



Desember 2021

## EFEKTIFITAS ANTAGONIS INTERLEUKIN 6 PADA PASIEN COVID

### 19: REVIEW

Effectiveness of Interleukin 6 Antagonists on Covid 19 Patients : Review

Zaid Ziyaadatulhuda Ashshiddiq<sup>1</sup>, Anisa Ellen Brilyani<sup>2</sup>, Muhammad I'zaz Imtiyaz Yumna<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Fakultas Kedokteran, Universitas Muhammadiyah Surakarta

<sup>2</sup>Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Surakarta

Korespondensi: 1. Alamat email: j500170112@student.ums.ac.id

#### ABSTRAK

*Coronavirus disease 2019 (COVID-19) dapat berkembang menjadi badai sitokin yang dikaitkan dengan munculnya disfungsi organ dan kematian. Pemberian antagonis interleukin 6 (IL6) diharapkan mampu menekan jumlah sitokin proinflamasi sehingga dapat mengurangi keparahan badai sitokin. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui efektifitas pemberian antagonis interleukin 6 pada pasien COVID-19. Literatur review ini menggunakan metode PRISMA ((Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) untuk ekstraksi data. Database yang digunakan meliputi Science direct dan Pubmed dengan menggunakan kata kunci "IL 6 Receptor Antagonist" and "Covid". Didapatkan 155 artikel dari science direct dan 29 artikel dari Pubmed. Diperoleh 12 artikel akhir yang dianalisis. Terdapat 10 penelitian yang menggunakan tocilizumab sebagai intervensi, 2 penelitian menggunakan sarilumab dan 1 penelitian menggunakan lenzilumab. Waktu intervensi berbeda beda setiap penelitian, terdiri dari 7(sebanyak 3 penelitian), 14(2),21(2),28(2),30(1), 31(1), dan 90(1) hari. Sebanyak 10 penelitian menunjukkan perbaikan klinis dan penurunan risiko kematian sedangkan 2 penelitian lain menunjukkan hasil yang berbeda. Diperlukan penelitian lebih lanjut untuk mengurangi bias penelitian sehingga dapat memberikan hasil yang lebih meyakinkan terkait efek penggunaan antagonis interleukin 6.*

**Kata Kunci: Antagonis Interleukin 6, COVID-19**

#### ABSTRACT

*Coronavirus disease 2019 (COVID-19) can develop into a cytokine storm that is associated with the emergence of organ dysfunction and death. Administration of interleukin 6 (IL6) antagonists is expected to suppress the number of proinflammatory cytokines so as to reduce the severity of cytokine storms. The purpose of this study was to determine the effectiveness of interleukin 6 antagonists in COVID-19 patients. This literature review uses the PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) method for data extraction. The databases used include Science direct and Pubmed using the keywords "IL 6 Receptor Antagonist" and "Covid ". Obtained 155 articles from science direct and 29 articles from Pubmed. The final 12 articles were analyzed. There are 10 studies using tocilizumab as an intervention, 2 studies using sarilumab and 1 study using lenzilumab. The intervention time was*



**Desember 2021**

*different for each study, consisting of 7(3 articles), 14(2),21(2),28(2),30(1), 31(1), and 90(1) days. A total of 10 studies showed clinical improvement and a reduced risk of death while 2 other studies showed different results. Further research is needed to reduce research bias so that it can provide more convincing results regarding the effect of using interleukin 6 antagonists.*

**Keywords: Interleukin 6 Antagonists, COVID-19**

PENDAHULUAN

*Coronavirus disease 2019 (COVID-19)* telah dilaporkan kemunculannya pertama kali sejak 2 tahun yang lalu di China (Jin *et al.*, 2020). Data global per 19 November 2021 menyebutkan sebanyak 5.127.696 dari 255.324.963 orang terkonfirmasi positif meninggal dunia (World Health Organization, 2021). Sedangkan di Indonesia, 143.714 orang meninggal dunia disebabkan oleh COVID-19 (Satuan Tugas Penanganan COVID-19, 2021).

