

OSTROWSKA, Barbara, KOŁODZIEJCZYK, Kacper, BRANEWSKA, Justyna, HOP, Izabela, MATYSEK, Mikołaj, OLSZANICKA, Anna, IMIOŁO, Jan, MACIĄG, Anna, NIEMIEC, Rafal & GALAS, Adam. Is immunosuppressive therapy an effective treatment for COVID-19? – literature review. *Journal of Education, Health and Sport*. 2023;29(1):45-51. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.29.01.005>
<https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/43633>
<https://zenodo.org/record/7930225>

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of December 21, 2021. No. 32343. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences). Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 21 grudnia 2021 r. Lp. 32343. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przynależność dyscypliny naukowej: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu).

© The Authors 2023;

This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.

Received: 19.04.2023. Revised: 20.04.2023. Accepted: 15.05.2023. Published: 15.05.2023.

Is immunosuppressive therapy an effective treatment for COVID-19? – literature review

Czy leki immunosupresyjne są efektywnym sposobem leczenia COVID-19? – przegląd literatury

Barbara Ostrowska, Kacper Kołodziejczyk, Justyna Branewska, Mikołaj Matysek, Anna Olszanicka,
Jan Imioło, Anna Maciąg, Rafał Niemiec, Izabela Hop, Adam Galas

Barbara Ostrowska

ostrowskaxb@gmail.com

Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. F. Chopina w Rzeszowie

<https://orcid.org/0009-0005-1241-1450>

Kacper Kołodziejczyk

kako10496@gmail.com

109 Szpital Wojskowy z Przychodnią SP ZOZ w Szczecinie

<https://orcid.org/0009-0009-0004-9908>

Justyna Branewska

justynabranewska@gmail.com

Samodzielny Publiczny Wojewódzki Szpital Zespolony w Szczecinie

<https://orcid.org/0009-0009-9523-9551>

Izabela Hop

iza2310@gmail.com

109 Szpital Wojskowy z Przychodnią SP ZOZ w Szczecinie

<https://orcid.org/0009-0007-9260-8409>

Mikołaj Matysek

matysek0602@gmail.com

Szpital Miejski Specjalistyczny im. Gabriela Narutowicza w Krakowie

<https://orcid.org/0000-0002-4826-3008>

Anna Olszanicka

olszanicka1995@gmail.com

Szpital Uniwersytecki w Krakowie

<https://orcid.org/0009-0009-9381-978X>

Jan Imioło

jimiolo95@gmail.com

Szpital Specjalistyczny im. Stefana Żeromskiego SP ZOZ w Krakowie

<https://orcid.org/0009-0009-1575-6998>

Anna Maciąg
anna.maciag95@gmail.com
Szpital Św. Michała Archanioła - Centrum Medyczne w Łąncucie
<https://orcid.org/0009-0000-1338-1883>

Rafał Niemiec
germanik1997@gmail.com
Szpital Uniwersytecki w Krakowie
<https://orcid.org/0009-0007-9310-3285>

Adam Galas
galasadam3372@gmail.com
Szpital Uniwersytecki w Krakowie
<https://orcid.org/0009-0009-5491-0687>

ABSTRACT

Introduction: The disease caused by SARS-CoV-2 is associated with a dysregulated immune response and a generalized inflammatory response. Therefore, during the search for effective therapy, attention was paid to drugs affecting and stabilizing such a response - tocilizumab, sarilumab, siltuximab, anakinra, baricitinib.

Purpose of the work: Evaluation of the impact of immunosuppressant therapy on the course of the disease caused by the SARS-CoV-2 virus.

Material and methods: The work was based on a review of available medical publications about immunosuppressive therapy for COVID-19 treatment. The literature in the PubMed and Google Scholar databases was searched based on the following keywords: tocilizumab, sarilumab, siltuximab, baricitinib, COVID-19, SARS-CoV-2, immunosuppressive therapy.

