

Cytokínová búrka pri Covid-19 a blokáda IL-1

MUDr. Katarína Hrubíšková¹

MUDr. Miroslav Bajer, ml.²

prof. MUDr. Miloš Jeseňák, PhD., MBA, FAAAAI^{3,4,5}

¹ V. interná klinika LF UK a UN Bratislava

² Klinika vnútorného lekárstva FN Trnava

³ Oddelenie klinickej imunológie a alergológie UN Martin

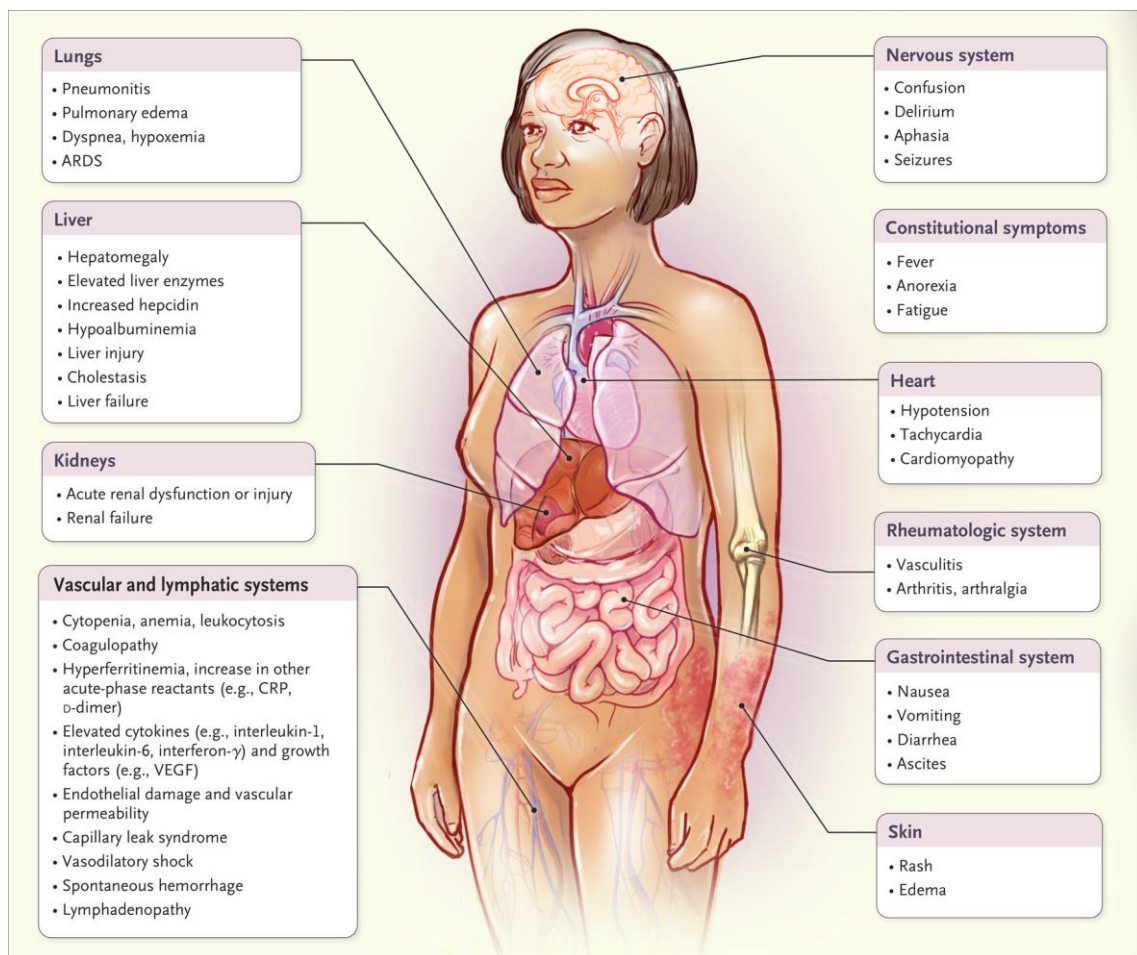
⁴ Klinika detí a dorastu JLF UK a UN Martin