COVID-19 dapat berkembang menjadi badai sitokin yang dikaitkan dengan munculnya disfungsi organ dan kematian (Mangalmurti and Hunter, 2020). Pemberian antagonis interleukin 6 (IL-6) diharapkan mampu menekan jumlah sitokin proinflamasi sehingga dapat mengurangi keparahan badai sitokin (Ye, Wang and Mao, 2020). Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui efektifitas pemberian antagonis interleukin 6 pada pasien COVID-19.

METODE

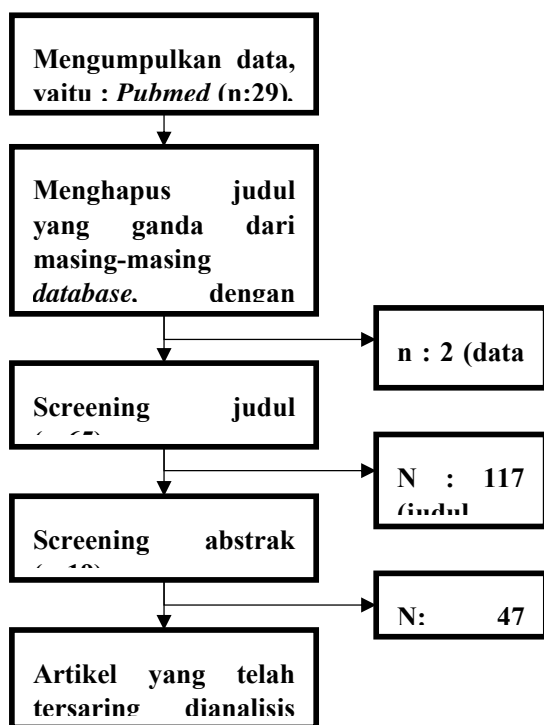


Metode literature review yang digunakan yaitu PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis) untuk

(Tabel 1. Karakteristik umum artikel)

No	Penulis	Tahun	Metode	Jumlah subjek	Tempat	Intervensi	Dosis	Pembanding	Lama intervensi (hari)
1	Montesarchio <i>et al.</i>	2020	Studi retrospektif, <i>case series</i>	15	Italia Selatan	Sarilumab SC	400 mg	-	15
2	Price <i>et al.</i>	2020	Kohort prospektif	153	Amerika Serikat	Tocilizumab IV	8 mg/kgBB maks 800 mg	-	21
3	Temesgen <i>et al.</i>	2020	Kohort prospektif	39	Amerika Serikat	Lenzilumab IV	600 mg (3 kali pemberian)	Tanpa lenzilumab	90
4	Joshi <i>et al.</i>	2021	Studi retrospektif	21	India	Tocilizumab IV	8 mg/kgBB maks 800 mg	-	14
5	Morrison <i>et al.</i>	2020	Kohort retrospektif	81	Amerika Serikat	Tocilizumab IV	8 mg/kgBB maks 800 mg	-	28
6	Smoke <i>et al.</i>	2020	Kohort retrospektif	45	Amerika Serikat	Tocilizumab IV	8 mg/kgBB maks 800 mg	-	7
7	Kaminski <i>et al.</i>	2020	Kohort retrospektif	125	Amerika Serikat	Tocilizumab IV	400 mg (IV) 324 mg (SC)	Tocilizumab SC	7
8	Malekzadeh <i>et al.</i>	2020	Studi prospektif <i>multicenter</i>	126	Iran	Tocilizumab SC	324 mg (<100 kg BB) atau 486 mg (≥100 kgBB)	-	14
9	Stone <i>et al.</i>	2020	Studi prospektif, RCT, <i>double blind</i>	243	Amerika Serikat	Tocilizumab IV	8 mg/kgBB maks 800 mg	Placebo	28
10	Gordon <i>et al.</i>	2021	Studi prospektif, RCT	803	Britania raya (REMAP CAP)	Tocilizumab IV dan sarilumab IV	8 mg/kgBB maks 800 mg (tocilizumab) 400 mg (sarilumab)	Tanpa tocilizumab dan sarilumab	21
11	Salvarani <i>et al.</i>	2020	Studi prospektif, RCT	126	Italia	Tocilizumab IV	8 mg/kgBB maks 800 mg	Tanpa tocilizumab	30

