

İmmün Modölatör Tedaviler – COVID-19

Doç. Dr. Aslıhan
Candevir



IL-1 İnhibitörleri

Giriş - IL-1

- Yüksek düzeyde proinflamatuvar sitokinler, C-reaktif protein (CRP) ve ferritin şiddetli COVID-19'u olan hastalarda daha kötü sonuçlarla ilişkilidir.
- Artan kanıtlar, bu hastaların sitokin fırtınası sendromlarına benzeyen bir hiperinflamatuvar sendrom geliştirdiğini ve potansiyel olarak immünomodülatör tedaviden fayda göreceklarini düşündürmektedir

IL-1 Etki Mekanizması

- Bağışıklık savunmasında ve immün aracılı hastalıkta önemli olan oldukça güçlü bir proinflamatuvar aracıdır
- Hem doğuştan hem de adaptif bağışıklık fonksiyonuna katılır
- Etkileri arasında
 - sitokinlerin üretimini
 - hücre göçünü desteklemek için lökositler ve endotelial hücreler üzerindeki adhezyon moleküllerinin up-regülasyonunu
- Hipotalamus yoluyla ateş tetikleyen başlıca endojen pirojendir

IL-1 Etki Mekanizması

- T hücrelerinin proinflamatuvar T yardımcı 17 (Th17) hücrelerine farklılaşmasını etkiler,
- Aynı zamanda CD4 + ve CD8 + T hücrelerinin işlevine yardımcı olur ve efektör T hücresi sitokin üretimini teşvik eder
- IL-1'in üç farmakolojik inhibitörü (bazen bloker olarak adlandırılır)
 - anakinra,
 - canakinumab
 - rilonacept

İnterlökin-1 inhibitörleri

	Anakinra	Canakinumab	Rilonacept
Hedef	IL-1alfa, IL-1beta	IL-1beta	IL-1alfa, IL-1beta (IL-1ra)
Etki mekanizması	IL-1ra	Anti-IL-1beta	IL-1 "trap" fusion protein
IgG izotipi	N/A	IgG1, kappa	IgG1 (sadece ağır zincir)
Yarı ömrü	4 -6 saat	26 gün	7 gün
Uygulama	SC (IV)	SC*	SC
Uygulama sıklığı	Günlük	Her 1-2 ayda bir	Haftalık
Böbrek doz ayarlaması	Evet	Hayır	Hayır
Antiinflamatuvar potansiyeli	+++	+++	++
FDA-onaylı endikasyonlar	<ul style="list-style-type: none">• CAPS• Rheumatoid arthritis	<ul style="list-style-type: none">• CAPS• TRAPS• HIDS/MVK• FMF• Systemic JIA	CAPS

Anakinra

- Rekombinant bir insan IL-1 reseptör antagonistidir
- Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından romatoid artrit ve kriyopirin ile ilişkili periyodik sendromları, özellikle de neonatal başlangıçlı multisistem enflamatuvar hastalığı tedavi etmek için onaylanmıştır
- Şiddetli kimerik antijen reseptörü T hücresi (CAR T hücresi) aracılı sitokin salım sendromu (CRS) ve makrofaj aktivasyon sendromu (MAS) / ikincil hemofagositik lenfhistiyositoz için etiket dışı kullanılır

Anakinra

- Sepsis tedavisi için klinik çalışmalarda kullanıldığında önemli bir güvenlik endişesi ile ilişkilendirilmemiştir
- Tümör nekroz faktörü-alfa blokajı ile kombinasyon
 - uzun süreli anakinra kullanımı ile artmış enfeksiyon oranları bildirilmiştir,
 - kısa süreli kullanımla rapor edilmemiştir

Kullanım gerekçesi

- Şiddetli CAR T hücresi aracılı KRS gibi diğer durumlarda yükselir. IL-1-reseptör antagonisti anakinra, COVID-19 tedavisi için kullanılan sitokin blokerleri ajanlarından biridir
- Vaka raporları ve vaka serileri, bu sendromlara sahip hastalarda, sepsisli hastalarda sağkalım yararı ve MAS'lı erişkinlerde tocilizumab başarısızlığından sonra sitokin fırtınasının tersine çevrilmesi dahil olmak üzere, anakinraya olumlu yanıtları gösterilmiştir
- Randomize klinik araştırmalar devam etmektedir ancak tek merkez deneyimleri cesaret verici bulgular bildirmişlerdir

Kullanım gerekçesi

- Anakinra'nın kısa yarı ömrü advers reaksiyonlar veya ikincil enfeksiyonları gibi istenmeyen bir durum olması durumunda etkisinin hızla durdurulmasını sağlar ve kritik ve ağır hastalarda kullanımını uygun hale getirir
- IL-1 inhibisyonu ayrıca COVID-19 ile ilişkili tromboembolik olaylar için çok önemli görünen endotel disfonksiyonunda ve mikrovasküler değişikliklerde azalma yapar

Çalışmalar

- Pubmed taramasında 132 makale tespit edildi. Bunlardan;1 randomize klinik çalışma, 9 kohort çalışma ve 1 vaka kontrol çalışması incelemeye alındı.

Effect of anakinra versus usual care in adults in hospital with COVID-19 and mild-to-moderate pneumonia (CORIMUNO-ANA-1): a randomised controlled trial



The CORIMUNO-19 Collaborative group^{*†}

Summary

Background Patients with COVID-19 pneumonia have an excess of inflammation and increased concentrations of cytokines including interleukin-1 (IL-1). We aimed to determine whether anakinra, a recombinant human IL-1 receptor antagonist, could improve outcomes in patients in hospital with mild-to-moderate COVID-19 pneumonia.

Methods In this multicentre, open-label, Bayesian randomised clinical trial (CORIMUNO-ANA-1), nested within the CORIMUNO-19 cohort, we recruited patients from 16 University hospitals in France with mild-to-moderate COVID-19 pneumonia, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection confirmed by real-time RT-PCR, requiring at least 3 L/min of oxygen by mask or nasal cannula but without ventilation assistance, a score of 5 on the WHO Clinical Progression Scale (WHO-CPS), and a C-reactive protein serum concentration of more than 25 mg/L not requiring admission to the intensive care unit at admission to hospital. Eligible patients were randomly assigned (1:1) using a web-based secure centralised system, stratified by centre and blocked with varying block sizes (randomly of size two or four), to either usual care plus anakinra (200 mg twice a day on days 1–3, 100 mg twice on day 4, 100 mg once on day 5) or usual care alone. Usual care was provided at the discretion of the site clinicians. The two coprimary outcomes were the proportion of patients who had died or needed non-invasive or mechanical ventilation by day 4 (ie, a score of >5 on the WHO-CPS) and survival without need for mechanical or non-invasive ventilation (including high-flow oxygen) at day 14. All analyses were done on an intention-to-treat basis. The trial is registered with ClinicalTrials.gov, NCT04341584, and is now closed to accrual.

Lancet Respir Med 2021

Published Online
January 22, 2021
[https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30556-7](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30556-7)

See Online/Comment
[https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00035-7](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00035-7)

For the French translation of the abstract see Online for appendix 1

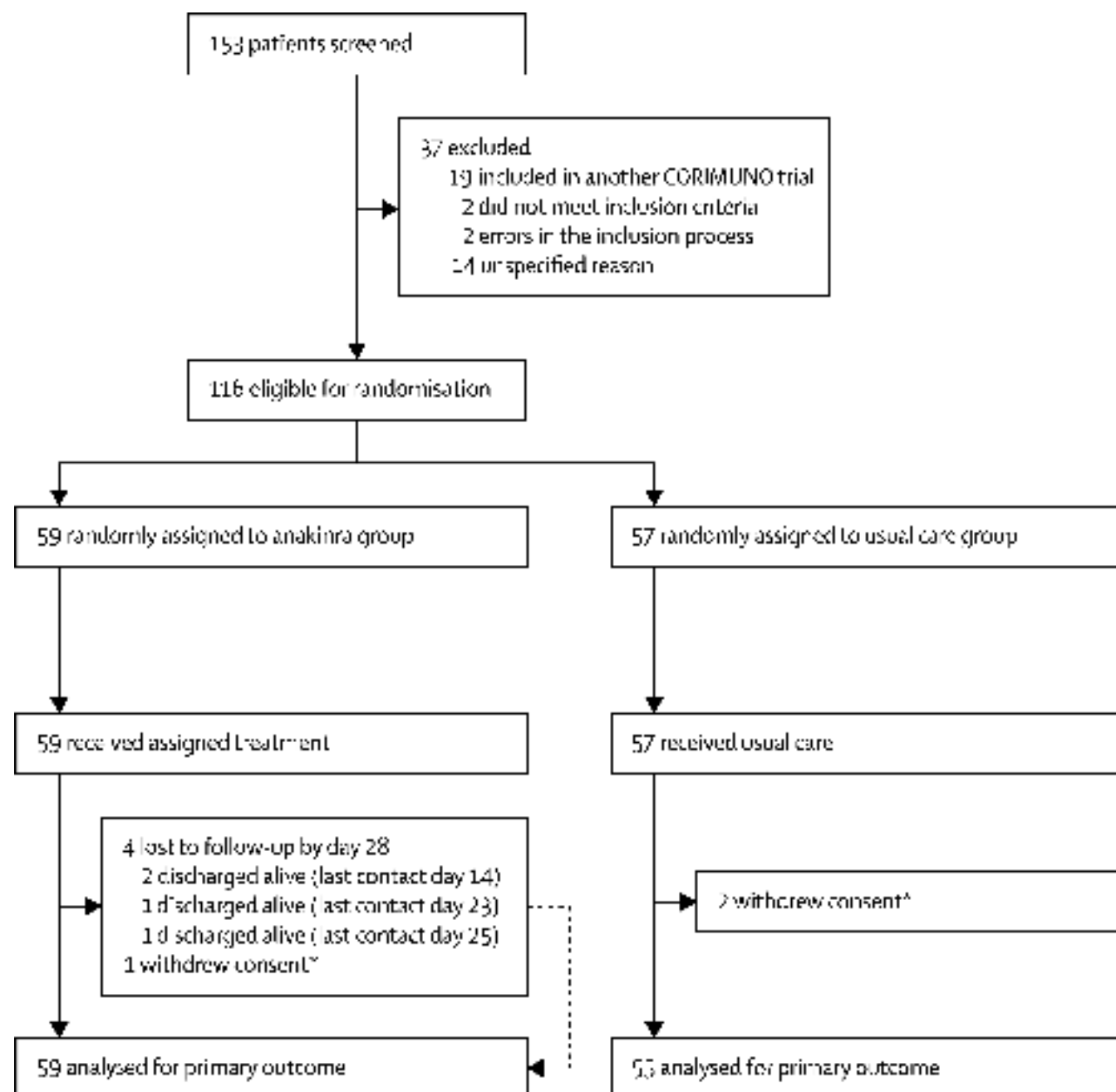
*Writing committee and trial steering committee are listed at the end of the Article