⁵ Klinika pneumológie a ftizeológie JLF UK a UN Martin

- **Cytokínová búrka** (resp. syndróm hyperinflamačnej odpovede) je **život ohrozujúci zápalový syndróm** zahŕňajúci **zvýšenie koncentrácií cirkulujúcich cytokínov** a **hyperaktiváciu imunitných buniek**, ktorý môže byť spustený rôznymi okolnosťami a faktormi: liečbou, mikrobiálnymi patogénmi, nádorovými ochoreniami, autoimunitnými ochoreniami a monogénovými ochoreniami⁽¹⁻³⁾. Masívne uvoľnenie prozápalových cytokínov a súčasná absencia adekvátnej imunomodulácie/imunoregulácie napr. interleukínom-10 vedie k progredujúcemu zápalu, poškodeniu tkaniva a ak zostane bez kontroly, tak k smrti⁽⁴⁾.
- Úplne jednoznačná a všeobecne akceptovaná definícia cytokínovej búrky neexistuje a nie je zhoda ani v tom, ako sa cytokínová búrka odlišuje od adekvátnej (ochrannej) zápalovej odpovede⁽³⁾.
- Cytokínová búrka je zastrešujúci pojem pre **viacero stavov imunitnej dysregulácie**. Prejavuje sa všeobecnými príznakmi, systémovým zápalom a multiorgánovou dysfunkciou, ktorá môže viesť k multiorgánovému zlyhaniu. Nástup a trvanie závisia od vyvolávajúcej príčiny a podávanej liečby (druh liečby, jej cielenosť ako aj načasovanie podania). Neskoré štádiá cytokínovej búrky prebiehajú rovnako bez ohľadu na vyvolávajúci faktor. Cytokínová búrka nie je len **súhrnom laboratórnych nálezov**, ale má aj **typické klinické prejavy**, ktoré sú zhrnuté na **obr. 1**. V hematologických parametroch sú prítomné známky diseminovanej intravaskulárnej koagulácie a/alebo protrombotickej koagulopatie, trombocytopenia a anémia. V periférnej krvi nachádzame v akútnej fáze depléciu T lymfocytov a monocytov⁽⁴⁾. Neutrofily sú na rozdiel od neutropénie pozorovanej pri syndróme aktivovaných makrofágov a hemofagocytujúcej lymfocytóze často zvýšené. Cytokínová búrka je dynamický proces a výsledky z jednej vzorky krvi nemusia reflektovať prebiehajúce patologické procesy vyžadujúce liečbu⁽⁴⁾.
- Prehnaná imunitná odpoveď bola zrejme aj príčinou vysokej úmrtnosti v chrípkovej pandémii 1918 - 1919.
- Určenie vyvolávajúcej príčiny cytokínovej búrky vo všeobecnosti je diagnostickou výzvou. **Kľúčové je odlišenie od sepsy** (CAVE! aj pacient so sepsou môže mať cytokínovú búrku), keďže podanie imunosupresív pri sepsu môže poškodiť pacienta. Nápomocné môže byť stanovenie prokalcitonínu v sére. Prokalcitonín je peptid zložený zo 116 aminokyselín a jeho koncentrácie sa zvyšujú pri ťažkom systémovom zápale, a to najmä bakteriálneho pôvodu. Pred začatím agresívnej imunosupresívnej liečby je vhodné (nutné) vyšetrenie jeho koncentrácie, pričom negatívny výsledok podporuje predpoklad vírusovej etiológie a minimalizuje aktuálnu pravdepodobnosť bakteriálnej superinfekcie, ktorá by bola byť teoretickým obmedzením podania niektorých druhov biologickej liečby⁽⁵⁾.
- Imunitná hyperaktivácia je následkom neadekvátneho vnímania spúšťača alebo nebezpečenstva. Tento stav môže nastať v **rámci imunitnej odpovede spustenej pri absencii**

patogénu (napr. neadekvátna aktivácia inflamazómu pri Castlemanovej chorobe), **pri excesívnej aktivácii efektorových buniek, nadmernej mikrobiálnej náloži, nekontrolovanej infekcii, prolongovanej imunitnej aktivácii** (napr. HLH pri EBV), **neschopnosti ukončiť imunitnú odpoveď** a nastoliť homeostázu. Pri všetkých stavoch dochádza k zlyhaniu spätnej väzby, ktorá má brániť vzniku hyperinflamácie.

