

Statusartikel

Ugeskr Læger 2020;182:V04200234

Rationaler for behandling med januskinase 1/2-hæmning af svært syge patienter med COVID-19-pneumoni

Hans Carl Hasselbalch¹, Anne Poulsen², Vibe Skov¹, Lasse Kjær¹, Claus Henrik Nielsen³ & Troels Dirch Poulsen²

1) Hæmatologisk Afdeling, Sjællands Universitetshospital, Roskilde, 2) Anæstesiologisk Afdeling, Intensiv Terapifsnit, Sjællands Universitetshospital, Roskilde, 3) Institut for Inflammationsforskning, Videnscenter for Reumatologi og Rygsygdomme, Rigshospitalet

Ugeskr Læger 2020;182:V04200234

HOVEDBUDSKABER

- COVID-19 kan ledsages af et akut hyperinflammationssyndrom.
- Virusassocieret hæmofagocytosesyndrom skal altid overvejes ved cytopeni, forhøjet ferritin og triglycerider samt nedsat fibrinogen.
- Janus kinase1/2-inhibitorer hæmmer hyperinflammation og foreslås som et nyt behandlingsprincip.

Januskinase (JAK)1/2-inhibitorer blokerer JAK-signal transducer and transcription (STAT)-signaleringen i cellen og har derigennem en meget kraftig antiinflammatorisk effekt ved at hæmme produktionen af en række inflammatoriske cytokiner, herunder bl.a. interleukin (IL)-1beta, IL-6, IL-8, tumornekrosefaktor (TNF)-alfa og interferon-gamma. Blokering af JAK-STAT-signalvejen hæmmer også blodcelleproduktionen. Herhjemme har JAK1/2-inhibitoren ruxolitinib gennem ca. ti år været anvendt i behandlingen af myelofibrose (MF), som er en kronisk blodcancersygdom, der tilhører de kroniske myeloproliferative neoplasier (MPN) [1]. Kronisk inflammation anses i dag for at være en væsentlig patogenestisk faktor i udviklingen af MPN [2]. Ruxolitinib medfører hos de fleste patienter med MF symptomlindring i løbet af dage til uger, og aktiviteten i kroniske inflammationssygdomme, som kan ledsage MPN, f.eks. polymyalgia rheumatica og psoriasis, aftager ofte, således at patienten kan ophøre med anden antiinflammatorisk behandling såsom glukokortikoider eller methotrexat [2].

I efteråret 2019 blev de første tilfælde af coronavirus disease (COVID)-19-infektionen rapporteret fra Kina, og siden har dette meget smitsomme virus, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, udløst en pandemi [3]. Sygdommen blev i den indledende fase rapporteret overvejende at ramme ældre borgere med konkurrerende, komorbide sygdomme, men i dag ved vi, at 20-30% af de sygdomsramte er under 50 år. Mortaliteten er betydeligt højere end ved influenzapandemien med influenzavirus H1N1 i 2009 [4]. Dødeligheden er forårsaget af akut refraktært respiratorisk svigt, såkaldt acute respiratory distress syndrome (ARDS), med risiko for efterfølgende udvikling af multiorgansvigt. Årsagen hertil er, at virus udløser et meget voldsomt hyperinflammationssyndrom, som bl.a. er karakteriseret ved en cytokinstorm [5-9]. Hos nogle patienter er denne cytokinstorm ledsaget af sekundær virusassocieret hæmofagocytose-lymfohistiocytose-syndrom (HLS), som er en potentielt livstruende tilstand, der er karakteriseret ved anæmi, neutropeni og trombocytopeni som følge af monocytmakrofagaktivering med fagocytose af blodcellerne i knoglemarv, milt, lever og lymfeknuder. Som hos patienter med svær COVID-19 er HLS ledsaget af stærkt forhøjede inflammatoriske niveauer af cytokiner i blodet, hvilket medfører et akut hyperinflammationssyndrom med en meget høj mortalitet på grund af inflammationsmedieret multiorgansvigt [10-12]. Hyperaktivering af immuncellerne med deraf følgende frisætning af meget potente inflammatoriske cytokiner er hovedårsag til syndromets udvikling [13]. Trods konventionel behandling med bl.a. etoposid, som hæmmer monocytaktiveringen ved syndromet, og højdosisglukokortikoidbehandling har HLS en betydelig mortalitet [14].