†Members are listed in full in the appendix 2 (pp 2–11)

Correspondence to:
Dr Xavier Mariette, Service
D'Immuno-Rhumatologie
Hôpital Bicêtre, Assistance
Publique - Hôpitaux de Paris

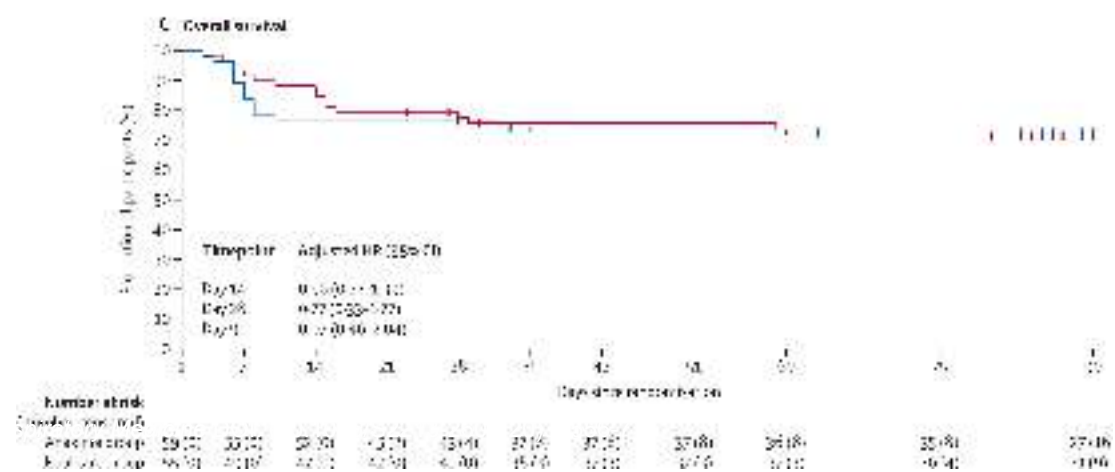
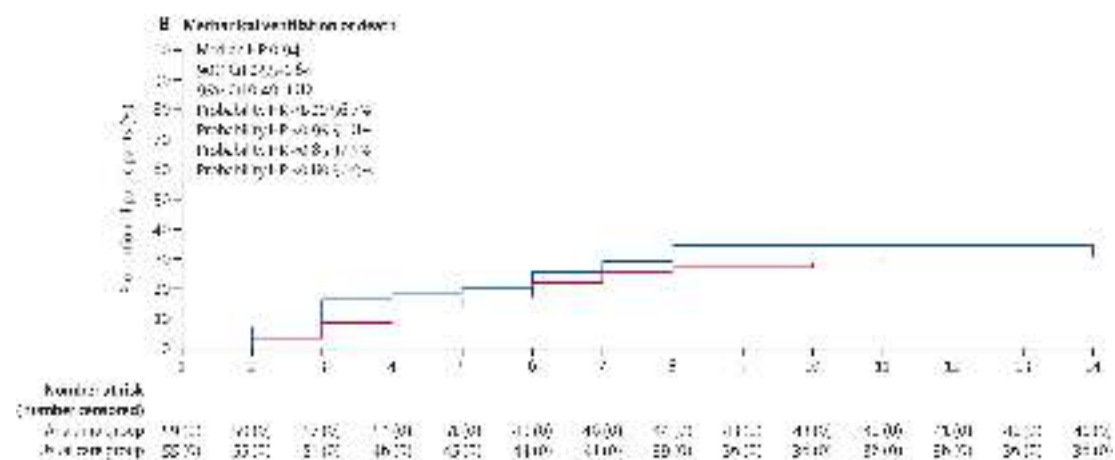
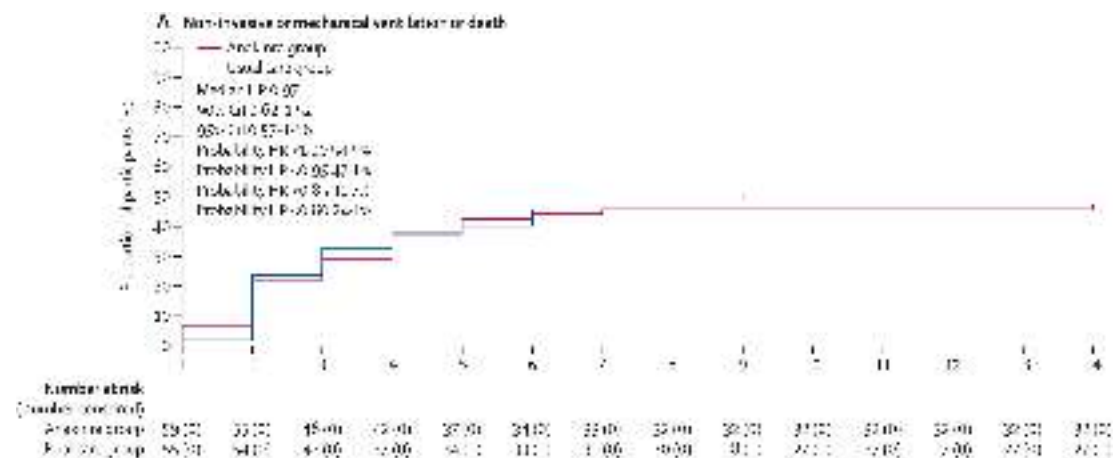
The CORIMUNO-19 Collaborative group

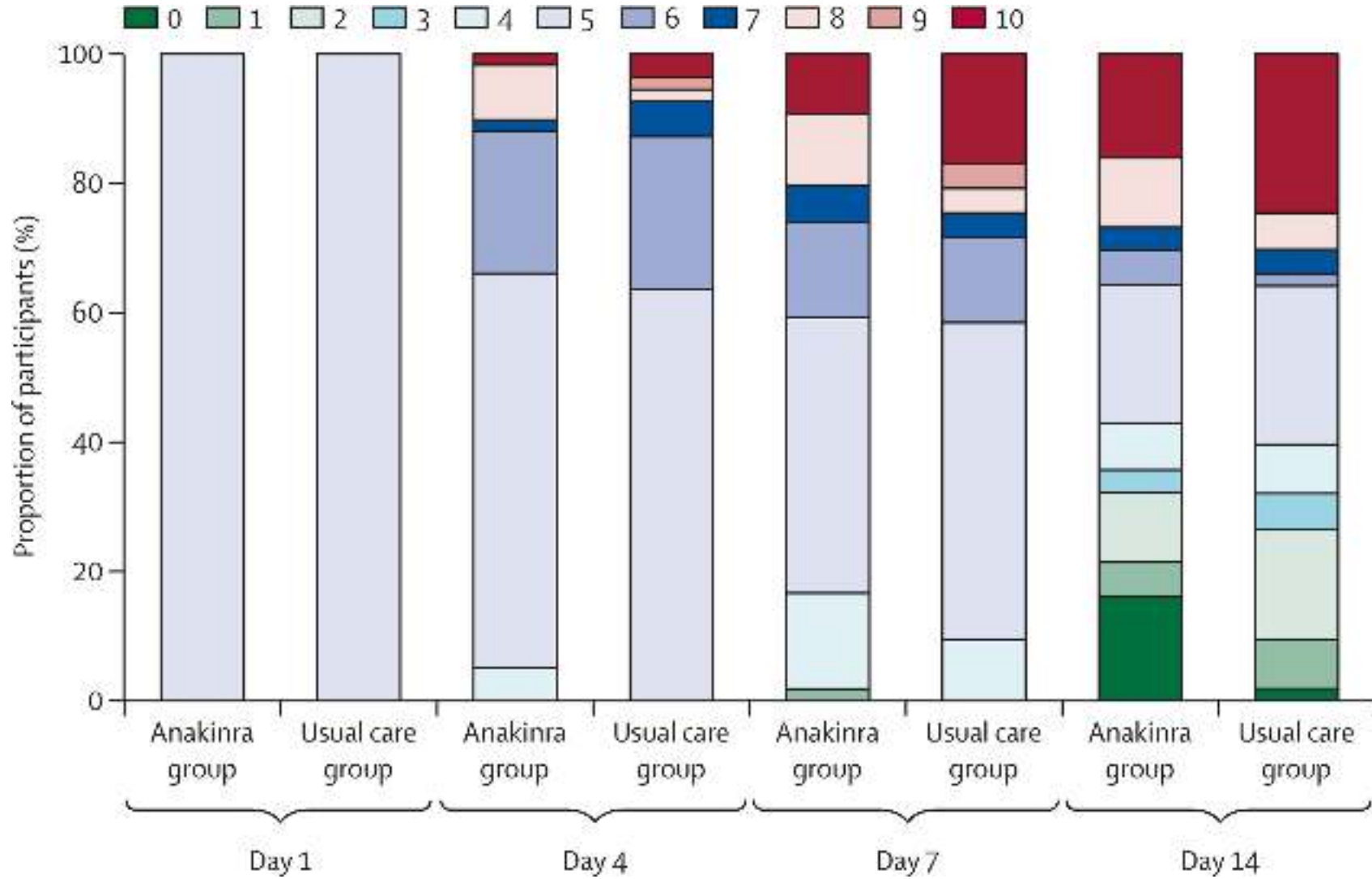
- CORIMUNO-19 kohortunda yer alan bu çok merkezli, açık etiketli, Bayesian randomize klinik çalışma, Fransa'daki 16 Üniversite hastanesinden
- Alınma kriterleri
 - hafif-orta derecede RT-PCR ile doğrulanan COVID-19 pnömonisi
 - ventilasyon yardımı olmadan şiddetli akut solunum yetmezliği
 - maske veya nazal kanül ile en az 3 L / dakika oksijen gerektiren ve hastaneye yatışta yoğun bakım ünitesine kabul edilmeyi gerektirmeyen
 - WHO Klinik İlerleme Ölçeğinde (WHO-CPS) 5 puan
 - 25 mg / L'den fazla C-reaktif protein serum konsantrasyonu



The CORIMUNO-19 Collaborative group

- 8 Nisan - 26 Nisan 2020 tarihleri arasında 153 hasta tarandı
- Çalışma, veri ve güvenlik izleme kurulunun tavsiyesi üzerine, 116 hastanın dahil edilmesinden sonra erken durduruldu
- 59'u anakinra grubuna ve 57'si olağan bakım grubuna atandı
- Anakinra grubunda, 59 hastadan 21'inin (% 36) DSÖ-CPS skoru 4. günde 5'in üzerinde iken, normal bakım grubundaki 21'in (% 38) 55'in üzerinde idi
- 14. günde anakinra grubundaki 28 (% 47;% 95 CI 33 ila 59) hasta ve olağan bakım grubundaki 28 (% 51;% 95 CI 36 ila 62) hasta ventilasyona ihtiyaç duydu veya öldü





14 günlük takip sırasında DSÖ Klinik İlerleme Ölçeği puanı

DSÖ Klinik İlerleme Ölçeği, 0'dan (enfekte olmamış ve semptom yok) 10'a (ölüm) kadar 10 puanlık bir ölçektir.