Obrázok 1: Typické príznaky cytokínovej búrky (3).



- Dva stavy cytokínovej búrky (hemofagocytujúca lymfohistiocytóza a syndróm aktivovaných makrofágov) sú definované konkrétnymi kritériami, ktoré sa však nedajú použiť pri infekcii Covid-19, hoci viaceré rysy či charakteristiky môžu byť spoločné. Cytokínová búrka je pritom súčasťou patogenézy Covid-19 najmä u kriticky chorých (tretie štádium ochorenia). Dokazujú to nálezy hemofagocytózy a vysokých koncentrácií cytokínov u Covid-19 a tiež efekt aplikovanej imunosupresívnej liečby ^(6,7). Niektorí autori charakterizujú Covid-19 skôr ako hypoinflamačnú vaskulopatiu a nie hyperinflamačný hypercytokínový syndróm ^(8,9). Tieto dve situácie však nie sú nevyhnutne v opozícii. McGonagle považuje cytokínovú búrku pri Covid-19 za prejav neschopnosti imunitného systému eliminovať vírus. Cytokínovú búrku rozdeľuje do dvoch štádií: prvé štádium je prechodný imunodeficientný stav podobný primárnej HLH. V druhom štádiu dochádza k nadmernej imunitnej stimulácii, ktorá sa snaží vykompenzovať primárne zlyhanie odstránenia patogénu, čo sa klinicky prejavuje ako cytokínová búrka ⁽¹⁰⁾.

- K navrhovaným kritériám pre cytokínovú búrku patria ⁽³⁾:
 - zvýšené koncentrácie cirkulujúcich cytokínov (najmä IL-1, IL-6 a i.),
 - symptómy akútnej zápalovej odpovede
 - a príznaky sekundárnej orgánovej dysfunkcie (obličky, pľúca, pečeň).
- Hranice zvýšenia cirkulujúcich cytokínov nie sú pri cytokínovej búrke presne stanovené a nie je ani stanovené optimálne spektrum vyšetrovaných cytokínov. Táto oblasť otvára priestor pre ďalší výskum.
- Spektrum zvýšených cytokínov pri Covid-19 zahŕňa: **IL-1 β , IL-6, IP-10, TNF, IFN- γ , MIP 1a a 1b, VEGF**. Vyššie koncentrácie IL-6 sa spájajú s kratším prežívaním pacientov ⁽¹¹⁾. V súčasnosti nie je jasné, či je za závažným priebehom Covid-19 imunitná hyperaktivácia alebo neschopnosť ukončiť imunitnú odpoveď pri pokračujúcej replikácii vírusu. Korelácia medzi vírusovou náložou v nazofaryngu a koncentraciami cytokínov (IFN- α , IFN- γ , TNF- α) a tiež nižšia vírusová nálož u stredne ťažkých prípadov, dáva predpoklad, že imunitná odpoveď je pozitívne asociovaná s vírusovou náložou ⁽¹²⁾.

Tabuľka 1: Navrhované prediktívne kritériá pre rozvoj cytokínovej búrky (podľa 13).

Základné kritériá (musia byť splnené všetky)	Príznaky a symptómy COVID19	
	± RT-PCR pozitivita na SARS-CoV2	
	GGO na HRCT alebo RTG	
	Feritín > 250 ng/ml (<u>561 pmol/l</u>)	
	CRP > 4,6 mg/dl (<u>46 mg/l</u>)	
+++ (jeden parameter z každej skupiny)		
Skupina I	Skupina II	Skupina III
Albumín < 2,8 g/dl (<u>28 g/l</u>)	ALT > 60 U/l (<u>1 ukat/l</u>)	Anion gap < 6,8 mmol/l
Lymfocyty < 10,2%	AST > 87 U/l (<u>1,44 ukat/l</u>)	Cl > 106 mmol/l
Neutrofily > 11,4 x 10 ⁹ /ml	D-diméry > 4,93 ng/ml	K > 4,9 mmol/l
	tropl > 1,09 ng/ml	Urea/krea > 29
	LDH > 416 U/l (<u>6,93 ukat/l</u>)	

