



INDONESIAN RHEUMATOLOGY ASSOCIATION (IRA) PERHIMPUNAN REUMATOLOGI INDONESIA

Graha Cimandiri One, Jl. Cimandiri No. 1, Raden Saleh, Cikini, Jakarta Pusat, 10330
Telp. 021 31930166 Fax: +62 21 31936736 e-mail: pb.reumato@gmail.com

Nomor : 163/PBIRA/IV/2020 Jakarta, 14 April 2020
Lampiran : Referensi
Perihal : Pemberian Tocilizumab (@Actemra) Pada Penyakit Inflamasi
Dengan Badai Sitokin

Kepada Yth,

1. Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan (BPOM) RI
2. Direktur Jenderal Pelayanan Kesehatan KEMENKES RI
3. Direktur Jenderal Kefarmasian dan Alat Kesehatan KEMENKES RI
4. Direktur Jenderal Pencegahan dan Pengendalian Penyakit (P2P) KEMENKES RI
5. Para Direktur Utama Rumah Sakit Rujukan Nasional dan Provinsi se-Indonesia
6. Direktur Utama Rumah Sakit Rujukan COVID-19
7. Kepala Departemen Ilmu Penyakit Dalam di Lingkungan Rumah Sakit Rujukan Nasional, Provinsi, dan Rumah Sakit Rujukan COVID-19
8. Pengurus Pusat dan Cabang Perhimpunan Dokter Spesialis Penyakit Dalam Indonesia (PAPDI) dan Para Anggota
9. Pengurus Pusat dan Cabang Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI) dan Para Anggota
10. Pengurus Pusat dan Cabang Perhimpunan Dokter *Intensive Care* Indonesia (PERDICI) dan Para Anggota

Dengan hormat,

Menanggapi permintaan informasi tentang penggunaan tocilizumab (TCZ) pada pasien dengan penyakit corona virus 2019 (COVID-19), Perhimpunan Reumatologi Indonesia (*Indonesian Rheumatology Association, IRA*) yang selama ini telah menggunakan TCZ sebagai bagian dari terapi pada penyakit reumatik autoimun bermaksud menyampaikan informasi tentang obat tersebut dan kehati-hatian yang perlu di perhatikan dalam penggunaanya.

Secara singkat:

1. **Tocilizumab (TCZ)** adalah antibodi monoklonal yang bekerja sebagai penyekat reseptor interleukin-6 (IL-6) dengan nama dagang ACTEMRA. Interleukin-6 berperan dalam diferensiasi sel T menjadi Th17 dan juga berperan secara langsung dalam inflamasi sistemik yang terjadi pada penyakit reumatik autoimun, khususnya artritis reumatoid.



INDONESIAN RHEUMATOLOGY ASSOCIATION (I R A)

PERHIMPUNAN REUMATOLOGI INDONESIA

Graha Cimandiri One, Jl. Cimandiri No. 1, Raden Saleh, Cikini, Jakarta Pusat, 10330
Telp. 021 31930166 Fax: +62 21 31936736 e-mail: pb.reumato@gmail.com

2. **Badai sitokin (*cytokine storm*)** adalah suatu kondisi diproduksinya berbagai sitokin inflamasi secara masif karena adanya hiperaktivasi sel imun, dan merupakan komplikasi penyakit inflamasi sistemik yang dapat mengakibatkan kegagalan organ dan mengancam nyawa. Badai sitokin ini mendasari imunopatogenesis terjadinya berbagai proses patologis seperti *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS), sepsis, *Graft-versus-Host Disease* (GvHD), serta *secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis* (HLH) atau *macrophage activation syndrome* (MAS). Kondisi MAS merupakan HLH yang paling sering dijumpai pada penyakit di bidang reumatologi seperti *systemic juvenile idiopathic arthritis* (sJIA) dan *adult onset still disease* (AOSD), namun dapat pula dijumpai pada penyakit reumatologi lain seperti lupus, spondiloarthritis, dan dermatomiositis yang berat. Prokalsitonin dapat menjadi salah satu penanda penting untuk membedakan gejala badai sitokin dengan infeksi bakteri/sepsis.