Præliminære studier har vist, at JAK1/2-inhibitoren ruxolitinib er overordentlig effektiv i behandlingen af HLS – også i de tilfælde hvor konventionel behandling har svigtet [15-18]. Disse overbevisende kliniske studier har afsæt i musestudier, som har vist betydningen af hyperaktivering af immunsystemet for den voldsomme cytokinstorm [19, 20].

Med henvisning til, at vi i dag ikke har nogen effektiv og specifik behandling af svært syge patienter med respiratorkrævende COVID-19 med akut refraktært respiratorisk svigt ud over respiratorstøtte og behandling af komplicerende bakteriel pneumoni, ønsker vi med denne artikel at beskrive rationale og perspektiver for behandling med JAK1/2-inhibitor til patienter med svær respirationsinsufficiens som led i COVID-19-pneumoni. Desuden ønsker vi at skærpe opmærksomheden på at undersøge for virusassocieret HLS ved svær COVID-19, idet sygdommen ubehandlet har en meget høj mortalitet, og ruxolitinib har vist en markant effekt hos patienter med virus-associeret HLS – også i tilsyneladende refraktære tilfælde.

RATIONALER FOR BEHANDLING MED JANUSKINASE 1/2-INHIBITOR TIL SVÆRT SYGE PATIENTER MED COVID-19-PNEUMONI

Det første rationale for behandling med JAK1/2-inhibitor udspringer af vores nye viden om COVID-19's meget kraftige påvirkning af vores immunsystem. Det akutte respiratoriske svigt udvikles således på grund af en cytokinstorm som led i et akut virusinduceret

hyperinflammationssyndrom [5-9]. Billedligt talt »brænder lungerne«, og i et forsøg på at »slukke ilden« udvikles et voldsomt reaktivt inflammatorisk ødem i luftvejene som følge af alveolitis med eksudation af inflammationsvæske i alveolerne. Resultatet bliver akut respiratorisk svigt med hypoksæmi.

Det andet rationale er den veldokumenterede antiinflammatoriske effekt af ruxolitinib ved MF [1], hvor kronisk inflammation som omtalt ovenfor i dag anses for at være hovedårsag til den ofte svære sygdomsbyrde [2].

Det tredje rationale er, at ruxolitinib er særdeles effektivt i behandlingen af det virusassocierede HLS, som har en høj mortalitet [10-14]. Syndromet er karakteriseret ved akut hyperinflammation og meget høje cytokinspejl i blodet, hvilket ofte medfører akut refraktært respiratorisk svigt og ultimativt fatalt multiorgansvigt.

Det fjerde rationale er, at ruxolitinib i dag er godkendt af Food and Drug Administration (FDA) til behandling af steroidrefraktær graft versus host-sygdom (GVHD), netop pga. ruxolitinibs højpotente immunsuppressive og antiinflammatoriske egenskaber [21].

Det femte rationale er, at vi har erfaring for, at andre JAK-hæmmere, som igennem flere år har været anvendt i behandlingen af kroniske inflammatoriske sygdomme, ofte her medfører betydelig symptomremission [22].

DISKUSSION OG PERSPEKTIVER

JAK1/2-inhibitorbehandling er et helt nyt behandlingskoncept til svært syge patienter med COVID-19-pneumoni. Disse patienters respiratortid er ofte flere uger, og mortaliteten blandt især ældre patienter med komorbide sygdomme er høj [3].

Det respiratoriske svigt udvikles på baggrund af et akut hyperinflammationssyndrom med en potentielt livstruende cytokinstorm, som ultimativt medfører ARDS og multiorgansvigt [5-9]. Glukokortikoiders placering i behandlingen af ARDS er uafklaret, og der er ikke veldokumenteret høj evidens. Glukokortikoidbehandling er ikke WHO-anbefalet ved ARDS som led i COVID-19-pneumoni [23, 24].

Der er således behov for nytænkning i forhold til behandling af det akutte hyperinflammationssyndrom og cytokinstormen hos patienter med svær COVID-19-pneumoni. Behandling med JAK1/2-inhibitorer har alle forudsætninger for at kunne revertere det akutte hyperinflammationssyndrom og bringe cytokinstormen i remission. Herved vil den voldsomme reaktive alveolære hypereeksudation aftage, oxygendiffusionen til systemkredsløbet bedres og behovet for oxygen nedsættes.