REMAP CAP: *Randomized, Embedded, Multifactorial Adaptive Platform Trial for Community-Acquired Pneumonia*; IV: intravena; SC: subkutan.



ekstraksi data. Penelusuran artikel memanfaatkan mesin pencari Science Direct, dan PubMed dengan kata kunci “IL 6 receptor antagonist” AND Covid. Kriteria inklusi yang digunakan yaitu literatur primer yang membahas mengenai efektivitas antagonis reseptor IL-6 dalam menurunkan keparahan pada pasien yang terkonfirmasi COVID-19. Sedangkan kriteria eksklusi yang digunakan adalah jenis literatur review. Berdasarkan hasil penelusuran, didapat 12 artikel yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

#### HASIL DAN PEMBAHASAN

(Gambar 1. Diagram PRISMA)

Desember 2021

Berdasarkan hasil penelusuran artikel didapat 184 artikel dari 2 sumber yang berbeda yaitu *Scienccdirect* dengan jumlah 155 artikel dan *PubMed* 29 artikel. Kemudian, proses *screening* dan ekstraksi artikel dilakukan dengan menggunakan *software Mendeley*. Dua buah artikel dikeluarkan karena terjadi duplikasi artikel. Kemudian, dilanjutkan *screening* judul sebanyak 117 artikel dikeluarkan karena judul yang ditampilkan tidak berkaitan dengan efektivitas antagonis reseptor IL-6 pada pasien COVID-19. Tersisa 65 artikel, selanjutnya dilakukan *screening full paper* didapatkan 11 artikel yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Berdasarkan hasil *screening*, 10 artikel diterbitkan pada tahun 2020, sedangkan 2 artikel lainnya diterbitkan pada tahun 2021.

IL-6 merupakan sitokin *pleiotropic* yang berhubungan dengan terjadinya inflamasi sebagai tanda terjadinya infeksi. Saat terjadi infeksi, jumlah sitokin IL-6 akan meningkat sehingga menimbulkan badai sitokin yang berakibat pada disfungsi multiorgan (Kasinathan and Sathar, 2020). Walaupun demikian sebuah penelitian menyebutkan bahwa tingginya kadar IL-6 tidak merusak organ terutama paru (Scherger *et al.*, 2020).

Mendukung *IL-6 Reseptor Antagonis* Tidak Memperbaiki Kondisi Klinis Pasien COVID-19

Sebuah hipotesis menyebutkan bahwa penggunaan reseptor antagonis IL-6 meningkatkan resiko terjadinya infeksi,