Conclusion: Based on the analysis of the literature, the most effective therapeutic option seems to be tocilizumab. Promising alternatives may be sarilumab and siltuximab as they have the same target point of action. However, it is necessary to conduct further tests on their operation. The use of baricitinib may be useful, but probably only in certain circumstances. Anakinra proved to be much less effective. It should therefore be used with great caution.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, immunosuppressive therapy, tocilizumab, sarilumab, siltuximab, baricitinib

WSTĘP

Pandemia spowodowana SARS-CoV-2 wpłynęła niemal na każdą sferę życia człowieka. Priorytetem stał się rozwój nauk medycznych mający na celu znalezienie takiego leku, który potrafiłby niwelować wirusa w organizmie człowieka, zapobiegać rozwojowi choroby – jej zarówno bezpośrednim, jak i odległym powikłaniom oraz ewentualnym kolejnym zakażeniom.

Szybko postępująca pandemia spowodowała, że priorytetem badaczy, oprócz poszukiwań nowych leków, stała się weryfikacja działań substancji już znanych. Choroba wywołana przez SARS-CoV-2 jest związana z rozregulowaną odpowiedzią immunologiczną i uogólnioną reakcją zapalną. Biorą w niej udział między innymi interleukina 1 oraz interleukina 6. [1] Dlatego też pod lupę wzięto leki modulujące ich działanie – tocilizumab, sarilumab, anakinrę [1,3,4]. Interesujący stał się także baricytynib - inhibitor kinazy janusowej JAK1 i JAK2 [2] z uwagi na fakt, iż szlak JAK-STAT pośredniczy w działaniu kilku cytokin, w tym też IL-6.

ROLA INTERLEUKINY 6

IL-6 bierze udział w różnorodnych procesach fizjologicznych, takich jak aktywacja limfocytów T, indukcja wydzielania immunoglobulin, indukcja wytwarzania białek ostrej fazy w wątrobie i stymulacja hematopoezy. Odgrywa również rolę w patogenezie chorób, w tym chorób zapalnych, osteoporozy i chorób nowotworowych.

Poziomy IL-6 w osoczu są podwyższone u pacjentów na oddziałach intensywnej terapii z COVID-19 i wydają się być dodatnio skorelowane z ciężkością i śmiertelnością w przebiegu choroby. Analiza dostępnych

danych wskazuje, że podwyższony jej poziom jest istotnie związany z niekorzystnymi wynikami klinicznymi, takimi jak przyjęcie na OIOM, ARDS i śmierć. Pacjenci z takimi komplikacjami mieli prawie trzykrotnie wyższe poziomy IL-6 w surowicy niż osoby z niepowikłaną postacią choroby [16].

Przypuszcza się, że hamowanie IL-6 jest obiecującą strategią terapeutyczną mającą na celu ingerencję w rozwój burzy cytokinowej i tym samym zahamowanie przebiegu choroby [5,6,17]. Powszechnie badanymi antagonistami IL-6 są przeciwciała monoklonalne, które wiążą się zarówno ze związanymi z błoną, jak i rozpuszczalnymi receptorami IL-6: sIL-6R i mIL-6R (tocilizumab i sarilumab), albo bezpośrednio z IL-6 (siltuksymab).

TOCILIZUMAB

Tocilizumab – receptorowe przeciwciało monoklonalne anti-IL-6 – jest szeroko stosowany między innymi u pacjentów ze schorzeniami reumatologicznymi oraz w leczeniu burzy cytokinowej wtórnej do terapii CAR-T. Może być podawany zarówno dożylnie, jak i podskórnie. Ostatnie publikacje ujawniły korzyści kliniczne leczenia tocilizumabem pacjentów z COVID-19 [1,7, 8].

Udowodniona została korzystna korelacja wczesnego podawania tocilizumabu z niższymi wskaźnikami śmiertelności wśród krytycznie chorych pacjentów, szczególnie tych z gwałtownym przebiegiem choroby [5,9,20]. Inna metaanaliza również wykazała, że leczenie tocilizumabem przyniosło obiecujące wyniki w zmniejszeniu 28-dniowej śmiertelności i progresji do wentylacji mechanicznej u pacjentów z COVID-19 o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, bez obciążenia poważnymi zdarzeniami niepożądanymi [3]. Wykazano także korzystny wpływ na ryzyko śmiertelności [11–15].

