]</sup></p> <p>7.) Başlangıçta 8 mg/kg (maksimum 800 mg) tosilizumab nihai volüm 100 cc olacak şekilde izotonik sodyum klorür (%0.9) içerisine eklenerek 1 saatte intravenöz infüzyon yoluyla verilir (ilk doz 400 mg olarak yapıldığında 12-24 saat içinde 200-400 mg doz tekrarı yapılabilir) <sup>[36]</sup></p>
Anakinra / Rekombinant IL-1 reseptör antagonisti / 3-28 saat	<p>1.) Bulguların şiddetine göre: Günde 1-2 kez 100 mg deri altına uygulamadan, günde 3-4 kez 200 mg intravenöz uygulamaya kadar değişen dozlarda <sup>[36]</sup></p> <p>2.) 14 gün boyunca günlük 400 mg intravenöz infüzyon <sup>[39]</sup></p> <p>3.) 5 mg/kg, günde iki kez 1 saatten fazla intravenöz infüzyon <sup>[41]</sup></p> <p>4.) 100 mg/doz, günde iki kez 3 gün boyunca, 6 saatte bir 100 mg subkutan yolla <sup>[42]</sup></p>

5.) 5 gün boyunca 300 mg günde tek doz, daha sonraki 2 gün 200 mg günde tek doz, ardından 1 gün 100 mg günde tek doz, intravenöz infüzyon<sup>[44]</sup>

Kanakinumab / Anti-IL1- $\beta$ monoklonal antikor / Ortanca 26 gün	1.) 300 mg / 600 mg subkutan yolla <sup>[47]</sup> 2.) 300 mg, tek doz, subkutan yolla <sup>[48]</sup>
İnfliximab / Kimerik (insan/fare) monoklonal IgG1 antikor / 8-10 gün	1.) Haftada bir, 40 mg subkutan yolla <sup>[54]</sup>
Adalimumab / Rekombinant anti TNF- $\alpha$ monoklonal IgG1 antikor / 10-13 gün	1.) Haftada bir, 40 mg subkutan yolla <sup>[51,57]</sup> 2.) İki haftada bir, 40 mg subkutan yolla <sup>[59]</sup>

\*Yarılanma ömürleri verilmiş dozuna ve miktarına göre değişiklik gösterebilir

**Tablo 15.2. Makrofaj aktivasyon sendromu geliştiğini göstermede dikkat edilecek yardımcı bulgular**  
<sup>[36]</sup>

1. Devam eden dirençli ateş
2. CRP düzeyinin devamlı yüksek seyretmesi ya da giderek artması
3. Ferritin düzeyinin normalin üstüne çıkması ve giderek artması (>700  $\mu$ g/L)
4. D-dimer yüksekliği
5. Lenfopeni, trombositopeni ve nötrofili
6. Karaciğer fonksiyon testlerinde (ALT, AST, LDH) bozulma
7. Hipofibrinojenemi (geç dönemde görülebilir)
8. Trigliserid artışı ve organomegali (gelişmeyebilir)
9. Eşlik eden sekonder enfeksiyonunun olmadığı gösterilmesi (kültürlerde üreme olmaması ve prokalsitonin düzeyinin normal olmasıyla)

**Tablo 15.3. COVID-19'da anti-sitokin tedavisi için bazı öneriler.**

1. Erken dönemde başlamak
2. Çoklu anti-sitokin tedavi
3. Dekametazonun zamanında başlanması
4. Eikosanoid fırtınasının göz ardı edilmemesi ve erken kontrolü
5. Sitokin fırtınası ve inflamazom aktivasyonu gibi faktörlerin kontrolü (örneğin yoğun öksürüğün destek tedavisi ile kontrol edilmesi)
6. Yaygın/dissemine intravasküler koagülasyonun önlenmesi
7. Tedaviye başlanırken çeşitli klinik parametreler (Örneğin CRP, prokalsitonin, ferritin IL-6 seviyesi vd.) dikkate alınmalı
8. Daha geniş vaka sayıları ve kontrol gruplarını içeren çalışmalar yapılmalı