The CORIMUNO-19 Collaborative group

- 90. günde, anakinra grubundaki 16 (% 27) hasta ve olağan bakım grubundaki 15 (% 27) hasta öldü
- Anakinra grubunda 27 (% 46) hastada ve olağan bakım grubunda 21 (% 38) hastada ciddi advers olaylar meydana geldi ($p = 0.45$)
- Anakinra, hafif-orta derecede COVID-19 pnömonisi olan hastalarda sonuçları iyileştirmedi

Comparative Survival Analysis of Immunomodulatory Therapy for Coronavirus Disease 2019 Cytokine Storm

*Sonali Narain, MBBS, MPH; Dimitre G. Stefanov, PhD; Alice S. Chau, MD; Andrew G. Weber, MD; Galina Marder, MD; Blanka Kaplan, MD; Prashant Malhotra, MD; Ona Bloom, PhD; Audrey Liu, MD; Martin L. Lesser, PhD; Negin Hajizadeh, MD; on behalf of the Northwell COVID-19 Research Consortium**

BACKGROUND: Cytokine storm is a marker of coronavirus disease 2019 (COVID-19) illness severity and increased mortality. Immunomodulatory treatments have been repurposed to improve mortality outcomes.

RESEARCH QUESTION: Do immunomodulatory therapies improve survival in patients with COVID-19 cytokine storm (CCS)?

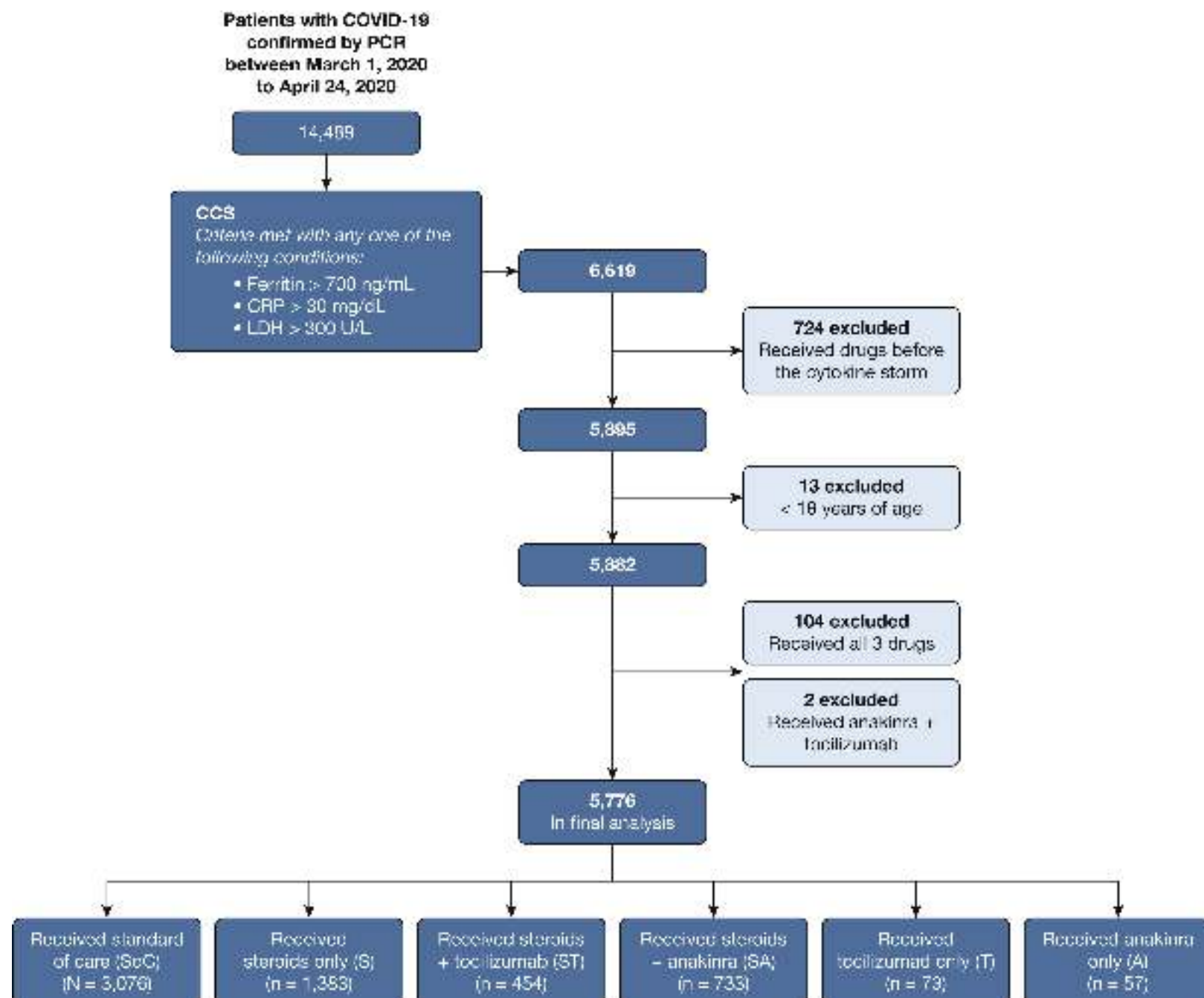
STUDY DESIGN AND METHODS: We conducted a retrospective analysis of electronic health records across the Northwell Health system. COVID-19 patients hospitalized between March 1, 2020, and April 24, 2020, were included. CCS was defined by inflammatory markers: ferritin, > 700 ng/mL; C-reactive protein (CRP), > 30 mg/dL; or lactate dehydrogenase (LDH), > 300 U/L. Patients were subdivided into six groups: no immunomodulatory treatment (standard of care) and five groups that received either corticosteroids, anti-IL-6 antibody (tocilizumab), or anti-IL-1 therapy (anakinra) alone or in combination with corticosteroids. The primary outcome was hospital mortality.

RESULTS: Five thousand seven hundred seventy-six patients met the inclusion criteria. The most common comorbidities were hypertension (44%-59%), diabetes (32%-46%), and cardiovascular



Narrain et.al.

- Çok merkezli retrospektif kohort
- 1 Mart 2020 - 24 Nisan 2020 tarihleri arasında COVID-19 nedeniyle başvuran sigortalıların sağlık kayıtları incelenmiş
- 6.619 (%45,7) hasta Covid-19 ilişkili sitokin fırtınasının (CCS) tanımlanması için en az bir kriteri karşıladı.
- 5.776 hasta son analize dahil edildi.

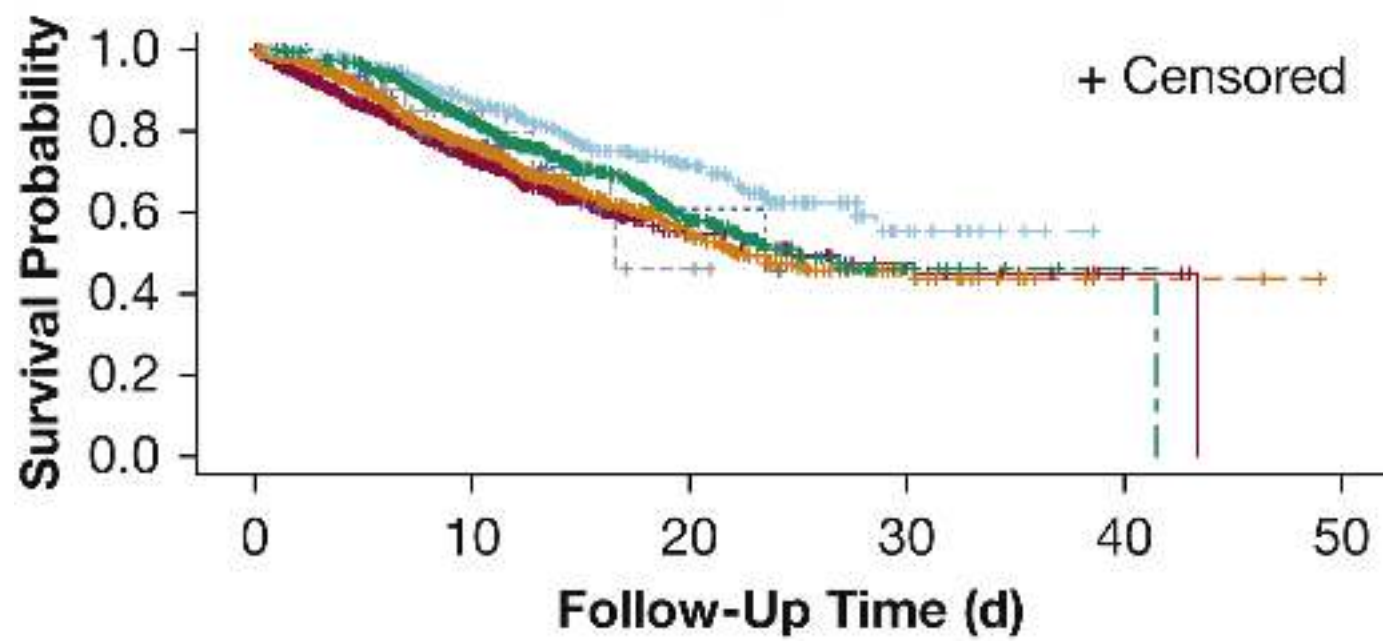


Narrain et.al.