- Ako rizikový faktor ťažkého priebehu infekcie SARS-CoV2 je od začiatku považovaná obezita. Okrem kardiovaskulárnej či metabolickej záťaže a rýchlejšieho vyčerpania respiračných mechanizmov môže u obéznych pacientov ku kritickému priebehu infekcie SARS-CoV2 prispieť samotné tukové tkanivo tvorené adipocytmi. Adipocyty syntetizujú prozápalové cytokíny ako IL-1, IL-6, TNF- α a sami sa stávajú terčom pre IL-1 β , čím sa hyperinflamačná odpoveď pri infekcii zvyšuje. Práve obézni pacienti by mohli byť jednou z najviac profitujúcich skupín pri použití antagonistu receptora pre IL-1 = anakinra.

Tabuľka 2: Kritériá pre cytokínovú búrku sprevádzajúcu Covid-19 (cHIS) navrhnuté Webбом et al. (14)

horúčka	> 38°C
aktivácia makrofágov	Feritín > 700 ug/l (<u>1572 pmol/l</u>)
hematologická dysfunkcia	Pomer Neu/Lym ≥ 10 alebo súčasne: Hgb ≤ 92 g/l a Tr ≤ 110
koagulopatia	D-diméry ≥ 1,5 ug/ml
pečeňové poškodenie	LDH ≥ 400 U/l (<u>6,66 ukat/l</u>) alebo AST ≥ 100 U/l (<u>1,66 ukat/l</u>)
cytokinémia	IL-6 ≥ 15 pg/ml alebo
	TAG ≥ 150 mg/dl (<u>1,69 mmol/l</u>) alebo
	CRP > 150 mg/l

Blokáda IL-1 v liečbe cytokínovej búrky

- IL-1 je cytokín produkovaný v rámci nešpecifickej zápalovej reakcie. Produkujú ho všetky bunky okrem erytrocytov a nájdeme ho už u bezstavovcov. Vplýva na chemotaxiu neutrofilov, indukuje syntézu proteínov akútnej fázy, podporuje lýzu svalov, chrupky a kosti, vyvoláva horúčku, zvyšuje hladinu inzulínu, ACTH, vazopresínu a znižuje hladinu Zn a Fe⁽¹⁵⁾. Stimuluje produkciu ďalších prozápalových mediátorov, vrátane seba samého a IL-6. Počas ťažkej zápalovej fázy Covid-19, aktivované pľúcne makrofágy uvoľňujú IL-1 a ďalšie cytokíny a aktivuje sa **hyperaktívny autozápalový bludný kruh**.
- Načasovanie liečby a výber pacientov vhodných na liečbu blokádou cytokínov je rozhodujúci. Kľúčovou sa javí byť včasná identifikácia hyperinflamačnej odpovede a skorá aplikácia liečby. Ako marker progresie hyperinflamačnej odpovede pri SARS-CoV2 infekcii sa klinicky javia pretrvávajúce febrility a progresia zápalových parametrov napriek kortikoterapii a pokles saturácie a parciálnych tlakov kyslíka v krvi s progresiou do ARDS podľa RTG/CT hrudníka⁽⁵⁾.
- Dôležité je aj správne načasovanie podávania blokády interleukínov s rešpektovaním ich biologického rytmu. Koncentrácie IL-6 sú najnižšie ráno a ich hladina sa zdvojnásobuje v poobedných hodinách a postupne klesá. Rovnako sú zvýšené koncentrácie IL-1 pozorované poobede. Tieto variácie by sme teda mali zvažovať ako pri vyhodnocovaní laboratórnych parametrov, tak aj pri terapeutickom zásahu do systému interleukínov
- Blokáda signalizácie interleukínu 1 (priamo väzba cytokínu alebo blokáda jeho receptora) sa doteraz používa na liečbu zápalových ochorení akými sú reumatoidná artritída, dna alebo rôzne autoinflamačné ochorenia
- Dve randomizované kontrolované štúdie s protilátkou voči receptoru pre IL-6 – tocilizumabom - nepreukázali benefit prežívania u hospitalizovaných pacientov s Covid-19^(16, 17).
- Pri cytokínovej búrke asociovanej s ťažkým priebehom SARS-CoV-2 infekcie sú prozápalové cytokíny rádovo zvýšené 2 až 100 násobne, pričom najmä hladina IL-6 vykazuje v niektorých štúdiách až 1000-násobné zvýšenie normy. Možno práve tento fakt odpovedá na otázku, prečo v niektorých štúdiách tocilizumab ako monoklonálna protilátka proti IL-6 nevykazoval