Udiagnosticeret og dermed ubehandlet virusassocieret HLS bidrager måske til den høje mortalitet ved svær COVID-19-pneumoni. Således viste et studie med kritisk syge patienter, der var i respirator under influenzapandemien i 2009, at 36% af patienterne havde komplicerende

HLS, og mortaliteten i denne gruppe var 89% modsvarende 25% hos patienter uden HLS [4]. Diagnosen sekundær HLS hviler på internationale kriterier, som det fremgår af Tabel 1 [10-12]. Hos patienterne med COVID-19 vil syndromet formentlig udvikles dynamisk mod den fuldt udviklede tilstand, hvor patienterne er svært medtagne. Derfor er det vigtigt at være opmærksom på tidlige tegn på dets udvikling, herunder forhøjelse af niveauet af ferritin og triglycerider, nedsat fibrinogenniveau og udvikling af cytopeni [10, 11]. Forudsætningen for at kunne revertere tilstanden under behandling med ruxolitinib må alt andet lige formodes at være bedre ved en intervention i et tidligere stadium, end før refraktært respiratorisk svigt er manifest.

TABEL 1 / Diagnosekriterier for sekundær hæmofagocytose-lymfohistiocytose-syndrom: fem af nedenstående otte kriterier skal være opfyldt^a.

Feber
Splenomegali
Cytopeni ≥ 2 af 3 cellelinjer
a. Anæmi: Hb-koncentration $< 5,6$ mmol/l
b. Trombocytopeni: trombocyt-koncentration $< 100 \times 10^9/l$
c. Neutropeni: neutrofil granulocyt-koncentration $< 1,0 \times 10^9/l$
Forhøjet plasmatriglyceridkoncentration: ≥ 3 mmol/l og/eller nedsat plasmafibrinogenkoncentration: $\leq 1,5$ g/l
Forhøjet plasmaferritinkoncentration: ≥ 500 $\mu\text{g/l}$
Forhøjet plasma-CD25-niveau: opløselig IL-2-receptorkoncentration ≥ 2.400 E/ml
Lav eller ingen NK-celleaktivitet
Hæmofagocytose: knoglemarv, milt eller lymfeknuder

CD = cluster of differentiation; Hb = hæmoglobin; IL = interleukin; NK = natural killer.

a) Et scoresystem til reaktivt hæmofagocytisk syndrom er beskrevet af Fardet et al [10].

JAK1/2-inhibitorbehandling med ruxolitinib er alene rettet mod den inflammatoriske komponent i COVID-19-infektionen, men ikke direkte imod virus eller virus' evne til at invadere luftvejsepitelet. Studier – igangsat herhjemme såvel som i udlandet – må vise, om JAK1/2-inhibitoren baricitinib, som er markedsført til behandling af reumatoid arthritis, har denne egenskab og således måske direkte vil kunne hæmme virus' invasion af cellen [6]. Antivirale midler mod COVID-19-infektionen er under afprøvning verden over [25], og de præliminære resultater fra et stort internationalt forsøg med remdesivir med dansk deltagelse er lovende. Desuden bliver det ældste og bedst afprøvede antiviralmiddel – interferon – også afprøvet. Ved COVID-19 afprøves interferon-beta i mange studier, også som inhalationsbehandling.

Bivirkningen af behandlingen med JAK1/2-inhibitor er en øget infektionsrisiko pga. immunsuppression, som samtidig også er den effekt, der ønskes opnået for at slukke for den voldsomme hyperinflammation. Behandlingen vil maksimalt blive givet i 2-3 uger, og patienterne vil samtidig få bred antibiotisk dækning. Risikoen for komplicerende anden virusinfektion og

reakivering af tidligere tuberkulose vil imidlertid altid være til stede. Samlet vurderes det, at en potentielt øget risiko for infektion klart overskygges af den gevinst, der forventes opnået ved, at JAK1/2-inhibitorbehandling effektivt og hurtigt medfører en nedregulering af cytokinstormen og dermed i bedste fald en nedsættelse af iltbehovet og en hurtigere ekstubation/kortere tid i respirator.

For nylig er der igangsat et multicenterstudie med afprøvning af det IL-6-receptorblokerende antistof tocilizumab til behandling af patienter med svær COVID-19-pneumoni [26]. Danske afdelinger deltager i forsøget. Behandlingen vil kun bremse den del af cytokinstormen, som er udløst af de forhøjede IL-6-værdier, mens alle de øvrige mediatorer af det hyperinflammatoriske syndrom, herunder f.eks. interferon (IFN)-gamma, IL-1beta, IL-2, IL-8, IL-15 og TNF-alfa, ikke bliver nedreguleret. Behandling med JAK1/2-hæmmere nedregulerer produktionen af eller hæmmer effekten af langt de fleste inflammatoriske cytokiner og vurderes derfor at være et mere rationelt behandlingskoncept til svært syge patienter med COVID-19.