- CCS, enflamatuvar belirteçlerle tanımlandı:
 - ferritin > 700 ng / mL
 - C-reaktif protein (CRP) > 30 mg / dL
 - veya laktat dehidrojenaz (LDH) > 300 U / L
- CCS tanımı hastaların % 56.0'ında tek kriter, % 40.2'sinde iki kriter ve % 3.8'inde üç kriter ile karşılanmıştır
- Gruplar
 - standart bakım (SoC), 3076
 - kortikosteroidler (S), 1383
 - kortikosteroidler ve tocilizumab (ST), 454
 - kortikosteroidler ve anakinra (SA), 733
 - yalnızca tocilizumab (T), 73
 - yalnızca anakinra (A), 57

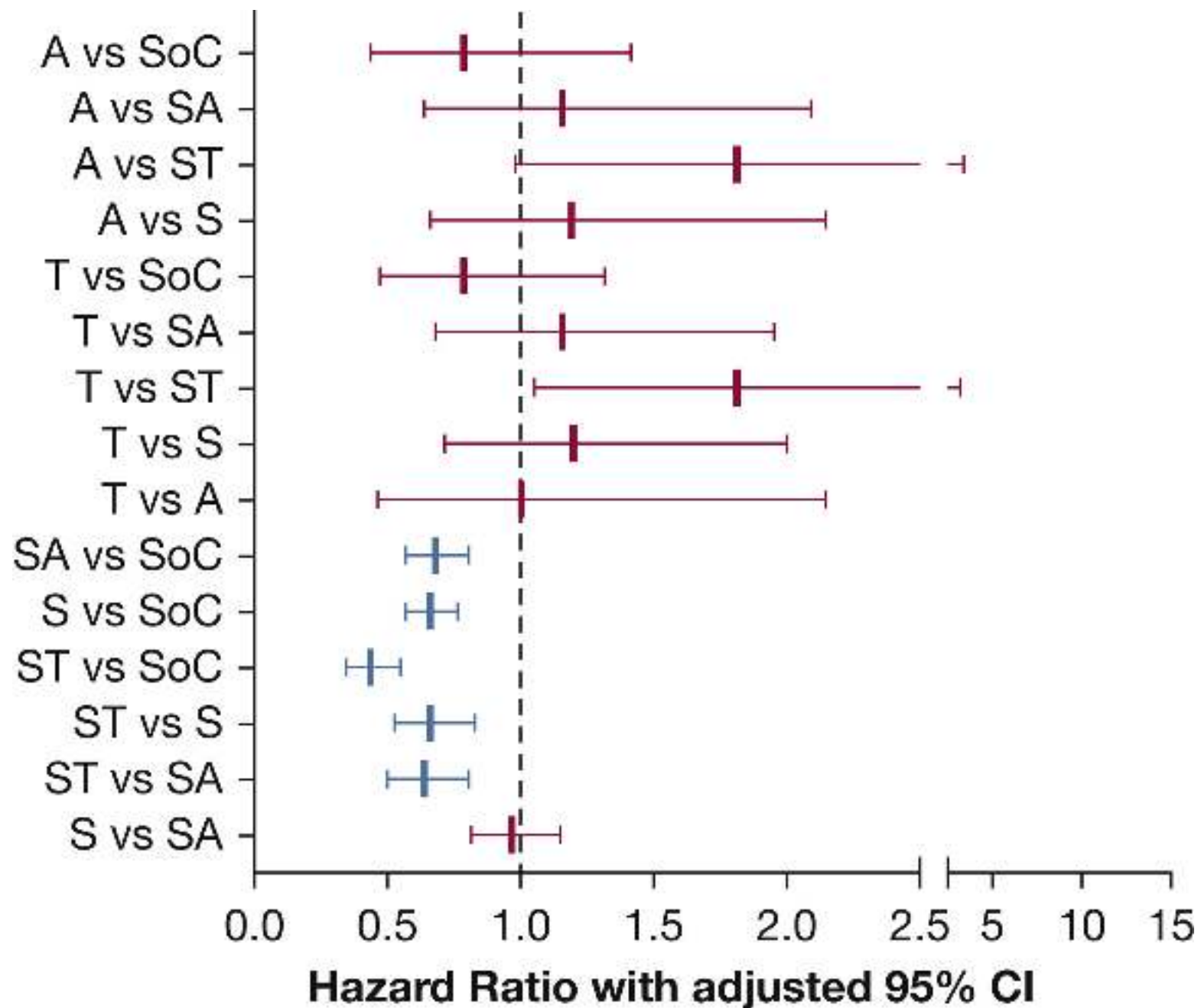
Product-Limit Survival Estimates

No. of Subjects at Risk



SoC	3,076	386	54	19	3	0
T	73	29	4	1	0	
A	57	21	3	0		
S	1,383	574	140	25	2	0
ST	454	310	94	11	0	
SA	733	495	122	11	1	0





Narrain et.al.

- Kortikosteroidler ve tosilizumab kombinasyonu ile tedavi edilen hastalar,
 - standart bakım (SoC) tedavisi alan hastalara ([HR], 0.44;% 95 CI, 0.35-0.55; P <0.0001) ve
 - tek başına kortikosteroidlerle (HR, 0.66;% 95 CI, 0.53-0.83; P <.004)
 - anakinra ile kombinasyon halinde (HR, 0.64;% 95 CI, 0.50-0.81; P = 0.003)

tedavi edilen hastalara kıyasla daha düşük mortalite göstermiştir

Narrain et.al.

- Kortikosteroidler tek başına (HR, 0.66;% 95 CI, 0.57-0.76; P <.0001) veya tocilizumab ile (HR, 0.43;% 95 CI, 0.35-0.55; P <.0001) veya anakinra ile kombinasyonda (HR, 0.68;% 95 CI, 0.57-0.81; P <.0001) SoC tedavisine kıyasla hastanede sağkalımı iyileştirdi.
- Tek başına veya tocilizumab veya anakinra ile kombinasyon halinde kortikosteroid kullanımı, SoC tedavisine kıyasla daha düşük hastane mortalitesi ile ilişkilendirilmiştir.

Narrain et.al.

- Steroid ile beraber A ve T tedavilerinin tek başına kullanımlarından daha başarılı görünmesinin sebepleri
 - Anakinra ve tocilizumab'ın biyolojik etkileri, steroidlerle karşılaştırıldığında daha yavaştır.
 - Ayrıca anakinra ile kortikosteroidlerle kombine edildiğinde ilacın başlamasında bir gecikme gözlenmiş.
 - Bu da bizi, ilaç uygulama zamanının ve etki başlama süresinin tedavi gruplarımız arasındaki sonucu etkileyip etkilemediğini sorgulamaya götürür.

Anakinra combined with methylprednisolone in patients with severe COVID-19 pneumonia and hyperinflammation: An observational cohort study

Giorgio Bozzi, MD,^{a,*} Davide Mangioni, MD,^{a,b,*} Francesca Minoia, MD,^c Stefano Aliberti, MD,^{d,e} Giacomo Grasselli, MD,^{e,f} Laura Barbetta, MD,^g Valeria Castelli, MD,^a Emanuele Palomba, MD,^a Laura Alagna, MD,^a Andrea Lombardi, MD,^a Riccardo Ungaro, MD,^a Carlo Agostoni, MD,^{c,h} Marina Baldini, MD,ⁱ Francesco Blasi, MD,^{d,e} Matteo Cesari, MD, PhD,^{h,j} Giorgio Costantino, MD,^{f,h} Anna Ludovica Fracanzani, MD,^{c,k} Nicola Montano, MD,^{c,l} Valter Monzani, MD,^g Antonio Pesenti, MD,^{e,f} Flora Peyvandi, MD,^{e,m} Marcello Sottocorno, PharmD,ⁿ Antonio Muscatello, MD,^a Giovanni Filocamo, MD,^c Andrea Gori, MD,^{a,e,o} and Alessandra Bandera, MD, PhD^{a,e,o}

Milan, Italy

Background: Immunomodulants have been proposed to mitigate severe acute respiratory syndrome coronavirus 2–induced cytokine storm, which drives acute respiratory distress syndrome in coronavirus disease 2019 (COVID-19). **Objective:** We sought to determine efficacy and safety of the association of IL-1 receptor antagonist anakinra plus methylprednisolone in severe COVID-19 pneumonia with hyperinflammation.

(ferritin ≥ 1000 ng/mL and/or C-reactive protein ≥ 10 mg/dL) and respiratory failure (oxygen therapy from 0.4 FiO₂ Venturi mask to invasive mechanical ventilation) were evaluated to investigate the effect of high-dose anakinra plus methylprednisolone on survival. Patients were followed from study inclusion to day 28 or death. Crude and adjusted (sex, age, baseline PaO₂:FiO₂ ratio, Charlson index, baseline mechanical ventilation, hospitalization to inclusion lapse) risks were

Bozzi et.al.

- Prospektif gözlemsel kohort çalışma
- 25 Şubat-30 Mart 2020 arasında 476 hasta yatırılmış
- Hiperinflamasyon ve solunum yetmezliği olan (ferritin ≥ 1000 ng / mL ve / veya C-reaktif protein > 10 mg / dL ve oksijen tedavisi 0,4 FiO₂ Venturi maskesinden invaziv mekanik ventilasyona kadar) 120 (%25) hastada çalışmaya alınmış
- Çalışma popülasyonunun ortanca yaşı 62 yıl (çeyrekler arası aralık, 54,5-70 yaş), % 80,0 (120'nin 96'sı) erkekti
- Bunlardan 65'i anakinra ve metilprednizolon ile tedavi edildi ve 55'i tedavi edilmemiş geçmiş kontroller

Bozzi et.al.

- 2 grup yaş arasında fark yok
 - cinsiyet, dahil edilme sırasında MV uygulanan hasta sayısı, başlangıç ferritin, CRP, lenfosit ve trombosit sayıları, hemoglobin ve karaciğer enzim düzeyleri ve hastanede yatış sırasında remdesivir ve hidroklorokin kullanımına göre
- 28. günde, ölüm oranı tedavi edilen hastalarda %13,9 ve kontrollerde %35,6 idi (Kaplan-Meier grafikleri, P = 0.005).
- Ayarlanmamış ve düzeltilmiş ölüm riski, kontrollere kıyasla tedavi edilen hastalarda önemli ölçüde daha düşüktü (RR, 0.33,% 95 CI, 0.15-0.74, P = .007 ve HR, 0.18,% 95 CI, 0.07-0.50, P =.001).