Co istotne, tocilizumab wykazał zadowalający poziom bezpieczeństwa w praktyce klinicznej. Nie stwierdzono większej częstości występowania zdarzeń niepożądanych, w tym wtórnych infekcji i hepatotoksyczności [5,10]. Badania wykazały jednak, że stosowanie tocilizumabu zwiększa ryzyko wystąpienia koinfekcji grzybiczych [2]. W takim przypadku istotne jest dokonanie racjonalnej oceny korzyści i skutków ubocznych płynących ze stosowania leku. Analizując powyższe wydaje się, że mimo potencjalnego ryzyka zastosowanie tocilizumabu jest uzasadnione. Tym bardziej, że istnieje możliwość równoległego wprowadzenia terapii przeciwrzybiczej. Dzięki takiemu postępowaniu udaje się uzyskać optymalny efekt kliniczny.

Można więc udowodnić potencjalną rolę terapeutyczną leczenia tocilizumabem u pacjentów z COVID-19 o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego we wczesnym okresie od początku pogorszenia stanu klinicznego, zwłaszcza w przypadku jednoczesnego podawania kortykosteroidów. Strategia skojarzenia tocilizumabu z kortykosteroidem może poprawić wyniki terapeutyczne w przypadkach, gdy pojedyncza terapia zawodzi. [3,19].

Jednak nie wszyscy pacjenci z COVID-19 wykazują korzystne efekty leczenia antagonistami receptora IL-6. Jest to prawdopodobnie spowodowane niejednorodnym charakterem choroby, jednocześnie stosowanymi lekami, poziomami markerów stanu zapalnego. Dużą rolę odgrywają także czynniki takie jak dawkowanie, czas trwania leczenia tocilizumabem lub sarilumabem. Terapia immunomodulująca, zwłaszcza tocilizumabem, stanowi obiecującą alternatywę dla pacjentów z ciężkim COVID-19. Jednak istnieje pilna potrzeba dalszych badań naukowych w tym temacie z uwagi na dynamikę zmian na poziomie molekularnym SARS-CoV-2.

SARILUMAB I SILTUKSYMAB

Sarilumab – monoklonalne przeciwciało wiążące się z receptorem interleukiny-6 – jest zatwierdzony do leczenia dorosłych z umiarkowanym lub ciężkim reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS), którzy nie reagują lub nie tolerują leczenia. Jest on podawany w postaci iniekcji podskórnych.

Siltuksymab – chimeryczne przeciwciało monoklonalne, które wiąże się z interleukiną-6 – jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z wieloogniskową chorobą Castleman’a niezakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) ani ludzkim wirusem opryszczki-8 (HHV-8). Stosuje się go w formie dożylniej.

Udało się wykazać w pojedynczych badaniach, że stosowanie sarilumabu wiązało się z lepszymi wynikami leczenia i skróconym czasem hospitalizacji [2]. Według niektórych ustaleń taka terapia nie wiązała się ze znaczącym ryzykiem poważnych zdarzeń niepożądanych. Z innego badania [18] wynika, że wśród hospitalizowanych z powodu COVID-19 leczonych jednocześnie kortykosteroidami istnieje duże prawdopodobieństwo, że stosowanie sarilumabu wiąże się z podobną redukcją śmiertelności w porównaniu z tocilizumabem. Analizy prowadzone przez badaczy sugerują, że sarilumab może być skuteczną alternatywą dla tocilizumabu w celu zmniejszenia śmiertelności wśród hospitalizowanych pacjentów z COVID-19 leczonych jednocześnie kortykosteroidami.

Jednak działanie sarilumabu jest wciąż niepewne. W innej analizie [3] nie miał on znaczącego wpływu na 28-dniową śmiertelność, niezależnie od ciężkości przebiegu choroby.

Stosunkowo niewielka liczba badań dotyczących leczenia sarilumabem lub siltuksymabem ogranicza możliwość oceny leczenia w zoptymalizowanej grupie pacjentów. Trwają badania porównawcze uwzględniające czynniki towarzyszące, takie jak wielkość dawek kortykosteroidów czy fakt zaszczepienia. Wraz z pojawieniem się nowych wariantów wirusa istotne mogą się okazać wszelkie terapie kombinowane.

Ilość dowodów na skuteczność stosowania sarilumabu lub siltuksymabu w terapii COVID-19 jest obecnie niewystarczająca i randomizowane badania kliniczne na ten temat są pilnie potrzebne.