3. **Interleukin-6 (IL-6)**, pada kondisi badai sitokin, memiliki peranan penting dalam memediasi reaksi inflamasi melalui gp130, suatu protein transmembran yang dapat mengaktifasi sinyal *Janus family of tyrosine kinases* (JAK). Komunikasi antara IL-6 dengan gp130 terjadi melalui reseptor IL-6 (IL-6R, disebut juga sebagai gp80). Kaskade inflamasi yang dipicu IL-6 dapat mengakibatkan aktivasi makrofag, hemofagositosis, dan kegagalan organ.

Tocilizumab bekerja dengan menghambat ikatan IL-6 terhadap reseptornya sehingga mencegah kaskade inflamasi tersebut. Karena itu, tocilizumab adalah salah satu obat pilihan untuk tata laksana badai sitokin

4. **Indikasi Tocilizumab.** Di dunia, TCZ telah digunakan pada beberapa kondisi, yaitu:

- Arthritis reumatoid derajat aktivitas sedang-berat yang tidak berespons dengan minimal satu DMARD (**di Indonesia**)
- *Giant cell arteritis* pada dewasa
- *Juvenile idiopathic arthritis* (JIA) poliartikular atau sistemik di atas usia 2 tahun (**di Indonesia**)
- *Cytokine release syndrome* yang mengancam nyawa pasca pengobatan keganasan dengan *CAR-T cell*, pada pasien yang berusia di atas 2 tahun

5. Profil Keamanan Tocilizumab

- Tocilizumab dikontraindikasikan pada hipersensitivitas
- Perlu kewaspadaan penggunaannya terkait dengan:
 - a. Infeksi berat, infeksi aktif, termasuk infeksi lokal
 - b. Perforasi gastrointestinal, termasuk pada mereka yang berisiko



INDONESIAN RHEUMATOLOGY ASSOCIATION (I R A)

PERHIMPUNAN REUMATOLOGI INDONESIA

Graha Cimandiri One, Jl. Cimandiri No. 1, Raden Saleh, Cikini, Jakarta Pusat, 10330
Telp. 021 31930166 Fax: +62 21 31936736 e-mail: pb.reumato@gmail.com

- c. Hepatotoksisitas (SGOT/SGPT > 5 kali batas nilai atas)
- d. Risiko hipersensitivitas
- e. Penggunaan vaksin hidup
- f. Neutrofil < 500 /mm³
- g. Trombosit < 50.000 /mm³
- **Pemantauan laboratorium** seperti neutrofil, trombosit, dan fungsi hati. **C-Reactive Protein (CRP)** merupakan penanda yang baik untuk pertimbangan titrasi dosis TCZ pada artritis reumatoid. Penurunan CRP yang dramatis pasca pemberian TCZ perlu kehati-hatian dalam interpretasinya pada penyakit infeksi. **Interleukin-6** pada pemberian TCZ dapat meningkat, hal ini dikarenakan tocilizumab **tidak menurunkan produksi IL-6** melainkan berikatan dengan reseptor IL-6 yang terlarut. Sehingga pemantauan kadar IL-6 pasca terapi perlu diinterpretasi dengan penuh kehati-hatian.
- Studi fase I TCZ, mengevaluasi efek samping selama dua minggu pertama setelah satu kali pemberian TCZ, didapatkan efek samping gastrointestinal pada kelompok dosis TCZ 5 mg/kgBB (7/9 pasien) dan kelompok dosis TCZ 10 mg/kgBB (6/7 pasien). Reaksi infus terjadi pada 4 dari 16 pasien.
- Pada studi AMBITION (16 minggu pemberian TCZ) terdapat 1,4% pasien yang mengalami *serious adverse events* yang berhubungan dengan Tocilizumab. Efek samping yang paling sering ditemui adalah infeksi saluran napas atas (paling sering), infeksi kulit dan jaringan lunak. Neutropenia grade 3 terjadi pada 3,1% pasien dan reaksi infus terjadi pada 5,6% pasien akan tetapi tidak didapatkan anafilaksis.
- Secara kumulatif dari berbagai uji klinis Tocilizumab dengan indikasi artritis reumatoid, baik sebagai monoterapi atau kombinasi, didapatkan efek samping tersering adalah infeksi berupa infeksi saluran napas atas dan nasofaringitis diikuti dengan efek samping gastrointestinal. Pada pasien yang mendapat tocilizumab dan mengalami infeksi serius, kejadian paling sering adalah pneumonia, gastroenteritis, dan infeksi saluran kemih. Dari total 4009 pasien yang mendapat Tocilizumab didapatkan 22 infeksi oportunistik berupa tuberkulosis, kandidiasis, infeksi mikobakterial lain. Kasus anafilaksis terjadi pada 8 dari 4009 pasien. Terdapat peningkatan risiko keguguran dan kelahiran prematur pada penggunaannya dalam kehamilan.