dostatočný účinok – nedokázal dostatočne zneutralizovať extrémne množstvo vytvoreného a uvoľneného IL-6. Naopak, antagonista receptora pre IL-1 napodobňujúci prirodzené endogénne imunoregulačné účinky IL1RA dostatočne vyradí z pôsobnosti IL-1 a vzájomným nadradeným regulačným mechanizmom k potenciácii IL-6 zníži aj finálne hodnoty tohto cytokínu.

- Blokáda IL-1 sa vyskytuje aj ako prirodzený mechanizmus samoregulácie (máme prirodzeného antagonistu receptora pre IL-1). **Anakinra** je rekombinantná modifikovaná forma humánneho inhibítora receptora pre IL-1 (rekombinantný antagonista receptora pre IL-1). **Jej účinok je považovaný za bezpečný práve pre podobnosť s fyziologickými mechanizmami** ⁽⁵⁾.

Prehľad klinických štúdií a pozorovaní s využitím blokády IL-1 v manažmente hyperinflamačnej odpovede u pacientov s Covid-19

- V súčasnosti sa hromadia v odbornej a vedeckej literatúre publikácie podporujúce využitie **blokády IL-1 ako novej stratégie na zvládnutie hyperinflamačnej odpovede** v priebehu akútnej fázy Covid-19 či neskorších následkov Covid-19 (napr. v liečbe multisystémového zápalového syndrómu u detí a dospelých).
- Ako možný prístup je skúmané podanie **anakinry** (antagonista receptora pre IL-1), **kanakinumabu** (monoklonálna protilátka proti IL-1 β) či **blokáda IL-6 a jeho receptora** (tocilizumab, sarilumab a iné).
- V Cavalliho retrospektívnej štúdií s pacientmi s Covid-19, respiračnou insuficienciou a hyperinflamáciou sa ukázalo, že vysokodávkovaná anakinra viedla k významnému zlepšeniu respiračných funkcií a jej podanie bolo bezpečné. Autori aplikovali intravenózne celkovú dávku 10 mg/kg/deň v dvoch dávkach do klinického zlepšenia. Len pre zaujímavosť, v danej štúdií sa efekt blokády IL-6 (sarilumab, tocilizumab) v tejto indikácii nepotvrdil ⁽¹⁸⁾.
- Vo francúzskej prospektívnej štúdií Huet et al. (2020) dokázal, že u pacientov s Covid-19 bronchopneumóniou, anakinra (dávka 100 mg 2x denne 3 dni a následne 1x100 mg i.v. do 7 dni) redukovala potrebu mechanickej pľúcnej ventilácie a mortalitu bez závažnejších nežiadúcich účinkov ⁽¹⁹⁾.
- Kaplanski et al. (2021) v skupine 11 kriticky chorých pacientov s respiračným zlyhaním a MODS pri Covid-19 definovaných aj vysokou zápalovou aktivitou (CRP nad 100 mg/l a feritín nad 1000 μ g/l) podávali anakinru (300 mg/deň i.v. s postupným vysadením do 14 dní) v kombinácii s JAK inhibítorom – ruxolitinibom. Z daného súboru zomrel len jeden pacient. U zvyšných došlo k postupnému zlepšeniu orgánovej dysfunkcie, poklesu zápalovej odpovede ⁽²⁰⁾. Zníženie mortality či iné pozitívne účinky liečby zaznamenali aj ďalší autori ⁽²⁰⁻²⁶⁾.
- Bozzi et al. (2021) analyzovali možný efekt anakinry v kombinácii s metylprednizolónom v skupine 65 pacientov s Covid-19-bronchopneumóniou, hyperinflamáciou a respiračnou insuficienciou. Efekt liečby bol porovnaný s 55 pacientami so štandardnou liečbou. Liečba viedla k významnej redukcii mortality (13,9 % vs. 35,6 %, $p < 0,001$) bez významnejších nežiaducich účinkov ⁽²⁷⁾.
- Cauchois et al. (2020) aplikovali i.v. anakinru v dávke 300 mg denne 5 dní s následným vysadením cez 200 mg denne 2 dni a 100 mg 1 deň v skupine pacientov s hyperinflamáciou, bilaterálnou bronchopneumóniou a nutnosťou O₂ terapie (u časti pacientov aj UPV). Liečba významne skrátila potrebu O₂ terapie ⁽²⁸⁾.
- Zaujímavý aspekt liečby anakinrou môže byť aj inhibícia IL-1-indukovanej tvorby tromboxanu A₂ (prispievajúceho k hyperkoagulácii a tvorby mikrotrobov) ⁽²⁹⁾.