BARICYTYNIB

Baricytynib przejawia swoje działanie zarówno poprzez hamowanie patologicznej reakcji układu immunologicznego, jak i ograniczanie stanu zapalnego z powodu inhibicji szlaku JAK1/JAK2 [21]. Pozytywne wyniki randomizowanych badań doprowadziły do rekomendacji baricytynibu przez FDA w niektórych wariantach COVID-19 oraz jego zalecenia w wytycznych U.S. NIH. Do tego samego wniosku doszedł komitet ekspertów WHO, który zalecił baricytynib w ciężkim i krytycznym przebiegu COVID-19.

Potwierdzają to badania, z których wynika, iż stosowanie baricytynibu miało pozytywną korelację z mniejszą ilością przyjęć na oddział intensywnej terapii, rzadszą koniecznością inwazyjnej wentylacji mechanicznej oraz poprawiło wskaźnik utlenowania krwi u chorych. Dane wykazały również, że baricytynib zmniejszał ryzyko wystąpienia powikłań [24,25,27]. Aktualne metaanalizy pokazały, że lek ten statystycznie istotnie zmniejszał śmiertelność i progresję choroby u pacjentów z COVID-19 [23,24]. Jeśli chodzi o wybór dawki, wydaje się, że grupa otrzymująca duże dawki prezentowała dodatkowe korzyści w zakresie skuteczności klinicznej [27]. Należy pamiętać również o tym, że niezwykle istotny jest czas, w jakim terapia zostanie rozpoczęta, wpłynie to bowiem na kontrolę replikacji wirusa. Inhibitory JAK powinno się podawać przez pierwsze 1-2 tygodnie choroby, aby zoptymalizować ich korzystne działanie w hamowaniu nadmiernej odpowiedzi immunologicznej [25].

W innej analizie zastosowanie inhibitorów JAK korelowało ze zmniejszoną częstością stosowania inwazyjnej wentylacji mechanicznej, miało jednak jedynie graniczny wpływ na wskaźniki przyjęć na oddział intensywnej terapii oraz częstość występowania zespołu niewydolności oddechowej (ARDS). Inhibitory JAK nie zmniejszały istotnie długości hospitalizacji [22].

Toczą się dyskusje, czy inhibitory szlaków JAK mogą być rutynowo stosowane w leczeniu COVID-19. Wydaje się to być możliwe z uwagi na powyższe informacje oraz fakt, że tofacytynib został również zarekomendowany przez US NIH w przypadku niedostępności baricytynibu. W tej chwili przekonujące dane dotyczą jednak wyłącznie użycia baricytynibu w określonych okolicznościach [21-26]. Jego dodatkowymi zaletami mogą być niskie koszty, łatwa produkcja i wygodne przechowywanie [27].

ROLA INTERLEUKINY 1

IL-1 jest cytokiną prozapalną, której poziom jest rozregulowany u pacjentów z ciężkim zakażeniem SARS-CoV-2. Jest ona związana z kliniczną progresją COVID-19 [38]. Ponadto uszkodzenie nabłonka przez wirusa powoduje wydzielanie IL-1 β , co prowadzi z kolei do uwolnienia większej ilości IL-1 w celu rekrutacji i aktywacji dodatkowych komórek odpornościowych.

ANAKINRA

Anakinra – rekombinowany antagonist receptoru ludzkiej interleukiny-1 – to lek zatwierdzony do terapii niektórych chorób reumatologicznych, tj. reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) i choroby Still'a [37].

Pod koniec grudnia 2021 roku Europejska Agencja Leków (EMA) rozszerzyła zgodę na zastosowanie anakinry w leczeniu COVID-19 u pacjentów z podwyższonym poziomem rozpuszczalnego urokinazowego receptora aktywatora plazminogenu (suPAR). Poprzez konkurencyjne hamowanie wiązania cytokin z antagonistami receptora interleukiny, anakinra ma potencjał, by kontrolować aktywny stan zapalny i przerwać pętlę autozapalną [30,39]. Dostępne dowody wskazują, że leczenie takie zmniejsza zarówno potrzebę inwazyjnej wentylacji mechanicznej, jak i ryzyko zgonu hospitalizowanych niezaintubowanych pacjentów z COVID-19 bez zwiększania ryzyka zdarzeń niepożądanych [35,36]. W innych próbach, biorących pod uwagę 1297 oraz 2032 badanych, zauważono, że średnie wartości ferrytyny jako parametru zapalnego w surowicy oraz D-dimery uległy

obniżeniu. To sugerowało, że anakinra jest potencjalnie silnym kandydatem na środek przeciwpalny w celu zmniejszenia śmiertelności u pacjentów z COVID-19, szczególnie u pacjentów z podwyższonymi biomarkerami stanu zapalnego. [33-35].