6. Interleukin-6 (IL-6) pada COVID-19

Tingginya konsentrasi sitokin telah dilaporkan pada pasien COVID-19 berat atau kritis meskipun peran IL-6 dalam memediasi badai sitokin yang terkait dengan COVID-19 masih belum jelas. Dalam publikasi Lancet baru-baru ini, sebuah studi kohort retrospektif, multisenter, dari 191 pasien yang dirawat di rumah sakit dengan COVID-19 dari Wuhan mengamati bahwa usia,



INDONESIAN RHEUMATOLOGY ASSOCIATION (I R A)

PERHIMPUNAN REUMATOLOGI INDONESIA

Graha Cimandiri One, Jl. Cimandiri No. 1, Raden Saleh, Cikini, Jakarta Pusat, 10330
Telp. 021 31930166 Fax: +62 21 31936736 e-mail: pb.reumato@gmail.com

limfopenia, leukositosis, dan peningkatan kadar SGPT, laktat dehidrogenase (LDH), hs Troponin I, kreatin kinase (CK), d-dimer, serum ferritin, serum IL-6 waktu protrombin, kreatinin, dan prokalsitonin dikaitkan dengan kematian (analisis univariat). Dalam analisis temporal, peningkatan kadar D-dimer, troponin jantung, ferritin serum, dehidrogenase laktat, dan IL-6 didapatkan pada pasien COVID-19 yang tidak selamat dibandingkan dengan yang selamat. Namun perlu diperhatikan, jumlah pasien studi yang kecil dan tidak dilakukan analisis multivariat. Pada publikasi lain di Lancet terhadap 41 pasien COVID-19 di Wuhan, tidak didapatkan bukti peningkatan IL-6 antara pasien ICU dan non ICU.

7. Study Tocilizumab pada COVID-19

Saat ini, **belum ada bukti uji klinis yang dipublikasikan yang mengevaluasi efektifitas dan keamanan penggunaan anti IL-6** pada COVID-19. Penelitian COVACTA berupa studi fase 3 acak, tersamar ganda, terkontrol plasebo masih sedang dilakukan untuk menilai efektifitas dan keamanan TCZ dibandingkan dengan plasebo dalam kombinasi dengan terapi standar pada sekitar 330 pasien dewasa yang dirawat di rumah sakit. Hasil dari penelitian observasional retrospektif dari 21 pasien dengan pneumonia COVID-19 yang berat atau kritis telah dipublikasi para peneliti di ChinaXiv, sebuah server penyimpanan dan distribusi terbuka untuk naskah yang tidak diterbitkan tetapi lengkap (pracetak). Penggunaan penghambat reseptor IL-6 (tocilizumab) pada studi tersebut diberikan pada kasus COVID-19 berat dan kritis di Tiongkok. Pada studi tersebut **kasus berat** ditandai dengan **frekuensi napas > 30 kali per menit, SatO₂ < 93% pada room air, PaO₂/FiO₂ < 300 mmHg. Kasus kritis** ditandai dengan **gagal napas dalam ventilasi mekanik, syok, atau gagal organ yang memerlukan perawatan ICU**. Pada studi ini TCZ diberikan dengan dosis 400 mg sekali pemberian.

8. Informatorium Obat COVID-19 di Indonesia yang dikeluarkan oleh Badan Pengawas Obat dan Makanan (BPOM) pada Maret 2020 telah memasukkan TCZ sebagai bagian terapi pada COVID-19 yang mengadopsi dari *Diagnosis and Treatment Protocol of COVID-19 ver 7 China*. Dosis yang diberikan adalah 400 mg (4-8 mg/KgBB). Jika tidak efektif, pemberian dapat diulang 12 jam kemudian dengan dosis yang sama (tidak lebih dari 2 kali pemberian, dengan dosis tunggal tidak lebih dari 800 mg). Pada mata-analisis dari Kanada, pemberian dosis kedua TCZ dilakukan apabila terdapat demam rekuren terjadi 12 jam setelah pemberian dosis pertama TCZ. Dalam hal ini, perlu kehati-hatian menilai demam, apakah akibat suatu proses inflamasi pada badai sitoki atau koinfeksi pada COVID-19.