sehingga penggunaan reseptor antagonis IL-6 perlu dihindari. Hipotesis ini didasarkan karena adanya laporan bahwa pasien dengan mutasi reseptor IL-6 rentan mengalami infeksi kulit, jaringan lunak kulit, infeksi pernapasan, dan infeksi sistemik serta temuan bahwa tingginya IL-6 tidak memiliki efek buruk pada paru-paru maupun kerusakan organ lainnya (Scherger *et al.*, 2020). Selain itu penelitian yang dilakukan oleh Stone *et al* tahun 2020 mendukung pernyataan bahwa pasien yang diberi tocilizumab rentan mengalami infeksi (Stone *et al.*, 2020). Carlo *et al* melakukan evaluasi efek tocilizumab dibandingkan dengan terapi standar untuk mencegah perburukan klinis pasien COVID-19. Dosis tocilizumab yang diberikan yaitu 8mg/kg pada 8 jam pertama kemudian diberikan kembali pada 12 jam berikutnya dengan dosis maksimal 800mg/ hari. Hasil yang didapat tidak ada manfaat berkembang penyakit yang diamati pada kelompok dengan pemberian tocilizumab dibandingkan dengan kelompok terapi standar. Tujuh belas dari 60 pasien (28,3%) pada kelompok tocilizumab dan 17 dari 63 (27%) pada kelompok terapi standar menunjukkan perburukan klinis dalam jangka waktu 14 hari. Dua pasien pada kelompok percobaan dan 1 dari kelompok control meninggal dunia sebelum hari ke-30, 6 pasien kelompok tocilizumab dan 5 pasien kelompok terapi standar mengalami perburukan klinis sehingga diharuskan untuk diintubasi (Salvarani *et al.*, 2020). Meskipun demikian, sejumlah penelitian justru melaporkan penggunaan

Desember 2021

reseptor antagonis IL-6 mampu menurunkan resiko terjadinya infeksi dan kematian pada pasien COVID-19. Mendukung *IL-6 Receptor Antagonis* Memperbaiki Kondisi Klinis Pasien COVID-19

Penelitian yang dilakukan oleh Christina *et al* tahun 2020 menyebutkan bahwa, terapi tocilizumab yang diberikan pada pasien COVID-19 yang menggunakan ventilator terjadi perbaikan oksigenasi dan penurunan biomarker sitokin pro-inflamasi seperti *high-sensitivity C-reactive protein* (hs-CRP) dan IL-6 (Price *et al.*, 2020). Hal ini ditunjukkan dengan rata-rata penggunaan ventilator pada pasien COVID-19 yang parah yaitu 5.5 hari dan mengalami perbaikan hidup hingga 75%. Penelitian juga

menyebutkan bahwa pada hari ke 14 pemberian tocilizumab, terjadi perbaikan oksigenasi dan penurunan temperatur tubuh dimulai pada hari ke 3 pemberian, serta penurunan nilai hs-CRP pada rentang normal pada hari ke-14 pemberian (Montesarchio *et al.*, 2020; Salvarani *et al.*, 2020; Smoke *et al.*, 2021).

Efektivitas tocilizumab juga diujikan pada 82 pasien dengan insufisiensi paru yang berada di ruang *intensive care unit* (ICU). Tiga puluh empat pasien (41,5%) dipulangkan, 22 pasien (26,8%) meninggal, 14 pasien (17,1%) tetap berada di ICU, 9 pasien (11,0%) dipindahkan ke bangsal dan 3 pasien (3,7%) dipindahkan ke rumah sakit lain (Smoke *et al.*, 2021). Tingginya pasien dengan kondisi kritis

(Tabel 2. Ringkasan hasil)