Bozzi et.al.

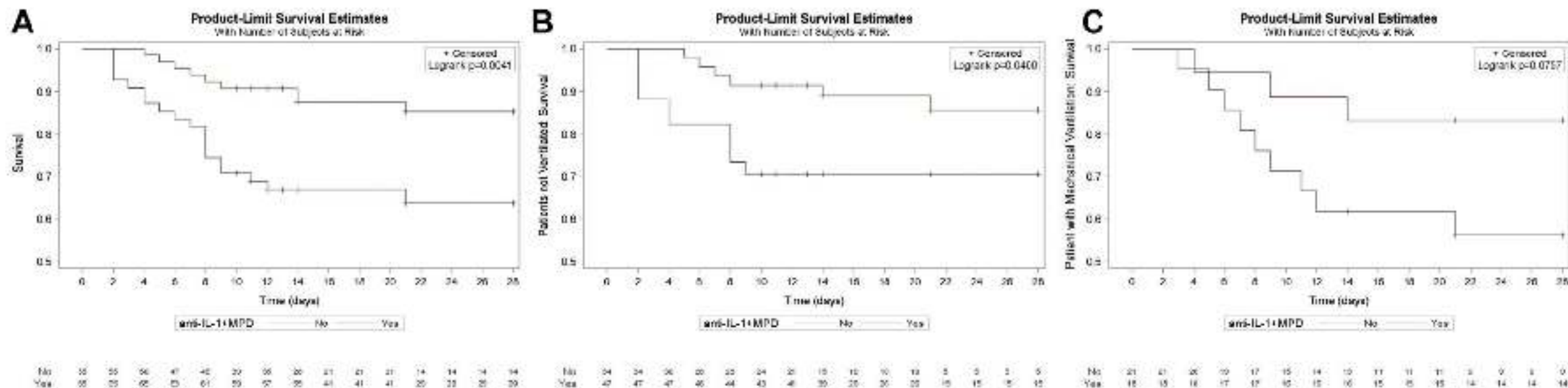


FIG 1. Survival according to treatment with anakinra and MPD (anti-IL-1 + MPD). Both treated patients and controls were characterized by hyperinflammation and respiratory failure and fulfilled inclusion/exclusion criteria (see this article's [Methods](#) section in the Online Repository). **A**, Survival of all individuals exposed to combined treatment is shown in the red color, dotted line; survival of the control group is shown in the blue color, continuous line. **B** and **C**, Survival of individuals exposed to combined treatment compared with controls in patients without and with MV at inclusion, respectively.

Bozzi et.al.

- Kan dolaşımı enfeksiyonlarında veya laboratuvar değişikliklerinde önemli bir fark kaydedilmedi.
- 28 gündeki toplam kümülatif ölüm riski, anti-IL-1 + MDP grubu için kontrollere kıyasla önemli ölçüde daha düşüktü (HR, 0.33;% 95 CI, 0.15-0.74; P = 0.007).
- Anakinra artı metilprednizolon ile tedavi, hiperinflamasyon ve solunum yetmezliği olan COVID-19 hastalarında ve ayrıca mekanik ventilasyonda geçerli bir tedavi seçeneği olabilir



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

International Journal of Infectious Diseases

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ijid



INTERNATIONAL
SOCIETY
FOR INFECTIOUS
DISEASES

Anakinra in hospitalized patients with severe COVID-19 pneumonia requiring oxygen therapy: Results of a prospective, open-label, interventional study



A. Balkhair^{a,*}, I. Al-Zakwani^b, M. Al Busaidi^c, A. Al-Khribash^b, S. Al Mubaihsi^d,
H. BaTaher^a, J. Al Aghbari^d, I. Al Busaidi^a, M. Al Kindi^e, S. Baawain^f, A. Al Alawi^g,
A. Al Lawati^g, B. Al Rawahi^h, K. Al-Baimani^g, K. Al Zidi^g, N. Elfatih^d, B. Dawudⁱ, B. Johnⁱ,
F. Rehman^g, F. Yousif^g, G. Al Khadouri^h, I. Saber^j, J. Lal^g, M. Gargouriⁱ, M. Al-Wardⁱ,
N. AbuDrazⁱ, S. Al Ruqeishi^h, S. Kumar^g, W. Abdelmottaleb^g, Z. Al-Naamani^g,
Z. Bin Nazar^j, O. Balkhair^j

^a Department of Medicine, Infectious Diseases Unit, Sultan Qaboos University Hospital, PO Box 35, Alkoudh 123, Muscat, Oman

^b Department of Pharmacology & Clinical Pharmacy, College of Medicine & Health Sciences, Sultan Qaboos University, PO Box 35, Alkoudh 123, Muscat, Oman

^c Department of Medicine, Intensive Care, Sultan Qaboos University Hospital, PO Box 35, Alkoudh 123, Muscat, Oman

^d Department of Medicine, Pulmonology, Sultan Qaboos University Hospital, PO Box 35, Alkoudh 123, Muscat, Oman

^e Department of Microbiology and Immunology, Sultan Qaboos University Hospital, PO Box 35, Alkoudh 123, Muscat, Oman

^f Department of Radiology and Molecular Imaging, Sultan Qaboos University Hospital, PO Box 35, Alkoudh 123, Muscat, Oman

^g Department of Medicine, Sultan Qaboos University Hospital, PO Box 35, Alkoudh 123, Muscat, Oman

^h Department of Hematology, Sultan Qaboos University Hospital, PO Box 35, Alkoudh 123, Muscat, Oman

ⁱ Department of Hematology, Sultan Qaboos University Hospital, PO Box 35, Alkoudh 123, Muscat, Oman

^j Department of Hematology, Sultan Qaboos University Hospital, PO Box 35, Alkoudh 123, Muscat, Oman

Balkhair et.al.

- OMA-COVID-19 çalışması tek merkezli bir geçmiş kontroller ile yapılmış prospektif girişimsel çalışma
- Oksijen tedavisi gereken şiddetli COVID-19 pnömonisi olan hastanede yatan hastalarda anakinra'nın etkinliğini değerlendiriyor
- Dahil etme kriterleri;
 - 18 yaşından büyük şiddetli bilateral COVID-19-pnömonisi olan
 - solunum hızı > 30 nefes / dk ve oda havasında <% 90 periferik kılcal oksijen saturasyonu (SpO₂)
 - 6 L / dak; oksijen alırken % 93 SpO₂
 - veya akut solunum yetmezliği sendromu (ARDS)

Balkhair et.al.

- Anakinra 2x100 mg sc 3 gün daha sonra 1x100 mg en fazla 7 gün olacak şekilde kullanılmış.
- 15 Haziran-25 Temmuz 2020 tarihleri arasında 45 hasta ve 24 kontrol alınmış.
- Toplam 33/45 (% 73) girişimsel koldaki hasta ve geçmişteki 17/24 (% 71) hasta hiperinflamasyon için laboratuvar tanımına uydu (CRP> 150 mg / L veya IL-6> 60 pg / mL veya ferritin> 1500 mg / L).

Balkhair et.al.

- İMV ihtiyacı anakinra ile tedavi edilen 45 hastanın 14'ünde (% 31) tarihsel gruptaki 24 kişiden 18'ine (% 75) ($p < 0.001$).
- Hastane içi ölüm girişimsel gruptaki 45 hastanın 13'ünde (% 29), tarihsel kohorttaki 24 hastanın 11'inde (% 46) meydana geldi ($p = 0.082$).
- Girişimsel gruptaki 40 hasta arasında 14. günde hayatta veya taburcu olan hastalardan, 25'i (% 63) oksijen desteğinden yoksun kaldı (ortam havasında), bu oran tarihsel grupta sadece altı (% 27) idi ($p = 0.008$)

Patient 1-15	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Day 0	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow
Day 4	Yellow	Green	Red	Light Green	Green	Light Green	Red	Light Green	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow
Day 14	Green	Green	Red	Green	Green	Green	Yellow	Green	Red	Red	Black	Green	Black	Green	Black
Patient 16-30	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
Day 0	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow
Day 4	Light Green	Light Green	Yellow	Yellow	Red	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Light Green	Light Green	Red	Yellow	Yellow	Light Green
Day 14	Green	Green	Green	Green	Red	Light Green	Green	Green	Red	Green	Green	Yellow	Green	Yellow	Green
Patient 31-45	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45
Day 0	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow
Day 4	Yellow	Red	Yellow	Yellow	Red	Red	Yellow	Light Green	Yellow	Red	Light Green	Light Green	Red	Yellow	Light Green
Day 14	Red	Yellow	Green	Green	Red	Red	Green	Green	Black	Red	Green	Green	Black	Light Green	Green

a. Graphic depiction of change in oxygen requirement over time (to maintain SpO₂ >93%) for each patient in the anakinra-treated group. Day 0 refers to the day of initiation of anakinra (day of enrolment). Each number represents a single patient.

Patient 1-15	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Day 0	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow
Day 4	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Light Green	Yellow	Red	Yellow	Red	Red	Red
Day 14	Green	Red	Red	Light Green	Red	Red	Red	Green	Light Green	Green	Black	Yellow	Red	Black	Red
Patient 16-24	16	17	18	19	20	21	22	23	24						
Day 0	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow						
Day 4	Red	Yellow	Yellow	Red	Red	Light Green	Green	Yellow	Yellow						
Day 14	Red	Green	Red	Red	Yellow	Green	Green	Red	Light Green						

b. Graphic depiction of change in oxygen requirement over time (to maintain SpO₂ >93%) for each patient in the historical control. Day 0 refers to the day of enrolment equivalence. Each number represents a single patient.

Colour code interpretation:

Green	Room air
Light Green	Nasal canula
Yellow	Nonrebreather mask/face mask
Orange	Non-invasive ventilation
Red	Invasive mechanical ventilation
Black	Died

Balkhair et.al.