#### Kaynaklar

1. Azkur AK, Akdis M, Azkur D, et al. Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19. *Allergy*. 2020;75:1564-81.
2. Riggioni C, Comberiati P, Giovannini M, et al. A compendium answering 150 questions on COVID-19 and SARS-CoV-2. *Allergy*. 2020 Oct;75(10):2503-2541.
3. Zhang JJ, Cao YY, Tan G, et al. Clinical, radiological, and laboratory characteristics and risk factors for severity and mortality of 289 hospitalized COVID-19 patients. *Allergy*. 2020 Jul 14;10.1111/all.14496.
4. Hammock BD, Wang W, Gilligan MM, et al. Eicosanoids: The Overlooked Storm in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)? *Am J Pathol*. 2020;190:1782-8.
5. Nasrallah AA, Farran SH, Nasrallah ZA, et al. A large number of COVID-19 interventional clinical trials were registered soon after the pandemic onset: a descriptive analysis. *J Clin Epidemiol*. 2020;125:170-8.
6. Cantini F, Goletti D, Petrone L, et al. Immune Therapy, or Antiviral Therapy, or Both for COVID-19: A Systematic Review. *Drugs*. 2020 Dec;80(18):1929-1946.
7. Magro G. COVID-19: Review on latest available drugs and therapies against SARS-CoV-2. Coagulation and inflammation cross-talking. *Virus Res*. 2020;286:198070.
8. Rizk JG, Kalantar-Zadeh K, Mehra MR, et al. Pharmaco-Immunomodulatory Therapy in COVID-19. *Drugs*. 2020;80:1267-92.

9. Takahashi T, Luzum JA, Nicol MR, et al. Pharmacogenomics of COVID-19 therapies. *NPJ Genom Med.* 2020;5:35.
10. NIH. 2020. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/immune-based-therapy/>.
11. Biggioggero M, Crotti C, Becciolini A, et al. Tocilizumab in the treatment of rheumatoid arthritis: an evidence-based review and patient selection. *Drug Des Devel Ther.* 2019;13:57-70
12. Bhattacharyya R, Iyer P, Phua GC, et al. The Interplay Between Coagulation and Inflammation Pathways in COVID-19-Associated Respiratory Failure: A Narrative Review. *Pulm Ther.* 2020 Dec;6(2):215-231.
13. Akdis M, Aab A, Altunbulakli C, et al. Interleukins (from IL-1 to IL-38), interferons, transforming growth factor beta, and TNF-alpha: Receptors, functions, and roles in diseases. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138:984-1010.
14. Gao Y, Ding M, Dong X, et al. Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: a review. *Authorea.* 2020 October 08.
15. Xu X, Han M, Li T, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020;117:10970-5.
16. Aziz M, Haghbin H, Abu Sitta E, et al. Efficacy of tocilizumab in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol.* 2020 Sep 12.
17. Rubio-Rivas M, Ronda M, Padulles A, et al. Beneficial Effect of Corticosteroids in Preventing Mortality in Patients Receiving Tocilizumab to Treat Severe COVID-19 Illness. *Int J Infect Dis.* 2020 Dec;101:290-297.
18. Martinez-Sanz J, Muriel A, Ron R, et al. Effects of tocilizumab on mortality in hospitalized patients with COVID-19: a multicentre cohort study. *Clin Microbiol Infect.* 2020 Sep 23:S1198-743X(20)30573-5.
19. Galvan-Roman JM, Rodriguez-Garcia SC, Roy-Vallejo E, et al. IL-6 serum levels predict severity and response to Tocilizumab in COVID-19: an observational study. *J Allergy Clin Immunol.* 2020 Sep 30:S0091-6749(20)31329-4.
20. Sciascia S, Apra F, Baffa A, et al. Pilot prospective open, single-arm multicentre study on off-label use of tocilizumab in patients with severe COVID-19. *Clin Exp Rheumatol.* 2020;38:529-32.
21. Biran N, Ip A, Ahn J, et al. Tocilizumab among patients with COVID-19 in the intensive care unit: a multicentre observational study. *Lancet Rheumatol.* 2020;2:e603-e12
22. Hermine O, Mariette X, Tharaux PL, et al. Effect of Tocilizumab vs Usual Care in Adults Hospitalized With COVID-19 and Moderate or Severe Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 2020 Oct 20:e206820.

23. Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, et al. Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Dec 10;383(24):2333-2344.
24. Kang S, Tanaka T, Inoue H, et al. IL-6 trans-signaling induces plasminogen activator inhibitor-1 from vascular endothelial cells in cytokine release syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020;117:22351-6.
25. Portsmouth S, Tran Nguyen TN, Beacham E, et al. Combined IL-6 and JAK-STAT inhibition therapy in COVID-19 related sHLH, potential game changer. *Br J Haematol*. 2020 Aug;190(4):525-528.
26. Giamarellos-Bourboulis EJ, Netea MG, Rovina N, et al. Complex Immune Dysregulation in COVID-19 Patients with Severe Respiratory Failure. *Cell Host Microbe*. 2020;27:992-1000 e3.
27. Mazzone A, Salvati L, Maggi L, et al. Impaired immune cell cytotoxicity in severe COVID-19 is IL-6 dependent. *J Clin Invest*. 2020;130:4694-703.
28. Gotzinger F, Santiago-Garcia B, Noguera-Julian A, et al. COVID-19 in children and adolescents in Europe: a multinational, multicentre cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020;4(9):653-61.
29. Kaushik S, Aydin SI, Derespina KR, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection (MIS-C): A Multi-institutional Study from New York City. *J Pediatr*. 2020;224:24-9.
30. Balasubramanian S, Nagendran TM, Ramachandran B, et al. Hyper-inflammatory Syndrome in a Child With COVID-19 Treated Successfully With Intravenous Immunoglobulin and Tocilizumab. *Indian Pediatr*. 2020;57:681-3.
31. Patel PA, Chandrakasan S, Mickells GE, et al. Severe Pediatric COVID-19 Presenting With Respiratory Failure and Severe Thrombocytopenia. *Pediatrics*. 2020 Jul;146(1):e20201437.
32. WHO. 2020. Clinical management of COVID-19: interim guidance. <https://www.who.int/publications/i/item/clinical-management-of-covid-19>.
33. NIH. 2020. Immunomodulators Under Evaluation for the Treatment of COVID-19 Last Updated: November 3, 2020 <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/immune-based-therapy/immunomodulators/>.
34. Chinese NHCNAoT. 2020. Diagnosis and Treatment Protocol for Novel Coronavirus Pneumonia (Trial Version 7). <https://covid19.alliancebrh.com/covid19en/c100036/202004/7983d6f5725c42dabc761c010589cd21/files/1e280b83a7ee49caa5b0253e017f9055.pdf>.
35. Government of India Ministry of Health and Family Welfare Directorate General of Health Services I. 2020. CLINICAL MANAGEMENT PROTOCOL: COVID-19 (Version 4 5 03.07.20) <https://www.mohfw.gov.in/pdf/UpdatedClinicalManagementProtocolforCOVID19dated03072020.pdf>.