No	Penulis	Intervensi	Subjek	n	CRP (mg/dL)	IL6 (pg/mL)	NLR
1	Montesarchio <i>et al.</i>	Sarilumab SC	Bertahan	10	12.9 (3.5-27.8) <sup>a</sup>	56.6 (5.2-81.5) <sup>a</sup>	9.5 (1.9-22.7) <sup>a</sup>
			Meninggal	5	29.5 (1.1-30.5) <sup>a</sup>	213 (60.5-1000) <sup>a</sup>	19.5 (14.6-25.2) <sup>a</sup>
2	Price <i>et al.</i>	Tocilizumab IV	Bertahan	130	-	-	-
			Meninggal	23	-	-	-
3	Temesgen <i>et al.</i>	Lenzilumab IV	Bertahan	11	172.2 to 36.4 <sup>b</sup>	123.4 to 64.5 <sup>b</sup>	-
			Meninggal	1	-	-	-
			Tanpa lenzilumab	22	120.6 to 121.7 <sup>b</sup>	-	-
4	Joshi <i>et al.</i>	Tocilizumab IV	Bertahan	13	-	-	1.4 <sup>a</sup>
			Meninggal	8	-	-	17.9 <sup>a</sup>
5	Morrison <i>et al.</i>	Tocilizumab IV	Bertahan	46	13.8 (9.5-21.5) <sup>a</sup>	12 (5-32) <sup>a</sup>	-
			Meninggal	35	19.0 (14.4-32.7) <sup>a</sup>	47.5 (15.5-82) <sup>a</sup>	-
6	Smoke <i>et al.</i>	Tocilizumab IV	Bertahan	11	12.4 (10.7-12.9) <sup>a</sup>	-	8.2 (4.7-14.5) <sup>a</sup>
			Meninggal	34	20.3 (8.1-27.5) <sup>a</sup>	-	7.8 (5.0-12.1) <sup>a</sup>
7	Kaminski <i>et al.</i>	Tocilizumab IV	Bertahan	34	(6.8-25.8) to (4.7±8.7) <sup>a</sup>	(109±116) to (179±259) <sup>a</sup>	-
			Meninggal	31	(12.8-32.8) to (7.7±10.2) <sup>a</sup>	(465±526) to (779±748) <sup>a</sup>	-
			Tocilizumab SC	17	(6.7-26.2) to (3.2±2.8) <sup>a</sup>	(141±236) to (563±775) <sup>a</sup>	-
8	Malekzadeh <i>et al.</i>	Tocilizumab SC	Bertahan	94	-	-	-
			Meninggal	30	-	-	-
9	Stone <i>et al.</i>	Tocilizumab IV	Bertahan	152	116.0 (67.1-190.6) <sup>a</sup>	23.6 (14.0-49.9) <sup>a</sup>	-
			Meninggal	9	-	-	-
			Placebo	78	94.3 (58.4-142.0) <sup>a</sup>	25.4 (14.6-40.3) <sup>a</sup>	-
10	Gordon <i>et al.</i>	Tocilizumab IV	Bertahan	254	150 (85-221) <sup>a</sup>	1.59 (1.24-2.05) <sup>a</sup>	-
			Meninggal	99	-	-	-
			Sarilumab IV	38	136 (105-204) <sup>a</sup>	1.64 (1.21-2.45) <sup>a</sup>	-
			Meninggal	10	-	-	-
11	Salvarani <i>et al.</i>	Tocilizumab IV	Bertahan	278	130 (71-208) <sup>a</sup>	1.61 (1.25-2.08) <sup>a</sup>	-
			Meninggal	142	-	-	-
			Tanpa tocilizumab	65	6.5 (3.2-11.8) <sup>a</sup>	34.3 (19.0-59.3) <sup>a</sup>	-
			Meninggal	1	-	-	-

NLR: *neutrophil to lymphocyte ratio*; <sup>a</sup>: median; <sup>b</sup>: rata rata penurunan; IL 6: interleukin 6; CRP: *C-reactive protein*



**Desember 2021**

juga dipengaruhi karena *IL-6 receptor antagonist* tidak diberikan dengan segera, hal ini didukung oleh penelitian yang dilakukan di India melaporkan bahwa 13 pasien dari 21 pasien selamat setelah diberikan tocilizumab kurang dari 9 hari setelah muncul gejala (Joshi *et al.*, 2021). Dengan demikian, peneliti menyebutkan bahwa tocilizumab menjadi prediktor independen keselamatan pasien (Morrison *et al.*, 2020).