- Anakinra ile tedavi edilen hastaların toplam% 11'i ve geçmişteki kontrollerin % 18'i kan dolaşımı enfeksiyonu geliştirdi (p = 0.461)
- Anakinra, mekanik ventilasyonu ertelemek, ilave oksijen ihtiyacını azaltmak ve SARS-CoV-2 ile tetiklenen inflamasyonu kontrol etmek için güvenli ve etkili bir tedavi yaklaşımıdır

Anakinra for severe forms of COVID-19: a cohort study



Thomas Huet, Hélène Beaussier, Olivier Voisin, Stéphane Jouveshomme, Gaëlle Dauriat, Isabelle Lazareth, Emmanuelle Sacco, Jean-Marc Naccache, Yvonnick Bézie, Sophie Laplanche, Alice Le Berre, Jérôme Le Pavec, Sergio Salmeron, Joseph Emmerich, Jean-Jacques Mourad, Gilles Chatellier, Gilles Hayem

Summary

Background Coronaviruses can induce the production of interleukin (IL)-1 β , IL-6, tumour necrosis factor, and other cytokines implicated in autoinflammatory disorders. It has been postulated that anakinra, a recombinant IL-1 receptor antagonist, might help to neutralise the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)-related hyperinflammatory state, which is considered to be one cause of acute respiratory distress among patients with COVID-19. We aimed to assess the off-label use of anakinra in patients who were admitted to hospital for severe forms of COVID-19 with symptoms indicative of worsening respiratory function.

Methods The Ana-COVID study included a prospective cohort from Groupe Hospitalier Paris Saint-Joseph (Paris, France) and a historical control cohort retrospectively selected from the Groupe Hospitalier Paris Saint-Joseph COVID cohort, which began on March 18, 2020. Patients were included in the prospective cohort if they were aged 18 years or older and admitted to Groupe Hospitalier Paris Saint-Joseph with severe COVID-19-related bilateral pneumonia on chest x-ray or lung CT scan. The other inclusion criteria were either laboratory-confirmed SARS-CoV-2 or typical lung infiltrates on a lung CT scan, and either an oxygen saturation of 93% or less under oxygen 6 L/min or more, or aggravation (saturation \leq 93% under oxygen 3 L/min) with a loss of 3% of oxygen saturation in ambient air over the previous 24 h. The historical control group of patients had the same inclusion criteria. Patients in the anakinra group were treated with subcutaneous anakinra (100 mg twice a day for 72 h, then 100 mg daily for 7 days) as well as the standard treatments at the institution at the time. Patients in the historical group received standard treatments and supportive care. The main outcome was a composite of either admission to the intensive care unit (ICU) for invasive mechanical ventilation or death. The main analysis was done on an intention-to-treat basis

Lancet Rheumatol 2020;
2: e393-400

Published Online
May 29, 2020
[https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30164-8](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30164-8)

See Comment page e370

For a French translation of the abstract see Online for appendix

Rheumatology Department
(T Huet MD, G Hayem MD),
Clinical Research Centre
(H Beaussier Pharm D,
E Sacco PhD), Internal Medicine
Department (O Voisin MD,
Prof J-J Mourad MD),
Pulmonology Department
(S Jouveshomme MD,
J M Naccache MD,
S Salmeron MD), Vascular
Medicine Department
(I Lazareth MD,
Prof Y Bézie MD), Rheumatology

Huet et.al.

- Tek merkezli geriye dönük bir kohort çalışması
- 53 anakinra ve 44 tarihsel kontrol
- Şiddetli COVID-19 pnömonisi olan hastalar;
 - 6 L / dak. veya daha fazla oksijen satürasyonu altında % 93 veya daha az oksijen satürasyonu
 - veya 3 L / dak.'da % 93'ten fazla oksijen satürasyonu ancak son 24 saatte %3'lük düşüş ile tanımlanan kritik pulmoner fonksiyon
- Anakinra 2x100 mg 3 gün, 1x100 toplam 7 gün kullanıldı.

Huet et.al.

- Anakinra grubundaki 52 hastanın 13'ünde (%25) invazif mekanik ventilasyon ihtiyacı veya **ölüm** görülürken, geçmiş gruptaki 44 hastanın 32'sinde görüldü (% 73) (HR 0.22 [% 95 CI 0.11-0.41; $p < 0.0001$).
- Tek başına ölüm (HR 0.30 [% 95 CI 0.12–0.71; $p = 0.0063$) ve yalnızca invazif mekanik ventilasyon ihtiyacı (0.22 [0.09–0.56]; $p = 0.0015$) için benzer sonuçlar gözlenmiştir.

Huet et.al.

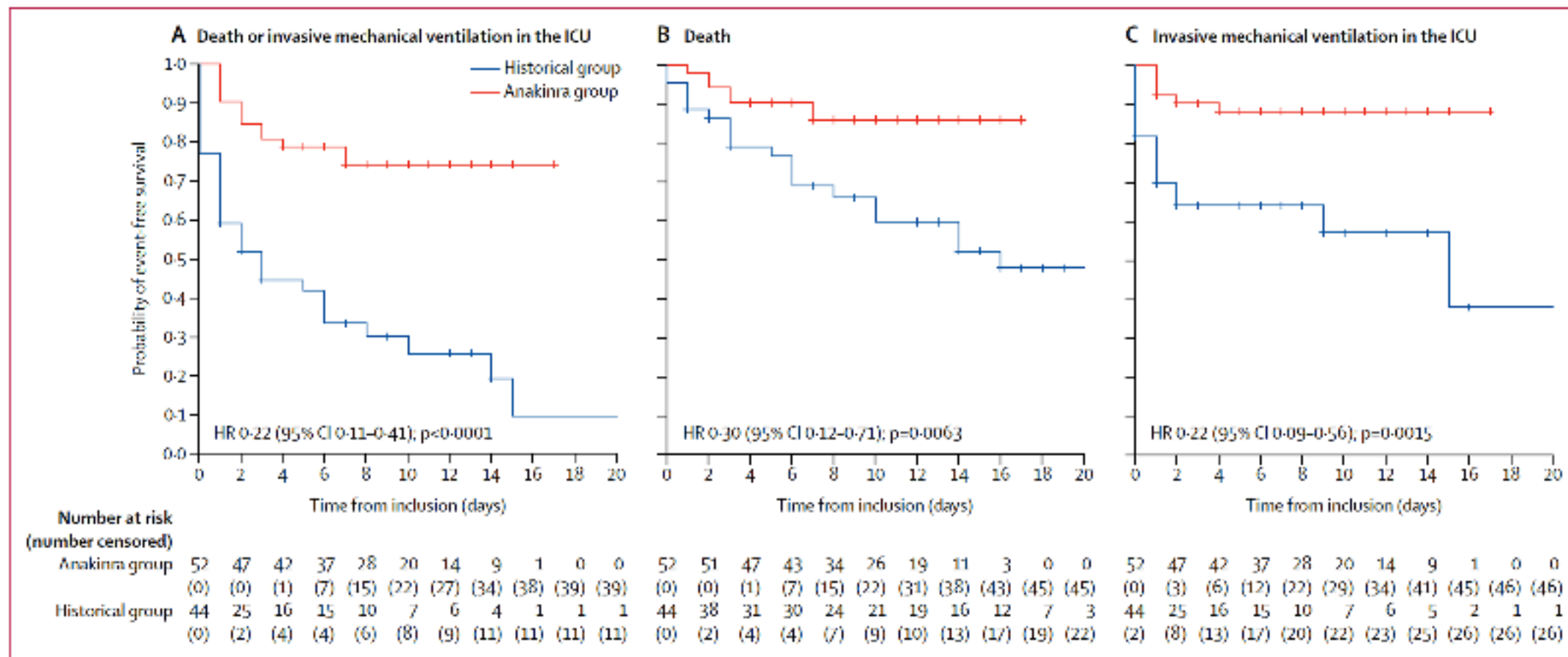


Figure 1: Kaplan-Meier cumulative estimates of probability of death or invasive mechanical ventilation in the ICU (A), death (B) and invasive mechanical ventilation in the ICU (C) in the anakinra group compared with the historical group
 HR=hazard ratio. ICU=intensive care unit.

Huet et.al.

- Sonuç olarak, oksijen tedavisi gerektiren ciddi COVID-19 ilişkili pnömoni formlarında, subkutan anakinra ile 10 günlük bir tedavi, benzer özelliklere sahip tarihsel bir grupta karşılaştırıldığında, hem mekanik ventilasyon ihtiyacının hem de mortalitenin azalmasıyla ilişkilendirildi

Sonuç

- Yakın zamanda yayınlanan bayesian randomize kontrollü bir çalışmada Anakinra, hafif-orta derecede COVID-19 pnömonisi olan hastalarda sonuçları iyileştirmede.
- Tek merkezli 2 kohort çalışmada da kontrol grubu ile arasında fark gösterilmemiştir.
- Sadece, toplam 27 hastalık 1 çalışmada da kontrol grubundaki tocilizumab anakinradan daha etkili bulunmuştur
- Diğer tüm gözlemsel çalışmalarda anakinra ventilasyon ihtiyacı ve mortaliteyi düzeltmede faydalı bulunmuştur.

Sonuç

- Hasta ve kontrol seçimlerindeki değişiklikler, tek merkezli çalışmalar ve bazılarındaki düşük hasta sayıları gibi çeşitli kısıtlılıkları göz önüne alındığında, steroid tedavisiyle beraber veya tek anakinra tedavisi hiperinflamasyonu kontrol almada ve mortaliteyi azaltmada faydalı gibi görünmektedir.
- Ancak, COVID-19 tedavisi için anakinra gibi interlökin (IL) -1 inhibitörlerinin kullanımı lehine veya aleyhine önerilecek yeterli yüksek kalite veri bulunmamaktadır ve daha fazla randomize kontrollü çalışmaya ihtiyaç vardır.