36. T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI. 2020. Antisitokin-Antiinflamatuvar Tedaviler, Koagülopati Yönetimi, 07 Kasım 2020, <https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66341/antisitokin-antiinflamatuvar-tedaviler-koagulopati-yonetimi.html>.
37. Bastard P, Rosen LB, Zhang Q, et al. Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. *Science*. 2020 Oct 23;370(6515):eabd4585.
38. Petrak RM, Skorodin NC, Van Hise NW, et al. Tocilizumab as a Therapeutic Agent for Critically Ill Patients Infected with SARS-CoV-2. *Clin Transl Sci*. 2020 Sep 12.
39. Pontali E, Volpi S, Antonucci G, et al. Safety and efficacy of early high-dose IV anakinra in severe COVID-19 lung disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146:213-5.
40. Putman M, Chock YPE, Tam H, et al. Antirheumatic Disease Therapies for the Treatment of COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. *Arthritis Rheumatol*. 2020 Aug 2;10.1002/art.41469.
41. Cavalli G, De Luca G, Campochiaro C, et al. Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with COVID-19, acute respiratory distress syndrome, and hyperinflammation: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2020;2:e325-e31.
42. Iglesias-Julian E, Lopez-Veloso M, de-la-Torre-Ferrera N, et al. High dose subcutaneous Anakinra to treat acute respiratory distress syndrome secondary to cytokine storm syndrome among severely ill COVID-19 patients. *J Autoimmun*. 2020 Dec;115:102537.
43. Langer-Gould A, Smith JB, Gonzales EG, et al. Early identification of COVID-19 cytokine storm and treatment with anakinra or tocilizumab. *Int J Infect Dis*. 2020;99:291-7.
44. Cauchois R, Koubi M, Delarbre D, et al. Early IL-1 receptor blockade in severe inflammatory respiratory failure complicating COVID-19. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020 Aug 11;117(32):18951-3.
45. Huet T, Beaussier H, Voisin O, et al. Anakinra for severe forms of COVID-19: a cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2020;2:e393-e400.
46. Monteagudo LA, Boothby A, Gertner E. Continuous Intravenous Anakinra Infusion to Calm the Cytokine Storm in Macrophage Activation Syndrome. *ACR Open Rheumatol*. 2020;2:276-82
47. Sheng CC, Sahoo D, Dugar S, et al. Canakinumab to reduce deterioration of cardiac and respiratory function in SARS-CoV-2 associated myocardial injury with heightened inflammation (canakinumab in Covid-19 cardiac injury: The three C study). *Clin Cardiol*. 2020 Oct;43(10):1055-1063.
48. Ucciferri C, Auricchio A, Di Nicola M, et al. Canakinumab in a subgroup of patients with COVID-19. *Lancet Rheumatol*. 2020;2:e457-ee8.
49. Chen G, Wu D, Guo W, et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest*. 2020;130:2620-9.

50. Feldmann M, Maini RN, Woody JN, et al. Trials of anti-tumour necrosis factor therapy for COVID-19 are urgently needed. *Lancet*. 2020;395:1407-9.
51. Okeke F, Mone A, Swaminath A. The Course of SARS-COV2 Infection Was Not Severe in a Crohn's Patient Who Administered Maintenance Anti-TNF Therapy Overlapping the Early Pre-Symptomatic Period of Infection. *Antibodies (Basel)*. 2020 Aug 15;9(3):42.
52. Duret PM, Sebbag E, Mallick A, et al. Recovery from COVID-19 in a patient with spondyloarthritis treated with TNF-alpha inhibitor etanercept. *Ann Rheum Dis*. 2020;79:1251-2
53. Abdullah A, Neurath MF, Atreya R. Mild COVID-19 Symptoms in an Infliximab-Treated Ulcerative Colitis Patient: Can Ongoing Anti-TNF Therapy Protect against the Viral Hyperinflammatory Response and Avoid Aggravated Outcomes? *Visc Med*. 2020;36:338-42.
54. Stallmach A, Kortgen A, Gonnert F, et al. Infliximab against severe COVID-19-induced cytokine storm syndrome with organ failure-a cautionary case series. *Crit Care*. 2020 Jul 17;24(1):444.
55. Brenner EJ UR, Colombel JF, Kappelman MD. SECURE-IBD Database Public Data Update. 2020. covidibd.org.
56. Allocca M, Fiorino G, Zallot C, et al. Incidence and Patterns of COVID-19 Among Inflammatory Bowel Disease Patients From the Nancy and Milan Cohorts. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18:2134-5.
57. Tursi A, Angarano G, Monno L, et al. COVID-19 infection in Crohn's disease under treatment with adalimumab. *Gut*. 2020;69:1364-5.
58. Gianfrancesco M, Hyrich KL, Al-Adely S, et al. Characteristics associated with hospitalisation for COVID-19 in people with rheumatic disease: data from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry. *Ann Rheum Dis*. 2020;79:859-66.
59. Lenti MV, Gregorini M, Borrelli de Andreis F, et al. Acute kidney injury caused by COVID-19 in a patient with Crohn's disease treated with adalimumab. *J Clin Pathol*. 2020. doi:10.1136/jclinpath-2020-206912.
60. Harrison C. Focus shifts to antibody cocktails for COVID-19 cytokine storm. *Nat Biotechnol*. 2020;38:905-8.