INDONESIAN RHEUMATOLOGY ASSOCIATION (I R A)

PERHIMPUNAN REUMATOLOGI INDONESIA

Graha Cimandiri One, Jl. Cimandiri No. 1, Raden Saleh, Cikini, Jakarta Pusat, 10330
Telp. 021 31930166 Fax: +62 21 31936736 e-mail: pb.reumato@gmail.com

9. Rekomendasi IRA dalam penggunaan Tocilizumab pada kasus COVID-19

- Dilakukan pengumpulan data dan kajian pada pasien COVID-19 yang menerima terapi Tocilizumab secara nasional.
- Dilakukan pemeriksaan skrining pra pemberian dan pasca pemberian Tocilizumab dan evaluasi efek samping secara hati-hati, terutama terhadap risiko reaktivasi TB atau koinfeksi lain.
- Dilakukan pemberian infus tocilizumab sesuai protokol yang baku, terlampir pada surat ini.
- Keputusan klinis terkait pemberian tocilizumab pada kasus COVID-19 perlu didiskusikan dalam tim multidisplin dan perlu kolaborasi dengan dokter spesialis penyakit dalam atau dokter spesialis penyakit dalam konsultan reumatologi.

Demikian surat ini dibuat, untuk dapat dimanfaatkan seluas-luasnya demi tercapainya pelayanan kesehatan yang baik bagi masyarakat Indonesia.

Pengurus Besar
Perhimpunan Reumatologi Indonesia

dr. Sumariyono, SpPD-KR, MPH
Ketua Umum

Dr.dr. Rudy Hidayat, SpPD, K-R
Sekretaris Jenderal



INDONESIAN RHEUMATOLOGY ASSOCIATION (I R A)

PERHIMPUNAN RHEUMATOLOGI INDONESIA

Graha Cimandiri One, Jl. Cimandiri No. 1, Raden Saleh, Cikini, Jakarta Pusat, 10330
Telp. 021 31930166 Fax: +62 21 31936736 e-mail: pb.reumato@gmail.com

PROTOKOL PEMBERIAN INFUS TOCILIZUMAB (@ACTEMRA) PADA PENYAKIT INFLAMASI DENGAN BADAI SITOKIN

Waktu	
Pada rentang H-3 sampai H-1	Pastikan: 1. Persetujuan pembelian obat di luar tanggungan 2. Persetujuan pemberian obat <i>off label</i> Laboratorium : 1. HB, HT, Leukosit, dan hitung jenis, trombosit 2. Laju endap darah 3. CRP kuantitatif 4. Ferritin 5. Procalcitonin 6. Skrining: HBsAg, anti HCV, anti HIV 7. SGOT SGPT 8. Ureum Creatinin Pencitraan : 1. Rontgen Toraks PA (tidak dalam kondisi TB aktif) 2. CT Scan Toraks (jika memungkinkan) Jika memungkinkan : 1. Sampling pemeriksaan kadar Interleukin – 6 dalam serum 2. D-dimer dan Laktat
Pada Hari H	Persiapan peralatan • Tocilizumab (@Actemra) sesuai dosis pemakaian • Kateter vena (vasofix, venflon, abbocath) • 1 (satu) infus set makro • 1 (satu) kolf NaCL 0,9% 100 ml • Sarung tangan latex • Kapas alcohol • Spuit 10 cc secukupnya Persiapan Infus • Siapkan NaCl 0,9% 100 cc → keluarkan 20 cc (contoh 20 cc = jumlah larutan Tocilizumab 400 mg/1 vial) atau sesuai dosis yang diberikan • Larutkan NaCl 0.9% 100 cc + tocilizumab 400 mg (1 vial, 20 cc), putar vial untuk mencampur dengan halus, tidak dikocok • Periksa apakah terdapat partikel di larutan dan adanya perubahan warna • Setelah dicampur, larutan dapat disimpan pada suhu 2-8°C, jangan dibekukan, dikocok, atau terkena sinar matahari langsung