IL-6 İnhibitörleri

Giriş IL-6

- SARS-CoV-2 ile enfekte olan çoğu insanda hastalık kendi kendini sınırlasa da COVID-19 ve ilişkili sitokin fırtınası, hala mortalite morbiditeye neden olmakta
- Son zamanlarda, çok sayıda çalışma, sitokin salıverilme sendromunun (CRS), IL-6'nın önemli bir rol oynadığı COVID-19 hastalarının önemli bir ölüm nedeni olduğunu göstermiştir
- IL-6 seviyeleri, COVID-19 hastalarında solunum yetmezliğini tahmin edebilir ve IL-6'daki artış, mekanik ventilasyon ihtiyacı ile yakından ilişkili bulunmuştur

IL-6 Etki Mekanizması

- Başlangıçta B hücre farklılaşma faktörü olarak tanımlanan, konak enfeksiyonu, enflamatuar hastalık, hematopoez ve onkogenez sırasında immünolojik yanıtlarda pleiotropik fonksiyonlara aracılık eden proinflamatuar bir sitokindir
- Ayrıca makrofajları ve osteoklastları da aktive eder ve hepatik akut faz tepkisinin temel bir aracısıdır
- Düzenleyici T hücrelerinin geliştirilmesinde de bir role sahiptir
- Otoimmün hastalıkların patogenezinde rol oynamaktadır

IL-6 Etki Mekanizması

- Dört farmakolojik inhibitörü (bazen bloker olarak adlandırılır), klinik kullanım için ticari olarak mevcuttur:
 - IL-6 reseptörüne (IL-6R) yönelik monoklonal antikorlar olan
 - Tocilizumab
 - Sarilumab
 - Satralizumab
 - IL-6'ya özel bir monoklonal antikor olan **siltuximab**

Tocilizumab

- İnsan interlökin 6 (IL-6) reseptörüne karşı rekombinant insanlaştırılmış bir monoklonal antikordur
- Esas olarak romatoid artrit ve sistemik juvenil idiyopatik artrit tedavisinde kullanılır
- Gözlemsel çalışmalardan elde edilen ön veriler, tocilizumabın orta, şiddetli veya kritik COVID-19 için olası etkinliğini önermektedir

Kullanım gerekçesi

- "Sitokin Salınım Sendromu" veya CRS, çok sayıda çalışmayla kanıtlandığı üzere ciddi COVID-19'da rol oynadığı düşünülen bir fenomendir
- IL-1, IL-6, IL-12 ve IL-18 gibi sitokinlerin ve TNFa, IFNy gibi diğer enflamatuar aracılarn kontrolsüz salımı vardır.
- Bunlar da alveolar-kapiler gaz değişimini artırabilir ve böylece pulmoner dokudaki oksijenasyonu azaltabilir

Kullanım gerekçesi

- Bu fenomenin birçok durum için altta yatan patolojinin bir parçası olduğu düşünülmektedir
 - ARDS,
 - sepsis,
 - Graft-versus-Host Hastalığı (GvHD),
 - primer ve sekonder hemofagositik lenfohistiyositoz (HLH)
 - CAR-T hücre tedavilerinin komplikasyonu
- IL-6'ya karşı hedeflenen monoklonal antikolar, bu süreci seçici olarak yavaşlatabilir ve kalıcı ateş, nefes darlığı ve yüksek enflamatuvar belirteçler gibi sitokin kaynaklı enflamasyonun belirgin özelliklerine sahip hastalarda klinik sonuçları iyileştirebilir

Çalışmalar

- Pubmed araması 805 makale bulundu; 13 meta-analiz, 6 randomize klinik çalışma ve 9 kohort çalışma incelemeye alındı

RESEARCH ARTICLE

Systematic review and meta-analysis of effectiveness of treatment options against SARS-CoV-2 infection

Viveksandeep Thoguluva Chandrasekar¹  | Bhanuprasad Venkatesalu²  | Harsh K. Patel³ | Marco Spadaccini⁴ | Jacob Manteuffel² | Mayur Ramesh²

¹Division of Gastroenterology and Hepatology, University of Kansas Medical Center, Kansas City, Kansas

²Department of Internal Medicine, Henry Ford Hospital, Detroit, Michigan

³Department of Internal Medicine, Ochsner Clinic Foundation, New Orleans, Louisiana

⁴Division of Gastroenterology and Hepatology, Humanitas University and Research Hospital, Rozzano, Milan, Italy

Correspondence

Viveksandeep Thoguluva Chandrasekar,
Division of Gastroenterology and Hepatology,
University of Kansas Medical Center, Kansas
City, KS 66160.

Email: viveksandeepvs@gmail.com

Abstract

Treatment options for severe acute respiratory syndrome-related coronavirus-2 (SARS-CoV-2) are limited with no clarity on efficacy and safety profiles. We performed a systematic review and meta-analysis of studies on patients ≥ 18 years reporting data on therapeutic interventions in SARS-CoV-2. Primary outcome was all-cause mortality and secondary outcomes were rates of mechanical ventilation, viral clearance, adverse events, discharge, and progression to severe disease. Pooled rates and odds ratios (OR) were calculated. Twenty-nine studies with 5207 patients were included. Pooled all-cause mortality in intervention arm was 12.8% (95% confidence interval [CI]: 8.1%-17.4%). Mortality was significantly higher for studies using hydroxychloroquine (HCQ) for intervention (OR: 1.36; 95% CI: 0.97-1.89).

Thoguluva Chandrasekar V et.al.

- 1 Aralık 2019'dan 11 Mayıs 2020'ye kadar sistematik bir elektronik arama yapan meta-analiz
- Dahil etme kriterleri aşağıdaki gibiydi:
- (a) SARS - CoV - 2 enfeksiyonunda tedavi için sonuçları bildiren çalışmalar;
- (b) randomize kontrollü çalışmalar (RCT'ler), prospektif, retrospektif ve vaka serileri dahil tüm çalışmalar;
- (c) tam uzunlukta çalışmalar;
- (d) 18 yaşından büyük hastalar.

Thoguluva Chandrasekar V et.al.


- Sekiz RCT bu meta-analizin parçasıydı, dördü ileriye dönük çalışma ve geri kalan 17 çalışma retrospektif çalışmadır
- Literatür taraması 3664 makale ile sonuçlandı, bunlardan 65'i tam olarak gözden geçirildi ve 29'u son analize dahil edildi
- Yirmi dört çalışma, müdahale kolundaki mortalite hakkında veri sağlamıştır ve havuzda tüm nedenlere bağlı hastane içi mortalite oranı % 12,8'dir
- İki retrospektif çalışmada tocilizumab verisi mevcuttu.
- HCQ, Remdesivir, Lopinavir / Ritonavir, Steroidler, Tocilizumab, Convalescent plazma tedavisi dahil olmak üzere herhangi bir terapötik müdahale için havuzlanmış sonuç, kontrol kollarına kıyasla bir sağkalım yararı göstermemiştir

Talaie H et. al.

- 1 Temmuz 2020'ye kadar Pubmed, Embase, Scopus, Cochrane ve Scholar veritabanları tarandı
- Tüm çalışma türleri, yani randomize kontrollü çalışmalar (RCT'ler), ileriye dönük veya retrospektif kohort çalışmaları ve yetişkin hastalar arasında klinik sonuçları ve / veya viral temizliği araştıran vaka serileri bu çalışmayı yürütmek için dahil edilmiştir.



Is there any potential management against COVID-19? A systematic review and meta-analysis

Haleh Talaie^{1,2}  · Sayed Masoud Hosseini³ · Maryam Nazari¹ · Yadollah Fakhri⁴ · Atieh Mousavizadeh⁵ · Hossein Vatanpour³ · Ali Firoozfar⁶

Received: 7 June 2020 / Accepted: 7 August 2020 / Published online: 18 August 2020
© Springer Nature Switzerland AG 2020

Abstract

Purpose A recent survey has shown that the COVID-19 pandemic has culminated in dramatical and critical treatment particularly in acute infected patients. In fact, this systematic review-meta-analysis was directly pertained to estimation at the efficient value of some clinical managements to confront the COVID-19 infection.

Methods Pubmed, Embase, Scopus, Cochrane, and Scholar databases were searched from inception to July 1, 2020, to identify studies reporting the current treatment process and medications (e.g. hydroxychloroquine, antiviral therapy, convalescent plasma, and immunomodulatory agents) for COVID-19. A random-effects model meta-analysis was performed to calculate the relative risk (RR) with 95% confidence intervals (CI). The outcomes of this study were the frequency of negative conversion cases, clinical improvements, mechanical ventilation demand, intensive care unit (ICU) entry, and mortality. The standard treatment refers to the published guidelines and specialist experience which varies in different articles, and the proposed treatment refers to the kind of interest suggested in the included studies.

Results A number of 45 articles met the eligibility criteria (out of 6793 articles). Among them, 26 articles involving 3263 patients were included in quantitative analysis. Anti-COVID-19 interventions could significantly increase clinical improvement (RR 1.17, 95% CI 1.05–1.27, $I^2=48.86\%$), clinical mortality (RR 0.59, 95% CI 0.25–0.85, $I^2=54.86\%$). All outcomes were significantly

Talaie H et. al.

- 22 çalışmanın analizi (1462 hasta dahil), önerilen müdahalelerin klinik iyileşmede önemli bir artışa yol açtığını ortaya koymuştur (RR 1.17,% 95 CI 1.08–1.27; I2 =% 49.8)
 - konvelesan plazma (RR 1.41,% 95 CI 1.01-1.98; I2 =% 66.6),
 - immünomodülatör ajanlar (RR 1.25,% 95 CI 1.07–1.46; I2 =% 45.4)
 - antiviraller (RR 1.13,% 95 CI 1.01–1.26; I2 =% 47)

Talaie H et. al.

- Mekanik ventilasyonla ilgili verileri bildiren 18 çalışma (2719 hasta) vardı. Genel olarak toplanmış RR, müdahalelerin bu talebi etkilemediğini gösterdi (RR 1.16,% 95 CI 0.87–1.54; I² =% 73.5)
- Önemli bir fark olmaksızın mekanik ventilasyon ihtiyacının azalma
 - İmmünomodülatör ajanlar (özellikle anakinra) (RR 0.75,% 95 CI 0.31–1.81; I² =% 38.2)
 - Antiviraller (özellikle remdesivir ve baloksavir marboxil) (RR 0.9,% 95)

Talaie H et. al.