Perspektiverne for behandling med JAK1/2-inhibitorer til de svært syge patienter med COVID-19-pneumoni er mange. Med baggrund i vores viden om ruxolitinibs effektive nedregulering af inflammatoriske cytokiner forventes det, at mortaliteten blandt patienter med svært respiratorisk svigt nedsættes, og at respiratortiden i bedste fald kan afkortes, samtidig med at det antal patienter, som får behov for respirator, måske vil kunne reduceres ved behandling af de respirationstruede patienter, før de overflyttes til intensiv terapi-afsnit. En anden nytteværdi kunne på længere sigt være, at tiden med akut hyperinflammation afkortes, og at der dermed også sker afkortning af en særdeles potent stimulus for senere udvikling af lungefibrose og ultimativt lungesvigt efter et protraheret inflammationsforløb af COVID-19-pneumonien [27, 28]. Det samme vil måske gælde for senere udvikling af hjertesvigt, idet COVID-19 ikke alene er begrænset til lungerne, men også til andre organer, f.eks. udvikling af myokarditis [29] og encefalitis [30].

Sammenfattende er der i denne artikel beskrevet et nyt behandlingskoncept med særdeles potent antiinflammatorisk og immunsuppressiv medicin i form af JAK1/2-hæmning. Ruxolitinib er igennem ti år blevet velgennemprøvet i talrige kliniske studier og er i Danmark godkendt til behandling af en kronisk blodcancersygdom og i USA godkendt til behandling af GVHD ved knoglemarvstransplantationer. Protokolleret behandling med JAK1/2-hæmmer til patienter med COVID-19-pneumoni er indledt herhjemme og i udlandet. Selvom monoterapi med remdesivir har vist lovende resultater med hurtigere restitutionstid, er der endnu ikke påvist en signifikant nedsat dødelighed ved behandling med remdesivir – måske fordi remdesivir ikke afgørende har kunnet dæmpe cytokinstormen og dermed også nedsætte den øgede risiko for inflammationsmedieret tromboembolisk sygdom og trombotisk mikroangiopati hos de kritisk syge patienter. Den mest rationelle og effektive behandlingsmodalitet mod svær COVID-19 vil derfor sandsynligvis være en kombination af potent antivirusmedicin (f.eks. remdesivir og/eller IFN-alfa eller IFN-beta), en JAK1/2-inhibitor og relevant konventionel antitrombotisk behandling

for derigennem at opnå både en hæmning af virusreplikationen og den ledsagende hyperinflammation, hvorved den stærkt øgede tromboserisiko forhåbentlig vil kunne nedsættes. Med henvisning til, at systemisk hyperinflammation med meget høje koncentrationer af inflammatoriske cytokiner er fællesnævneren for terminalt refraktært respiratorisk svigt og multiorgansvigt ved andre infektionssygdomme, herunder sepsissyndromet, vil en livreddende behandling med ruxolitinib eller en anden JAK1/2-inhibitor af kritisk syge patienter med COVID-19 åbne en ny horisont for behandling med JAK1/2-hæmmere af andre hyperinflammationssyndromer på intensive terapiafsnit. Derved vil COVID-19 ikke alene for eftertiden kunne beskrives som en ny human inflammationsmodel for ARDS, men også som den infektionssygdom, der afgørende førte til et paradigmeskift i behandlingen af ARDS og multiorgansvigt med JAK1/2-inhibitorer.

KORRESPONDANCE: *Hans Carl Hasselbalch*. E-mail: hans.hasselbalch@gmail.com.

ANTAGET: 20. maj 2020

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 15. juni 2020

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR: Findes i artiklen på Ugeskriftet.dk

SUMMARY

Rationales for using JAK 1/2 inhibitors in severely afflicted patients with COVID-19 pneumonia

Hans Carl Hasselbalch, Anne Poulsen, Vibe Skov, Lasse Kjær, Claus Henrik Nielsen & Troels Dirch Poulsen

Ugeskr Læger 2020;182:V04200234

Severely afflicted patients with the COVID-19 may become in need of mechanical ventilation. The cause of acute respiratory failure is a massive hyperinflammation in the lungs, and treatment with glucocorticoids is not recommended by the WHO. A rare haematological disease, the virus-associated haemophagocytic lymphohistiocytosis syndrome (HLS), is associated with high mortality and a similar hyperinflammation syndrome. Janus kinase (JAK) 1/2 inhibitor treatment is highly efficacious in HLS. In this review, we discuss the rationales and perspectives for using JAK1/2 inhibitors in severely afflicted patients with COVID-19 pneumonia.