- Zo zriedkavejších akútnych komplikácií Covid-19 bola anakinra úspešne použitá v liečbe perikarditídy ⁽³⁰⁾, myokarditídy ⁽³¹⁾, ťažkej Covid-19-BRPN u pacienta s akútnou leukémiou ⁽³²⁾, či u pacienta refraktérneho na podanie tocilizumabu ⁽³³⁾.
- Niektorí autori využili aj subkutánne podanie anakinry ⁽³⁴⁾. V multicentrickej štúdií z Ománu viedlo podkožné podávanie anakinry (v dávke 2x100 mg 3 dni a následne 100 mg 7 dní) v skupine 45 pacientov so závažnou Covid-19-BRPN k signifikantnej redukcii potreby UPV, zníženiu mortality ako aj skoršiemu ukončeniu liečby O2 pri výraznom poklese zápalových parametrov ⁽³⁵⁾.
- Iným prístupom môže byť potenciálne liečba monoklonálnou protilátkou proti IL-1 β – **kanakinumabom** aplikovaným jednorázovo v dávke 300 mg s.c. Niekoľko prác ukázalo pozitívny efekt aj tohto prístupu u pacientov s Covid-19-BRPN a hyperinflamáciou ⁽³⁶⁻³⁹⁾.

Záver

- Počet publikovaných kazuistík, kazuistických sérií, štúdií a iných klinických výstupov s úspešným využitím anakinry v literatúre narastá, a preto možno v kontexte súčasných terapeutických možností liečby akútnych prejavov Covid-19 spojených s hyperinflamáciou anakinru považovať za vhodnú, efektívnu a bezpečnú alternatívu.
- Potrebné sú samozrejme veľké, randomizované štúdie. Avšak v čase, kedy ide o záchranu každého života, najmä pri čoraz nižšom veku hospitalizovaných pacientov s Covid-19 s ťažkým až kritickým klinickým priebehom, je spochybňovanie efektu tohto bezpečného lieku s krátkym biologickým polčasom neopodstatnené a nebezpečné.
- Kľúčovým sa javí byť včasná identifikácia hyperinflamačnej odpovede a skorá aplikácia liečby.

Anakinra v liečbe Covid-19-BRPN - sumár:

- Simulácia prirodzeného mechanizmu regulácie zápalovej kaskády
- Nadradená blokáde IL-6
- Rýchly nástup účinku a krátky biologický polčas
- Nízka imunogenita a dobrá tolerancia
- Bez liekových interakcií s inými molekulami v manažmente Covid-19
- Možný inhibičný efekt na tvorbu mikrotrombov
- Výstupy z klinických štúdií: zníženie mortality a potreby UPV, skrátenie potreby O2 terapie a UPV, výrazné zníženie markerov zápalu
- Možné intravenózne podanie (*off-label*) ako aj tradičná podkožná aplikácia
- Indikácia: Covid-19 bronchopneumónia s hyperinflamačnou odpoveďou (elevácia CRP, feritínu, IL-6) a respiračným zlyhaním
- Rôzne schémy aplikácie:
 - najčastejšie: 3x100 mg i.v. 3 dni, následne 1x100 mg do 7. – 14. dňa podľa odpovede
 - kriticky chorý pacient: 10 mg/kg/i.v. v dvoch dávkach v korekciu dľa zmeny stavu a poklesu zápalových markerov.