INDONESIAN RHEUMATOLOGY ASSOCIATION (I R A)

PERHIMPUNAN REUMATOLOGI INDONESIA

Graha Cimandiri One, Jl. Cimandiri No. 1, Raden Saleh, Cikini, Jakarta Pusat, 10330
Telp. 021 31930166 Fax: +62 21 31936736 e-mail: pb.reumato@gmail.com

	Pemberian Infus • Pemberian infus harus diberikan dalam waktu lebih lama dari 1 jam • Isi larutan sampai memenuhi ujung infus set • Gunakan <i>infuse pump</i> (jika tersedia) • Sebelum infus, setiap 15 menit selama infus, dan setelah infus selesai dilakukan pencatatan Tekanan Darah (TD), denyut Nadi, Frekuensi Pernapasan (FP), Saturasi O₂, Keluhan, dan Kecepatan Drip Larutan • Pada 15 menit pertama: drip larutan dengan kecepatan 4 tetes permenit drip makro atau 10 ml/jam (<i>infuse pump</i>) • Pantau adakah alergi, kenaikan tekanan darah, dan apakah ada keluhan sakit kepala yang muncul mendadak, mual, muntah atau hipotensi • Jika tidak ada keluhan/gejala tersebut, pada 45 menit selanjutnya, naikan kecepatan drip ke 40 tetes permenit drip makro atau 130 ml/jam (<i>infuse pump</i>) untuk obat yang tersisa • Setelah obat habis, bilas dengan NaCl 0.9% 100 cc dengan kecepatan 40 tetes permenit
Pada H+1	Evaluasi: 1. HB, HT, Leukosit, dan hitung jenis, trombosit 2. Laju endap darah 3. CRP kuantitatif 4. Ferritin 5. Procalcitonin 6. SGOT SGPT
H+3	Evaluasi: 1. HB, HT, Leukosit, dan hitung jenis, trombosit 2. Laju endap darah 3. CRP kuantitatif 4. Ferritin 5. Procalcitonin 6. SGOT SGPT Jika memungkinkan 7. D-Dimer 8. Laktat
H+5	Evaluasi: 1. HB, HT, Leukosit, dan hitung jenis, trombosit 2. Laju endap darah 3. CRP kuantitatif 4. Ferritin 5. Procalcitonin 6. SGOT SGPT 7. Rontgen Toraks PA Jika memungkinkan 8. CT Scan Toraks 9. Sampling pemeriksaan kadar Interleukin – 6 dalam serum



INDONESIAN RHEUMATOLOGY ASSOCIATION (I R A)

PERHIMPUNAN REUMATOLOGI INDONESIA

Graha Cimandiri One, Jl. Cimandiri No. 1, Raden Saleh, Cikini, Jakarta Pusat, 10330
Telp. 021 31930166 Fax: +62 21 31936736 e-mail: pb.reumato@gmail.com