Penelitian lain yang serupa juga membuktikan bahwa pemberian terapi lenzilumab dengan mekanisme netralisasi *granulocyte-monocyte colony-stimulating factor* (GM-CSF) mampu memperbaiki minimal 2 dari 8 kriteria *ordinal clinical endpoints scale*. *Ordinal clinical endpoints scale* tersebut meliputi insiden perbaikan klinis, rentang hari perbaikan klinis, rentang hari pulang dari rumah sakit, rata-rata penurunan suhu tubuh, hari terjadinya demam, insiden terjadinya IMV (*invasive mechanical ventilation*), insiden terjadinya kematian, serta insiden dari IMV dan atau maupun terjadinya kematian. Hasil penelitian yang didapat, kelompok pasien yang mendapatkan terapi lenzilumab memiliki rata-rata perbaikan kondisi klinis pada hari ke 5 dan hari ke-11 pada kelompok pasien yang diterapi tanpa lenzilumab dengan nilai *p value*= 0.006. Demikian pula, proporsi pasien dengan sindrom gangguan pernapasan akut dengan saturasi / fraksi oksigen terinspirasi <315 mm Hg berkurang secara signifikan dari waktu ke waktu

ketika diterapi dengan lenzilumab dibandingkan dengan tanpa diterapi dengan lenzilumab dengan nilai *p value*= 0.001. Peneliti juga melaporkan bahwa terjadi penurunan kadar hs-CRP pada kelompok lenzilumab dengan rata-rata penurunan 50% lebih tinggi dibandingkan kelompok baseline (172.2 mg/L vs 36.4 mg/L, *P*¼.04) pada hari ke 2 pemberian. Serta, terjadi penurunan 50% kadar IL-6 pada hari ke-4 kelompok lenzilumab dibandingkan baseline (28.6 pg/mL vs 8.52 pg/mL, *P*¼.02) (Temesgen *et al.*, 2020)

Perbandingan Efektivitas Tocilizumab Rute Intravena dan Subkutan

Pemberian secara intravena (IV) memberikan onset yang lebih cepat dibandingkan dengan rute subkutan (SC) untuk mengobati badai sitokin karena COVID-19. Dari 125 pasien, 52% pasien kelompok IV menunjukkan perbaikan parameter pernapasan pada hari ke 7, dibandingkan dengan 28% pada kelompok SC (*P* = 0,01). Angka kematian pada hari ke-7 dan ke-28 berturut-turut adalah 15% dan 37% pada kelompok IV dan 17% dan 50% pada kelompok SC (Kaminski *et al.*, 2020). Namun demikian, Tocilizumab SC dapat mengurangi risiko kematian pada pasien COVID-19, terutama jika digunakan pada tahap awal gagal napas (Malekzadeh *et al.*, 2020).

(Efektivitas Kombinasi Tocilizumab dan Sarilumab pada Pasien Kritis COVID-19)



Desember 2021

Perbaikan klinis pada pasien yang menggunakan tocilizumab dan sarilumab lebih cepat dibandingkan dengan pasien yang berada di kelompok kontrol yang mendapatkan satu macam obat imunomodulator seperti glukokortikoid. Dengan demikian tocilizumab dan sarilumab memiliki manfaat klinis maksimum pada penghambatan IL-6 yang berkaitan dengan peningkatan kelangsungan hidup pada pasien COVID-19 dengan kondisi kritis (Gordon *et al.*, 2021).

SIMPULAN DAN SARAN

Sepuluh penelitian yang dianalisis menunjukkan penggunaan *IL-6 receptor antagonist* memberikan perbaikan klinis pada pada pasien COVID-19, serta pemberian segera setelah gejala mampu menurunkan resiko kematian. Sedangkan 2 penelitian lainnya menunjukkan pemberian *IL-6 receptor antagonist* tidak memberikan pengaruh yang signifikan bagi pasien COVID-19. Diperlukan penelitian lebih lanjut untuk mengurangi bias penelitian sehingga dapat memberikan hasil yang lebih meyakinkan terkait efek penggunaan *IL-6 receptor antagonist*.

DAFTAR PUSTAKA

Gordon, A. C. *et al.* (2021) 'new england journal', pp. 1491–1502. doi: 10.1056/NEJMoa2100433.