Literatúra:

1. Morgan RA, Yang JC, Kitano M, Dudley ME, Laurencott CM, Rosenberg SA. Case report of a serious adverse event following the administration of T cells transduced with a chimeric antigen receptor recognizing ERBB2. *Mol Ther* 2010;18:843-51
2. Ferrara JL, Abhyankar S, Gillilanmd DG. Cytokine storm of graft-versus-host disease: a critical effector role for interleukin-1. *Transplant Proc* 1993;25:1216-7
3. Fajgenbaum DC, June CH. cytokine Storm. *N Engl J Med* 2020;383:2255-73
4. Panoskaltis N. Are all cytokine storms the same? *Cancer Immunology, Immunotherapy*. DOI: 10.1007/s00262-020-02822-2
5. Kim JS, Lee JZ, Yang JW, et al. Immunopathogenesis and treatment of cytokine storm in COVID-19. *Theranostics* 2021;vol II, iss.I:316-329
6. Moore JB, June CH. Cytokine release syndrome in severe COVID. *Science* 2020;368:473-4
7. The RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19 - preliminary report. *N Engl J Med* DOI: 10.1056/NEJMoa2021436.
8. Leisman DE, Deutschman CS, Legrand M. Facing COVID-19 in the ICU: vascular dysfunction, thrombosis, and dysregulated inflammation. *Intensive Care Med* 2020;46(6):1105-1108
9. Chen LYC, Hoiland RL, Stukas S, et al. Confronting the controversy: Interleukin-6 and the COVID-19 cytokine storm syndrome. *Eur Respir J* 2020;in press
10. McGonagle D, Sharif K, O'Regan A, Bridgewood C. The Role of Cytokines including Interleukin-6 in COVID-19 induced Pneumonia and Macrophage Activation Syndrome-Like Disease. *Autoimmun Rev*. 2020;P:102537
11. Del Valle DM, Kim-Schulze S, Huang H-H et al. An inflammatory cytokine signature predicts COVID19 severity and survival. *Nat Med* 2020;26:1636-43
12. Lucas C, Wong P, Klein J, et al. Longitudinal analyses reveal immunological misfiring in severe COVID-19. *Nature* 2020;584.463-9
13. Caricchio R, Galluci M, Dass C et al. Preliminary predictive criteria for COVID-19 cytokine storm. *Ann Rheum Dis* 2021;80:88-95
14. Webb NJ, Peltan ID, Jensen P et al. Clinical criteria for a COVID-19 associated hyperinflammatory syndrome: a cohort study. *Lancet Rheum* 2020;2:e754-763
15. Buc M. Základná a klinická imunológia. Veda, 2012.
16. 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
17. Stone JH, Figault MJ, Serling-Boyd NJ, et al. Efficacy of tocilizumab in patients hospitalized with Covid-19. *N Engl J Med* 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2028836
18. Cavalli G, De Luca G, Campocchiaro C, et al. Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with COVID19, acute respiratory distress syndrome, and hyperinflammation: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol* 2020;2:e325-e31.
19. Huet T, Beaussier H, Voisin O, et al. Anakinra for severe forms of COVID-19: a cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2020;e393-e400. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30164-8
20. Kaplanski G, Bontemps D, Esnault P, et al. Combined anakinra and ruxolitinib treatment to rescue extremely ill COVID-19 patients: a pilot study. *Autoimmun Rev* 2021;20:102726.
21. Borie R, Savale L, Dossier A, et al. Glucocorticoids with low-dose anti-IL1 anakinra rescue in severe non-ICU COVID-19 infection: a cohort study. *PLOS One* 2020;15:e0243961.
22. Erden A, Ozdemir B, Karakas O, et al. Evaluation of 17 patients with COVID-19 pneumonia treated with anakinra according to HScore, SOFA, MuLBSTA, and Brescia-COVID respiratory severity scale (BCRSS) scoring systems. *J Med Virol* 2021;93:1532-1537.
23. Navarro-Millán I, Sattui SE, Lahkanpal A, et al. Use of anakinra to prevent mechanical ventilation in severe COVID-19: a case series. *Arthritis Rheumatol* 2020;72:1990-1997.
24. Aouba A, Baldolli A, Geffray L, et al. Targeting the inflammatory cascade with anakinra in moderate to severe COVID-19 pneumonia: case series. *Ann Rheum Dis Month* 2020 [in press].
25. Franzetti M, Forastieri A, Borsa N, et al. IL-1 receptor antagonist anakinra in the treatment of COVID-19 acute respiratory distress syndrome: a retrospective, observational study. *J Immunol* 2021[in press].
26. Pontali E, Volpi S, Signori A, et al. Efficacy of early anti-inflammatory treatment with high doses IV anakinra with or without glucocorticoids in patients with severe COVID-19 pneumonia. *J Allergy Clin Immunol* 2021 [in press].
27. Bozzi G, Mangioni D, Minoia F, et al. Anakinra combined with methylprednisolone in patients with severe COVID-19 pneumonia and hyperinflammation: an observational cohort study. *J Allrgy Clin Immunol* 2021;147:561-566.
28. 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):18951-18953. doi: 10.1073/pnas.2009017117. Epub 2020 Jul 22. Erratum in: *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020 Sep 8;117(36):22604. PMID: 32699149; PMCID: PMC7430998.
29. Conti P, Caraffa A, Gallenga CE, et al. IL-1 induces thromboxane-A2 (TxA2) in COVID-19 causing inflammation and micro-thrombi: inhibitory effect of the IL-1 receptor antagonist (IL-1Ra). *J Biol Regul Homeost Agents* 2020;34:1623-1627.
30. Karadeniz H, Yamak BA, Ozger HS, et al. Anakinra for the treatment of COVID-19-associated pericarditis: a case report. *Cardiovascular Drugs Ther* 2020;34:883-885.
31. Trpkov C, MacMullan P, Feuchter P, et al. Rapid response to cytokine storm inhibition using anakinra in a patient with COVID-19 myocarditis. *CJC Open* 2021;3:210-213.
32. Day JW, Fox TA, Halsey R, et al. Interleukin-A blockade with anakinra in acute leukaemia patients with severe COVID-19 pneumonia appears safe and may result in clinical improvement. *Br J Haematol* 2020;190:e57-e94.