Jednak w wielu badaniach wykazano, iż anakinra nie miała wpływu na śmiertelność dorosłych hospitalizowanych pacjentów z zakażeniem SARS-CoV-2 [30,32], poprawę lub pogorszenie stanu klinicznego, a także na wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania w porównaniu z samym placebo lub standardową opieką [30].

Anakinra wykazała dużo mniejszą skuteczność w leczeniu COVID-19. Kolejne badania z jej udziałem są więc zalecane, a jej stosowanie powinno jak na razie być ograniczone.

DYSKUSJA

Wirus SARS-CoV-2 nadal stanowi poważny globalny problem zdrowotny, dlatego tak ważne jest poznanie wpływu leków na przebieg infekcji. Niewątpliwie oprócz stosowanych leków na przebieg choroby może mieć wpływ wiele innych, dodatkowych zmiennych, m.in. wiek, płeć, BMI, choroby współistniejące czy jednoczesne stosowanie glikokortykosteroidów. W związku z przedstawionymi danymi warto także zwrócić szczególną uwagę na edukację pacjenta, dostępność informacji dotyczących przebiegu zakażenia a także możliwość zastosowania działań profilaktycznych, np. wykonania szczepień.

Rozpatrując rolę leków immunosupresyjnych w leczeniu COVID-19 należy zwrócić uwagę na poziom skuteczności preparatu wobec różnych wariantów wirusa. Pandemia trwa już 3 lata; WHO wskazało do tej pory na występowanie wielu wariantów wirusa. Warto monitorować skuteczność leku w leczeniu następstw patologicznej odpowiedzi układu odpornościowego na infekcję koronawirusem.

WNIOSKI

Z powyższych informacji wynika, że ciężkość kliniczna choroby wydaje się być związana z burzą cytokin z nadprodukcją rozpuszczalnych mediatorów stanu zapalnego. Z tych powodów jest zrozumiałe i uzasadnione, że wielu naukowców pochyliło się nad badaniem leków immunosupresyjnych i ich wpływem na efekt kliniczny. Obserwacja efektywności działania leków wykazała, że potencjał immunoterapii wzrósł i powinien być rozwijany w przyszłych badaniach. [1,3]

Najbardziej skuteczną opcją terapeutyczną wydaje się być tocilizumab. Obiecującymi alternatywami mogą być sarilumab i siltuksymab, ponieważ mają ten sam punkt uchwytu działania. Niezbędne jednak jest przeprowadzenie kolejnych testów nad ich działaniem.

Użycie baricytinibu może być efektywne w określonych okolicznościach. Wydaje się on być obiecującym oraz bezpiecznym kandydatem na lek przeciw ciężkiemu przebiegowi choroby covidowej.

Zdecydowanie mniej skuteczna okazała się być anakinra. Pomimo faktu, iż jej działanie również pośrednio hamuje interleukinę-6, nie wykazano dużej aktywności klinicznej. Należy ją stosować więc z dużą ostrożnością.

Ważne jest, aby prowadzić takie badania, ponieważ zrozumienie metod leczenia COVID-19 opartych na dowodach (EBM) zapewni optymalną opiekę nad pacjentami, zmniejszając w ten sposób zachorowalność i śmiertelność. [1]

Bibliografia

1. Peng J, Fu M, Mei H, et al. Efficacy and secondary infection risk of tocilizumab, sarilumab and anakinra in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol.* 2022;32(3):e2295
2. Khan FA, Stewart I, Fabbri L, Moss S, Robinson K, Smyth AR, Jenkins G. Systematic review and meta-analysis of anakinra, sarilumab, siltuximab and tocilizumab for COVID-19. *Thorax.* 2021 Sep;76(9):907-919. doi: 10.1136/thoraxjnl-2020-215266. Epub 2021 Feb 12. PMID: 33579777; PMCID: PMC7886668
3. Yu SY, Koh DH, Choi M, Ryoo S, Huh K, Yeom JS, Yoon YK. Clinical efficacy and safety of interleukin-6 receptor antagonists (tocilizumab and sarilumab) in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Emerg Microbes Infect.* 2022 Dec;11(1):1154-1165. doi: 10.1080/22221751.2022.2059405. PMID: 35343397; PMCID: PMC9037226.
4. RECOVERY Collaborative Group. Baricitinib in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial and updated meta-analysis. *Lancet.* 2022 Jul 30;400(10349):359-368. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01109-6. Erratum in: *Lancet.* 2022 Oct

