



---

## Sporočilo št 18

10. 04. 2020

**Kategorija:** strokovna javnost

**Skupina:** klinična preskušanja

**Naslov:** Registrirano zdravilo ruksolitinib za zdravljenje COVID-19

**Znanstvena osnova:** Ruksolitinib (Jakafi® ali Jakavi®) je zaviralec Janusove kinaze (JAK) 1/2, trenutno odobren za zdravljenje bolnikov z mieloproliferativnimi novotvorbami, vključno s pacienti s policitemijo vera, ki so se nezadostno odzvali na ali so intolerantni na hidroksisečnino, bolnikov z intermediarno ali visoko tvegano mielofibrozo ter za zdravljenje odraslih in pediatričnih bolnikov z akutno zavrnitvijo presadka. Veliko bolnikov s hudim respiratornim obolenjem kot posledico okužbe z virusom SARS-CoV-2 razvije vnetni sindrom, imenovan citokinska nevihta, ki je tesno povezan s povečano aktivacijo signalne poti JAK-STAT. Posledično se močno poveča izločanje vnetnih citokinov in kemokinov. Ker ruksolitinib (pa tudi ostali zaviralci JAK) zavira to signalno pot, bi lahko bil koristen pri zdravljenju bolnikov s sindromom sproščanja citokinov, povezanim s COVID-19. V nasprotju s podpornim zdravljenjem citokinske nevihte z zdravili za revmatoidni artritis, ki blokirajo le en citokin (npr. IL-6), lahko ruksolitinib zavre sproščanje cele vrste vnetnih citokinov in kemokinov. Kot dodaten, alternativen mehanizem delovanja so predpostavili, da ruksolitinib zavira s klatrinom posredovano endocitozo virusa SARS-CoV-2 preko zaviranja kinaz NAK (numb-associated kinase) in na ta način lahko prepreči okužbo celic z virusi.

Čeprav je ruksolitinib na splošno varna učinkovina, vseeno zavira imunski odziv telesa. Zaradi tega ga ni smiselno uporabljati pri virusni okužbi zelo zgodaj, dokler bolezen poteka v blagi obliki, saj se naš imunski sistem mora aktivirati za boj proti virusu. Predpostavili so, da ga je bolje aplicirati v drugi fazi bolezni, ko se virusna obremenitev nekoliko zmanjša, a pred pojavom citokinske nevihte, kar se običajno zgodi v drugem tednu po okužbi.

---

Preliminarna posamična poročila iz Kitajske in Italije sicer kažejo, da imajo ljudje s hudim potekom COVID-19 večjo možnost preživetja, če dobivajo ruksolitinib. Trenutno načrtujejo fazo III kliničnih preskušanj (RUXCOVID), ki bo raziskala učinkovitost in varnost uporabe ruksolitiniba v kombinaciji s standardnim zdravljenjem (t.i. »standard of care (SoC) therapy«) za zdravljenje bolnikov s sindromom citokinske nevihte kot posledico COVID-19 (v kombinaciji z infuzijo mezenhimskih matičnih celic).

Glede na hitro širjenje pandemije pri Novartisu načrtujejo vzpostavitev mednarodnega programa sočutne uporabe ruksolitiniba za zdravljenje s COVID-19 povezane citokinske nevihte pri primernih bolnikih, seveda ob upoštevanju lokalnih predpisov.

**Mnenje:** Ruksolitinib nakazuje učinkovitost pri zdravljenju COVID-19 pri bolnikih v drugi fazi poteka bolezni pred pojavom citokinske nevihte, običajno v drugem tednu po okužbi pri pacientih s hujšim potekom bolezni. Za dokončno potrditev učinkovitosti ruksolitiniba pri zdravljenju s COVID-19 povezane citokinske nevihte in njenih posledic bomo morali počakati na rezultate potekajoče klinične raziskave. (Pripravil: ŽJ, MA, BŠ, TB, ML)

#### **Vir:**

1. Mascarenhas J, Hoffman R. Ruxolitinib: the first FDA approved therapy for the treatment of myelofibrosis. *Clin Cancer Res.* 2012; 18(11): 3008-14. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-3145.
2. Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al; HLH Across Speciality Collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020; 395(10229): 1033-1034. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
3. Sanchez GAM, Reinhardt A, Ramsey S et al., JAK1/2 inhibition with baricitinib in the treatment of autoinflammatory interferonopathies. *J Clin Invest* 2018; 128: 3041–52.
4. Sorrell, F. J., Szklarz, M., Abdul Azeez, K. R., Elkins, J. M. & Knapp, S. Family-wide Structural Analysis of Human Numb-Associated Protein Kinases. *Structure* 2016; 24: 401–411.
5. Bekerman E, Neveu G, Shulla A, et al. Anticancer kinase inhibitors impair intracellular viral trafficking and exert broad-spectrum antiviral effects. *J Clin Invest* 2017; 127: 1338–52.
6. Spletna stran: <https://cen.acs.org/pharmaceuticals/Clinical-trial-ruxolitinib-planned-fight/98/web/2020/04>. Dostopano 9. 4. 2020.
7. Spletna stran: <https://www.novartis.com/news/media-releases/novartis-announces-plan-initiate-clinical-study-jakavi-severe-covid-19-patients-and-establish-international-compassionate-use-program>. Dostopano 9. 4. 2020.