33. Figuero-Perez L, Olivares-Hernandez A, Escala-Cornejo RA, et al. Anakinra as a potential alternative in the treatment of severe acute respiratory infection associated with SARS-CoV2 refractory to tocilizumab. *Clin Rheumatol* 2020 [in press].
34. Gonzalez-Garcia A, Varcia-Sanchez I, Munoz Moreno-Arrones O, et al. Successful treatment of severe COVID-19 with subcutaneous anakinra as a sole treatment. *Rheumatol* 2020;59:2171-2173.
35. Balkhair A, Al-Zakwani I, Al Busaidi M, et al. Anakinra in hospitalized patients with severe COVID-19 pneumonia requiring oxygen therapy: results of a prospective, open-label, international study. *Int J Inf Dis* 2021;103:288-296.
36. Landi L, Ravaglia C, Russo E, et al. Blockage of interleukin-1 β with canakinumab in patients with Covid-19. *Sci Rep* 2020;10:21775.
37. Generali D, Bosio G, Malberti F, et al. Canakinumab as treatment for COVID-19-related pneumonia: a prospective case-control study. *Int J Infect Dis* 2021;104:433-440.
38. Sheng CS, 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;43:1055-1063.
39. Katia F, Di Penta M, Ucciferri C, et al. Efficacy of canakinumab in mild or severe COVID-19 pneumonia. *Immun Inflamm Dis* 2020;1-7.