- Terapötiklerin dahil edilmesinin COVID-19'lu hastalarda mortalite oranını önemli ölçüde azaltabileceğini göstermiştir (RR 0.58,% 95 CI 0.35-0.95; I² =% 74.8).
 - immünomodülatör ajanlar (özellikle tocilizumab ve anakinra) (RR 0.22,% 95 CI 0.09-0.53; I² =% 40.9).
- Bu nedenle, immünomodülatör ajanların ağır hasta ve yoğun bakım ünitesine yatması veya mekanik ventilasyona ihtiyacı olan hastalarda dikkate alınması gerektiği önerilmiştir



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Clinical Microbiology and Infection

journal homepage: www.clinicalmicrobiologyandinfection.com



Systematic Review

Efficacy and safety of tocilizumab in COVID-19 patients: a living systematic review and meta-analysis

Imad M. Tleyjeh^{1, 2, 3, 4, *}, Zakariya Kashour⁵, Moussab Damlaj^{6, 7, 8}, Muhammad Riaz⁹, Haytham Tlayjeh^{7, 8, 10}, Mustafa Altannir², Youssef Altannir², Mohamad Al-Tannir¹¹, Rana Tleyjeh², Leslie Hassett¹², Tarek Kashour¹³

¹) Infectious Diseases Section, Department of Medical Specialties King Fahad Medical City, Riyadh, Saudi Arabia

²) College of Medicine, Alfaisal University, Riyadh, Saudi Arabia

³) Division of Infectious Diseases, Mayo Clinic College of Medicine and Science, Rochester, MN, USA

⁴) Division of Epidemiology, Mayo Clinic College of Medicine and Science, Rochester, MN, USA

⁵) Department of Medicine, University of Alberta, Edmonton, Alberta, Canada

⁶) Division of Hematology and HSCT, Department of Oncology, King Abdulaziz Medical City, Riyadh, Saudi Arabia

⁷) King Saud bin Abdulaziz University for Health Sciences, Riyadh, Saudi Arabia

⁸) King Abdullah International Medical Research Center, Riyadh, Saudi Arabia

⁹) Department of Public Health, College of Health Sciences, Qatar University, Doha, Qatar

¹⁰) Department of Intensive Care, King Abdulaziz Medical City, Riyadh, Saudi Arabia

¹¹) Research Center, King Fahad Medical City, Riyadh, Saudi Arabia

¹²) Mayo Clinic Libraries, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA

¹³) Department of Cardiac Sciences, King Fahad Cardiac Center, King Saud University Medical City, Riyadh, Saudi Arabia

Tleyjeh IM et.al

- 2019'dan 8 Ekim 2020'ye kadar
- 24 çalışma (beş RKÇ ve 1325 hasta (RKÇ) ve 10 021 hasta (kohort) içeren 19 kohort, sistematik derlemeye dahil edilmiştir
- 1325 hasta ile düşük yanlılık riski taşıyan beş RKÇ, tocilizumabın kısa vadeli mortalite üzerindeki etkisini inceledi; havuzlanmış risk oranı (RR) 1.09'du (%95 CI 0.80-1.49, I2% 0)
- 771 hastadan oluşan dört RKÇ, tocilizumabın mekanik ventilasyon riski üzerindeki etkisini inceledi; havuzlanmış RR 0.71 (% 95 CI 0.52-0.96, I2 % 0) idi ve buna karşılık gelen sayı 17 (% 95 CI 9-100) idi.

Tleyjeh IM et.al

- 9850 hasta ile orta derecede yanlılık riski taşıyan 18 kohort arasında, mortalite için havuzlanmış ayarlanmış RR 0.58 idi (% 95 CI 0.51-0.66, $I^2 = % 2.5$).
- Bir RCT'nin tocilizumab ile mortalite için 0.73'lük bir RR'yi tespit etmesi için gerekli olan örnek boyutu (% 80 güç ve alfa 0.05 ile) 4506 hastadır (her kolda 2253). Beş RCT'deki toplam hasta sayısı, tocilizumab grubundaki 772 hasta ve kontrol grubundaki 553 hastadır

Tablo. Randomize kontrollü ve kohort çalışmalarının özeti.

Referans	Çalışma dizaynı	Çalışma <u>populasyonu</u>	Tedavi	Sonuç
<u>Şalamo et.al.</u> 2021	RCT, ABD, 248 TCZ:128 kontrol hasta	O2 sat<94, mekanik <u>ventilasyon</u> veya pozitif hava basıncı tedavisi almayan	TCZ kilogramı başına 8 mg, doz başına maksimum 800 mg	Mekanik <u>ventilasyon</u> almayan Covid-19 <u>pnömonisi</u> olan hastanede yatan hastalarda <u>tocilizumab</u> , mekanik <u>ventilasyon</u> veya ölümün <u>kompozit</u> sonucuna ilerleme olasılığını azalttı, ancak <u>sağkalımı</u> iyileştirmedi
Stone et. <u>al.</u> 2020	RCT, ABD, 161 TCZ, 81 <u>Placebo</u>	Ateş, <u>pulmoner infiltrasyonlar</u> veya oksijen <u>satürasyonunu</u> % 92'den yüksek tutmak için ek oksijen ihtiyacı <u>ve</u> <u>aşağıdakilerden</u> biri;50 mg/l't'den yüksek bir C-reaktif protein seviyesi, 500 ng/ml'den yüksek bir <u>ferritin</u> seviyesi, 1000 ng/ml'den yüksek bir <u>d-dimer</u> seviyesi veya litre başına 250 U'dan daha yüksek bir <u>laktat dehidrojenaz</u> seviyesi	<u>Toçi</u> kilogramı başına 8 mg, doz başına maksimum 800 mg	28. günde <u>tocilizumab</u> grubundaki 17 hasta (%10.6) ve <u>plasebo</u> grubundaki 10 hasta (%12.5) <u>entübe</u> edilmiş veya ölmüştü. <u>Tocilizumab</u> , Covid-19 ile hastanede yatan orta derecede hasta hastalarda <u>entübasyonu</u> veya ölümü önlemede etkili değildi.

<p><u>Hermine et al.</u> 2021</p>	<p><u>Randomize klinik</u> çalışma, Fransa, 64 TCZ:67 kontrol</p>	<p>En az 3 L / dak oksijen gerektiren ancak <u>ventilasyon veya yoğun</u> bakım ünitesinde olmayan COVID-19 ve orta veya şiddetli <u>pnömoni</u> hastalarını araştıran çok merkezli, açık etiketli, <u>bayesian</u> <u>randomize klinik çalışma</u></p>	<p>1. günde ve 3. günde TCZ, 8 mg / kg, <u>intravenöz</u></p>	<p>TCZ, 14. günde NIV, MV veya ölüm riskini azaltmış <u>olabilir ancak 28. günde</u> <u>mortalite farkı bulunmadı</u></p>
<p><u>Salvarani et.al.</u> 2020</p>	<p><u>Randomize klinik</u> çalışma, İtalya, 60 TCZ: 63 Kontrol</p>	<p>Kısmi <u>arteriyel oksijen</u> basıncı / solunan oksijen fraksiyonu (PaO₂ / FIO₂) oranı 200 ile 300 mm / Hg arasında olan akut solunum yetmezliğinin varlığı, son 2 gün içinde 38 ° C'den yüksek bir sıcaklıkla tanımlanan bir <u>enflamatuvar</u> <u>fenotip</u> ve / veya 10 mg / dL veya daha yüksek serum C- reaktif protein (CRP) seviyeleri</p>	<p><u>Toci</u> kilogramı başına 8 mg, doz başına maksimum 800 mg, 12 saat sonra 2. doz</p>	<p><u>Tocilizumab</u> alan COVID- 19 <u>pnömonisi</u> ve PaO₂ / FIO₂ oranı 200 ila 300 mmHg arasında olan hastanede yatan yetişkin hastaların bu <u>randomize</u> klinik çalışmasında, standart bakıma kıyasla hastalığın ilerlemesinde herhangi bir fayda gözlenmemiştir.</p>

<u>Zhao et.al. 2021</u>	<u>Randomize klinik çalışma, Çin, 26 kombine:7 favipiravir:5 TCZ hasta</u>	IL-6 düzeyi artmış COVID-19 hastaları	<u>Favipiravir</u> : 1. Günde 2x1600 mg, 2. günden 7. güne kadar 2x 600 mg. Po. <u>Tocilizumab</u> : ilk doz 4 ~ 8 mg / kg ve önerilen doz 400 mg'dır. <u>ilk dozdan sonraki 24 saat hala ateş varsa, ek bir uygulama (önceki ile aynı doz)</u>	14. günde kümülatif akciğer lezyonu <u>remisyon oranı</u> , <u>favipiravir grubuna kıyasla kombinasyon grubunda anlamlı olarak daha yüksekti</u> (P = 0.019, HR 2.66 %95 GA [1.08-6.53]). <u>Favipiravir grubunda (%28.5 [2/7]) mortalite veya invazif mekanik ventilasyon insidansı</u> , kombinasyon grubundakinden (% 0 [0/14]) veya <u>tocilizumab grubundakinden (% 0 [0/5]) daha yüksekti</u>
<u>Ramiro et. al. 2020</u>	<u>Randomize tarihsel kontrollü çalışma, Hollanda, 86 MPD+ TCZ, 86 kontrol</u>	Hızlı solunum bozulması ve önemli yükselmeleri olan üç <u>biyobelirtecten en az ikisi</u> (C-reaktif protein> 100 mg / L; <u>ferritin</u> > 900 $\mu\text{g} / \text{L}$; <u>D-dimer</u> > 1500 $\mu\text{g} / \text{L}$)	5 gün boyunca yüksek doz <u>intravenöz metilprednizolon</u> aldı (1. günde 250 mg, ardından 2-5. günlerde 80 mg). Solunum durumu yeterince düzelmediyse (% <u>43'te</u>), interlökin-6 reseptör bloke edici <u>tocilizumab</u> (8 mg / kg vücut ağırlığı, tek <u>infüzyon</u>)	Tedavi edilen hastaların birincil sonuca ulaşma olasılığı % 79 daha yüksekti (HR: 1,8;% 95 CI 1,2 ila 2,7),% 65 daha az ölüm oranı (HR: 0,35;% 95 CI 0,19 ila 0,65) ve% 71 daha az <u>invaziv mekanik ventilasyon</u> (HR: 0,29;% 95 CI 0,14 ila 0,65) görüldü.

Sonuç

- Sonuç olarak, tocilizumabın hastanede yatan COVID-19 hastalarında mekanik ventilasyon riskini azalttığı düşünölmektedir.
- Ancak randomize çalışmaların çoğu tocilizumab'ın kısa vadeli mortaliteyi azaltmadığını gösterirken, kohort çalışmalarından elde edilen kanıtlar, tocilizumab ile düşük mortalite arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir
- Bunlarla beraber tocilizumab kullanımı ile daha yüksek enfeksiyon riski veya daha fazla advers olay gözlenmemiştir.
- Daha fazla sayıda kanıt düzeyi yüksek klinik çalışmaya ihtiyaç vardır.