5. 1;400(10358):1102. PMID: 35908569; PMCID: PMC9333998.
6. Wei Q, Lin H, Wei RG, Chen N, He F, Zou DH, Wei JR. Tocilizumab treatment for COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Infect Dis Poverty*. 2021 May 18;10(1):71. doi: 10.1186/s40249-021-00857-w. PMID: 34001244; PMCID: PMC8128625.
7. Zhang J, Hao Y, Ou W, Ming F, Liang G, Qian Y, et al. Serum interleukin-6 is an indicator for severity in 901 patients with SARS-CoV-2 infection: a cohort study. *J Trans Med*. 2020;18:406. <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02571-x>.
8. Martínez-Sanz J, Muriel A, Ron R, Herrera S, Pérez-Molina JA, Moreno S, et al. Effects of tocilizumab on mortality in hospitalized patients with COVID-19: a multicentre cohort study. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27(2):238–43. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.09.021>.
9. Kewan T, Covut F, Al-Jaghbeer MJ, Rose L, Gopalakrishna KV, Akbik B. Tocilizumab for treatment of patients with severe COVID-19: a retrospective cohort study. *EclinicalMedicine*. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100418>.
10. Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, Fernandes AD, Harvey L, Foulkes AS, et al. Efficacy of tocilizumab in patients hospitalized with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383:2333–44. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2028836>
11. Salama C, Han J, Yau L, Reiss WG, Kramer B, Neidhart JD, et al. Tocilizumab in patients hospitalized with Covid-19 pneumonia. *N Engl J Med*. 2021. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2030340>.
12. Avni T, Leibovici L, Cohen I, et al. Tocilizumab in the treatment of COVID-19—a meta-analysis. *QJM*. 2021 Nov 5;114(8):577–586.
13. Aziz M, Haghbin H, Abu Sitta E, et al. Efficacy of tocilizumab in COVID-19: a systematic review and metaanalysis. *J Med Virol*. 2021;93(3):1620–1630.
14. Belletti A, Campochiaro C, Marmiere M, et al. Efficacy and safety of IL-6 inhibitors in patients with COVID-19 pneumonia: a systematic review and meta-analysis of multicentre, randomized trials. *Ann Intensive Care*. 2021 Oct 26;11(1):152.
15. Malgic J, Schoones JW, Pijls BG. Decreased mortality in coronavirus disease 2019 patients treated with 1164 S.-Y. Yu et al. tocilizumab: a rapid systematic review and metaanalysis of observational studies. *Clin Infect Dis*. 2021 Jun 1;72(11):e742–e749.
16. Shankar-Hari M, Vale CL, Godolphin PJ, et al. Association between administration of IL-6 antagonists and mortality among patients hospitalized for COVID-19: a meta-analysis. *JAMA*. 2021 Aug 10;326(6):499–518.