Referensi

- Graeme Jones, Elena Panova. New insights and long-term safety of tocilizumab in rheumatoid arthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2018 Oct; 10(10): 195–199. ACTEMRA Prescribing Information.
- Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, et al. OPTION Investigators. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Lancet.* 2008;371:987–97.
- Jones G, Sebba A, Gu J *et al.* Comparison of TCZ monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: the AMBITION study. *Ann. Rheum. Dis.* 69, 88–96 (2010).
- Emery P, Keystone E, Tony HP, *et al.* IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial *Annals of the Rheumatic Diseases* 2008;67:1516-1523. (TOWARD)
- Genovese MC, McKay JD, Nasonov EL, et al. Interleukin-6 receptor inhibition with TCZ reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the TCZ in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug therapy study. *Arthritis Rheum.* 2008;58:2968–80.
- Atsushi Ogata, Toru Hirano, Yoshihiro Hishitani and Toshio Tanaka. Safety and Efficacy of Tocilizumab for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Clinical Medicine Insights: Arthritis and Musculoskeletal Disorders* 2012;5 27–42
- Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study [supplementary appendix appears online]. *Lancet.* E-pub Date: [published online ahead of print] March 2020. DOI # 10.1016/S0140-6736(20)30566-3. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32171076> 2.
- Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [supplementary appendix appears online]. *Lancet* 2020;395:497-506. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31986264>
- Xu X, Han M, Li T, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *ChinaXiv.* 2020. Available at <http://chinaxiv.org/abs/202003.00026>. Accessed on March 6, 2020.
- Genentech Initiates Phase III Clinical Trial Of Actemra In Hospitalized Patients With Severe COVID19 Pneumonia. [press release]. South San Francisco, CA:
- Genentech, a member of the Roche Group; March 18, 2020. Accessed March 19, 2020, from <https://www.gene.com/media/pressreleases/14841/2020-03-18/genentech-initiates-phase-iii-clinical-t>
- Genentech Announces FDA Approval of Clinical Trial for Actemra to Treat Hospitalized Patients With Severe COVID-19 Pneumonia. [press release]. South San Francisco, CA:
- Genentech, a member of the Roche Group; March 23, 2020. Accessed March 23, 2020, from <https://www.gene.com/media/press-releases/14843/2020-03-23/genentech-announces-fda-approval-of-clin>
- Hoffman-La Roche. A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Tocilizumab in Patients With Severe COVID-19 Pneumonia (COVACTA). 2020. Available at <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04320615?term=tocilizumab&cond=COVID19&draw=2&rank=2>. Accessed on March 25, 2020.
- Badan pengawas obat nasional (BPOM). Informatorium Obat COVID-19 di Indonesia. Maret 2020. Available at <http://online.flipbuilder.com/tbog/infi/mobile/index.html>
- Choy EHS, Isenberg DA, Garrood T, Farrow S, Ioannou Y, Bird H, et al. Therapeutic benefit of blocking Interleukin-6 activity with an Anti-Interleukin-6 receptor monoclonal antibody in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;46:3143-50.
- Schiff MH, Kremer JM, Jahreis A, Vernon E, Isaacs JD, Van Vollenhoven RF. Integrated safety in tocilizumab clinical trials. *Arthritis Res Ther* 2011;13:R141.
- Koike T, Harigai M, Inokuma S, Ishiguro N, Ryu J, Takeuchi T, et al. Effectiveness and safety of Tocilizumab: postmarketing surveillance of 7901 patients with rheumatoid arthritis in Japan. *J Rheumatol* 2014;41:15-23.



INDONESIAN RHEUMATOLOGY ASSOCIATION (I R A)

PERHIMPUNAN REUMATOLOGI INDONESIA

Graha Cimandiri One, Jl. Cimandiri No. 1, Raden Saleh, Cikini, Jakarta Pusat, 10330
Telp. 021 31930166 Fax: +62 21 31936736 e-mail: pb.reumato@gmail.com

- Blanchetot C, Jonge N De, Desmyter A, Ongenae N, Hofman E, Klarenbeek A, et al. Structural Mimicry of Receptor Interaction by Antagonistic Interleukin-6 (IL-6) Antibodies. *J Biol Chem.* 2016;291(26):13846–54.
- Gupta KK, Khan MA, Singh SK. Constitutive Inflammatory Cytokine Storm: A Major Threat to Human Health. *J Interf Cytokine Res.* 2020;40(1):1–5.
- Crayne CB, Albeituni S, Nichols KE, Cron RQ. The Immunology of Macrophage Activation Syndrome. *Front Immunol.* 2019;10(February):1–11.
- Behrens EM, Koretzky GA. Cytokine Storm Syndrome Looking Toward the Precision Medicine Era. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(6):1135–43.
- Maakaron J, Penza S, Boghdadly Z El, Jacobson CA, Hunter B, Frigault MJ, et al. Procalcitonin As a Potential Biomarker for Differentiating Bacterial Infectious Fevers from Cytokine Release Syndrome. *Blood.* 2018;132(Supplement 1):4216.
- Le RQ, Li L, Yuan W, Shord SS, Nie L, Habtemariam BA, et al. FDA Approval Summary : Tocilizumab for Treatment of Chimeric Antigen Receptor T Cell-Induced Severe or Life-Threatening Cytokine Release Syndrome. *Oncologist.* 2018;23:943–7.