Jin, Y. *et al.* (2020) 'Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19.', *Viruses*, 12(4). doi: 10.3390/v12040372.

Joshi, A. *et al.* (2021) 'A single-center experience in use of tocilizumab in COVID-19 pneumonia in India', *Medical Journal Armed Forces India*, 77, pp. S296–S304. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mjafi.2021.05.022>.

Kaminski, M. A. *et al.* (2020) 'International Journal of Infectious Diseases Tocilizumab therapy for COVID-19: A comparison of subcutaneous and intravenous therapies', *International Journal of Infectious Diseases*. International Society for Infectious Diseases, 101, pp. 59–64. doi: 10.1016/j.ijid.2020.09.1447.

Kasinathan, G. and Sathar, J. (2020) 'Haematological manifestations , mechanisms of thrombosis and anti- coagulation in COVID-19 disease: A review', *Annals of Medicine and Surgery*. Elsevier, 56(June), pp. 173–177. doi: 10.1016/j.amsu.2020.06.035.

Malekzadeh, R. *et al.* (2020) 'International Immunopharmacology Subcutaneous tocilizumab in adults with severe and critical COVID-19: A prospective open-label uncontrolled multicenter trial', *International Immunopharmacology*. Elsevier, 89(August), p. 107102. doi: 10.1016/j.intimp.2020.107102.

Mangalmurti, N. and Hunter, C. A. (2020) 'Cytokine Storms: Understanding COVID-19.', *Immunity*, 53(1), pp. 19–25. doi: 10.1016/j.immuni.2020.06.017.

Montesarchio, V. *et al.* (2020) 'Outcomes and biomarker analyses among patients with COVID-19 treated with interleukin 6 ( IL-6 ) receptor antagonist sarilumab at a single institution in Italy', 6, pp. 1–10. doi: 10.1136/jitc-2020-001089.

Morrison, A. R. *et al.* (2020) 'Clinical characteristics and predictors of survival in adults with coronavirus disease 2019 receiving tocilizumab', *Journal of Autoimmunity*, 114, p.



Desember 2021

102512. doi:  
<https://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102512>.

Price, C. C. *et al.* (2020) 'Tocilizumab Treatment for Cytokine Release Syndrome in Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019', *CHEST*. Elsevier Inc, 158(4), pp. 1397–1408. doi: 10.1016/j.chest.2020.06.006.

Salvarani, C. *et al.* (2020) 'Effect of Tocilizumab vs Standard Care on Clinical Worsening in Patients Hospitalized With COVID-19 Pneumonia A Randomized Clinical Trial'. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.6615.

Satuan Tugas Penanganan COVID-19 (2021) *Situasi virus COVID-19 di Indonesia, 2021*. Available at: <https://covid19.go.id/> (Accessed: 20 November 2021).

Scherger, S. *et al.* (2020) 'Rethinking interleukin-6 blockade for treatment of COVID-19', *Medical Hypotheses*, 144, p. 110053. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.110053>.

Smoke, S. M. *et al.* (2021) 'International Journal of Antimicrobial Agents Early clinical outcomes with tocilizumab for severe COVID-19: a two-centre retrospective study'. Elsevier Ltd, 57, pp. 1–5. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106265.

Stone, J. H. *et al.* (2020) 'Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19', pp. 1–12. doi: 10.1056/NEJMoa2028836.

Temesgen, Z. *et al.* (2020) 'GM-CSF Neutralization With Lenzilumab in Severe COVID-19 Pneumonia', *Mayo Clinic Proceedings*. Elsevier Inc, 95(11), pp. 2382–2394. doi: 10.1016/j.mayocp.2020.08.038.

World Health Organization (2021) *WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard, 2021*. Available at: <https://covid19.who.int/> (Accessed: 20 November 2021).

Ye, Q., Wang, B. and Mao, J. (2020) 'The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19.', *The Journal of infection*, 80(6), pp. 607–613. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.037.