17. Coomes EA, Haghbayan H. Interleukin-6 in Covid-19: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol*. 2020 Nov;30(6):1-9. doi: 10.1002/rmv.2141. Epub 2020 Aug 26. PMID: 32845568; PMCID: PMC7460877.
18. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group; Shankar-Hari M, Vale CL, Godolphin PJ, Fisher D, Higgins JPT, Spiga F, Savovic J, Tierney J, Baron G, Benbenishty JS, Berry LR, Broman N, Cavalcanti AB, Colman R, De Buysler SL, Derde LPG, Domingo P, Omar SF, Fernandez-Cruz A, Feuth T, Garcia F, Garcia-Vicuna R, Gonzalez-Alvaro I, Gordon AC, Haynes R, Hermine O, Horby PW, Horick NK, Kumar K, Lambrecht BN, Landray MJ, Leal L, Lederer DJ, Lorenzi E, Mariette X, Merchante N, Misnan NA, Mohan SV, Nivens MC, Oksi J, Perez-Molina JA, Pizov R, Porcher R, Postma S, Rajasuriar R, Ramanan AV, Ravaud P, Reid PD, Rutgers A, Sancho-Lopez A, Seto TB, Sivapalasingam S, Soin AS, Staplin N, Stone JH, Strohbehn GW, Sunden-Cullberg J, Torre-Cisneros J, Tsai LW, van Hoogstraten H, van Meerten T, Veiga VC, Westerweel PE, Murthy S, Diaz JV, Marshall JC, Sterne JAC. Association Between Administration of IL-6 Antagonists and Mortality Among Patients Hospitalized for COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA*. 2021 Aug 10;326(6):499-518. doi: 10.1001/jama.2021.11330. PMID: 34228774; PMCID: PMC8261689.
19. Albuquerque AM, Eckert I, Tramujas L, Butler-Laporte G, McDonald EG, Brophy JM, Lee TC. Effect of tocilizumab, sarilumab, and baricitinib on mortality among patients hospitalized for COVID-19 treated with corticosteroids: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2023 Jan;29(1):13-21. doi: 10.1016/j.cmi.2022.07.008. Epub 2022 Jul 19. PMID: 35863630; PMCID: PMC9293401.
20. Lim PC, Wong KL, Rajah R, Chong MF, Chow TS, Subramaniam S, Lee CY. Comparing the efficacy of tocilizumab with corticosteroid therapy in treating COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Daru*. 2022 Jun;30(1):211-228. doi: 10.1007/s40199-021-00430-8. Epub 2022 Jan 27. PMID: 35084705; PMCID: PMC8792140.
21. Mahroum N, Watad A, Bridgewood C, Mansour M, Nasr A, Hussein A, Khamisy-Farah R, Farah R, Gendelman O, Lidar M, Shoenfeld Y, Amital H, Kong JD, Wu J, Bragazzi NL, McGonagle D. Systematic Review and Meta-Analysis of Tocilizumab Therapy versus Standard of Care in over 15,000 COVID-19 Pneumonia Patients during the First Eight Months of the Pandemic. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Aug 30;18(17):9149. doi: 10.3390/ijerph18179149. PMID: 34501738; PMCID: PMC8431489.
22. Levy G, Guglielmelli P, Langmuir P, Constantinescu SN. JAK inhibitors and COVID-19. *J Immunother Cancer*. 2022 Apr;10(4):e002838. doi: 10.1136/jitc-2021-002838. PMID: 35459733; PMCID: PMC9035837.
23. Chen CX, Wang JJ, Li H, Yuan LT, Gale RP, Liang Y. JAK-inhibitors for coronavirus disease-2019

- (COVID-19): a meta-analysis. *Leukemia*. 2021 Sep;35(9):2616-2620. doi: 10.1038/s41375-021-01266-6. Epub 2021 May 14. PMID: 33990684; PMCID: PMC8119232.
24. Manoharan S, Ying LY. Does baricitinib reduce mortality and disease progression in SARS-CoV-2 virus infected patients? A systematic review and meta analysis. *Respir Med*. 2022 Oct;202:106986. doi: 10.1016/j.rmed.2022.106986. Epub 2022 Sep 16. PMID: 36150282; PMCID: PMC9477792.
 25. Tahsini Tekantapeh S, Ghojzadeh M, Ghamari AA, Mohammadi A, Soleimanpour H. Therapeutic and anti-inflammatory effects of baricitinib on mortality, ICU transfer, clinical improvement, and CRS-related laboratory parameters of hospitalized patients with moderate to severe COVID-19 pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Respir Med*. 2022 Oct;16(10):1109-1132. doi: 10.1080/17476348.2022.2114899. Epub 2022 Sep 8. PMID: 35981253.
 26. Limen RY, Sedono R, Sugiarto A, Hariyanto TI. Janus kinase (JAK)-inhibitors and coronavirus disease 2019 (Covid-19) outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2022 Mar;20(3):425-434. doi: 10.1080/14787210.2021.1982695. Epub 2021 Sep 29. PMID: 34538216; PMCID: PMC8500309.
 27. Chen CY, Chen WC, Hsu CK, Chao CM, Lai CC. Clinical efficacy and safety of Janus kinase inhibitors for COVID-19: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int Immunopharmacol*. 2021 Oct;99:108027. doi: 10.1016/j.intimp.2021.108027. Epub 2021 Jul 31. PMID: 34343937; PMCID: PMC8324418.
 28. Lin Z, Niu J, Xu Y, Qin L, Ding J, Zhou L. Clinical efficacy and adverse events of baricitinib treatment for coronavirus disease-2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol*. 2022 Apr;94(4):1523-1534. doi: 10.1002/jmv.27482. Epub 2021 Dec 13. PMID: 34846766; PMCID: PMC9015594.
 29. Patoulas D, Doumas M, Papadopoulos C, Karagiannis A. Janus kinase inhibitors and major COVID-19 outcomes: time to forget the two faces of Janus! A meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Rheumatol*. 2021 Nov;40(11):4671-4674. doi: 10.1007/s10067-021-05884-4. Epub 2021 Aug 24. PMID: 34431004; PMCID: PMC8384394.
 30. Peng J, Fu M, Mei H, Zheng H, Liang G, She X, Wang Q, Liu W. Efficacy and secondary infection risk of tocilizumab, sarilumab and anakinra in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol*. 2022 May;32(3):e2295. doi: 10.1002/rmv.2295. Epub 2021 Sep 24. PMID: 34558756; PMCID: PMC8646369.
 31. Dahms K, Mikolajewska A, Ansems K, Metzendorf MI, Benstoem C, Stegemann M. Anakinra for the treatment of COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Med Res*. 2023 Feb 25;28(1):100. doi: 10.1186/s40001-023-01072-z. PMID: 36841793; PMCID: PMC9959952.
 32. Khan FA, Stewart I, Fabbri L, Moss S, Robinson K, Smyth AR, Jenkins G. Systematic review and meta-analysis of anakinra, sarilumab, siltuximab and tocilizumab for COVID-19. *Thorax*. 2021 Sep;76(9):907-919. doi: 10.1136/thoraxjnl-2020-215266. Epub 2021 Feb 12. PMID: 33579777; PMCID: PMC7886668.
 33. Shang W, Zhang Y, Wang G, Han D. Anakinra was not associated with lower mortality in hospitalised COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Rev Med Virol*. 2023 Mar;33(2):e2418. doi: 10.1002/rmv.2418. Epub 2023 Jan 4. PMID: 36600551.
 34. Naveed Z, Sarwar M, Ali Z, Saeed D, Choudhry K, Sarfraz A, Sarfraz Z, Felix M, Cherrez-Ojeda I. Anakinra treatment efficacy in reduction of inflammatory biomarkers in COVID-19 patients: A meta-analysis. *J Clin Lab Anal*. 2022 Jun;36(6):e24434. doi: 10.1002/jcla.24434. Epub 2022 Apr 18. PMID: 35435272; PMCID: PMC9110982.
 35. Pasin L, Cavalli G, Navalesi P, Sella N, Landoni G, Yavorovskiy AG, Likhvantsev VV, Zangrillo A, Dagna L, Monti G. Anakinra for patients with COVID-19: a meta-analysis of non-randomized cohort studies. *Eur J Intern Med*. 2021 Apr;86:34-40. doi: 10.1016/j.ejim.2021.01.016. Epub 2021 Feb 5. PMID: 33581979; PMCID: PMC7862887.
 36. Malik H, Bint Abdul Jabbar H, Latif F, Sarfraz A, Sarfraz Z, Sarfraz M. The efficacy of anakinra compared to standard care of treatment for COVID-19: a meta-analysis. *Turk J Med Sci*. 2022 Jun;52(3):547-553. doi: 10.55730/1300-0144.5345. Epub 2022 Jun 16. PMID: 36326309.
 37. Barkas F, Filippas-Ntekouan S, Kosmidou M, Liberopoulos E, Lontos A, Milionis H. Anakinra in hospitalized non-intubated patients with coronavirus disease 2019: a Systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Dec 1;60(12):5527-5537. doi: 10.1093/rheumatology/keab447. PMID: 33999135; PMCID: PMC8194671.
 38. European Medicines Agency. Summary of product characteristics. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kineret-epar-product-information_en.pdf. Accessed 17 Mar 2022.
 39. van de Veerdonk FL, Netea MG. Blocking IL-1 to prevent respiratory failure in COVID-19. *Crit Care Med*. 2020;24:445.
 40. European Medicines Agency. Assessment Report Kineret. https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/kineret-h-c-000363-ii-0086-epar-assessment-report-variation_en.pdf. Accessed 7 Apr 2022.