LITTERATUR

1. Barbui T, Tefferi A, Vannucchi AM et al. Philadelphia chromosome-negative classical myeloproliferative neoplasms: revised management recommendations from European LeukemiaNet. *Leukemia* 2018;32:1057-69.
2. Hasselbalch HC, Bjørn ME. MPNs as inflammatory diseases: the evidence, consequences, and perspectives.

- Mediators Inflamm 2015;2015:102476.
3. Huang C, Wang Y, Li X et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395:497-506.
 4. Beutel G, Wiesner O, Eder M et al. Virus-associated hemophagocytic syndrome as a major contributor to death in patients with 2009 influenza A (H1N1) infection. *Critical Care* 2011;15:1-8.
 5. Stebbing J, Phelan A, Griffin I et al. COVID-19: combining antiviral and anti-inflammatory treatments. *Lancet Infect Dis* 2020;20:400-2.
 6. Richardson A, Griffin I, Tucker C et al. Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease. *Lancet* 2020; 395:e30-31.
 7. Mehta P, McAuley D, Brown M et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The Lancet* 2020; 395:1033-4.
 8. Sarzi-Puttini P, Giorgi V, Sirotti S et al. COVID-19, cytokines and immunosuppression: what can we learn from severe acute respiratory syndrome? *Clin Exp Rheumatol* 2020;38:337-42.
 9. Pedersen SF, Ho YC. SARS-CoV-2: a storm is raging. *J Clin Invest* 2020;130:2202-5.
 10. Fardet L, Galicier L, Lambotte O et al. Development and validation of the HScore, a score for the diagnosis of reactive hemophagocytic syndrome. *Arthritis Rheumatol* 2014;66:2613-20.
 11. Hejblum G, Lambotte O, Galicier L et al. A web-based delphi study for eliciting helpful criteria in the positive diagnosis of hemophagocytic syndrome in adult patients. *PLoS One* 2014;9:e94024.
 12. Tothova Z, Berliner N. Hemophagocytic syndrome and critical illness: new insights into diagnosis and management. *Intensive Care Med* 2015;30:401-12.
 13. Crayne CB, Albeituni S, Nichols KE et al. The immunology of macrophage activation syndrome. *Front Immunol* 2019;10:119.
 14. Birndt S, Schenk T, Heinevetter B et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults: collaborative analysis of 137 cases of a nationwide German registry. *J Cancer Res Clin Oncol* 2020;146:1065-77.
 15. Ahmed A. Ruxolitinib in adult patients with secondary haemophagocytic lymphohistiocytosis: an open-label, single-centre, pilot trial. *Lancet Haematol* 2019;6:e630-e637.
 16. Slostad J, Hoversten P, Haddox CL et al. Ruxolitinib as first-line treatment in secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis: a single patient experience. *Am J Hematol* 2018;93:E47-E49.
 17. Zandvakili I, Conboy CB, Ayed AO et al. Ruxolitinib as first-line treatment in secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis: a second experience. *Am J Hematol* 2018;93:E123-E125.
 18. Goldsmith SR, Rehman SSU, Shirai CL et al. Resolution of secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis after treatment with the JAK1/2 inhibitor ruxolitinib. *Blood Adv* 2019;3:4131-5.
 19. La Rosée P. Alleviating the storm: ruxolitinib in HLH. *Blood* 2016;127:1626-7.
 20. Zinter MS, Hermiston ML. Calming the storm in HLH. *Blood* 2019;134:103-4.
 21. Gomez VE, Garcia-Gutierrez V, Corral LL et al. Ruxolitinib in refractory acute and chronic graft-versus-host disease: a multicenter survey study. *Bone Marrow Transplant* 2020;55:641-8.
 22. Schwartz DM, Kanno Y, Villarino A et al. JAK inhibition as a therapeutic strategy for immune and inflammatory diseases. *Nat Rev Drug Discov* 2017;17:78.
 23. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet* 2020;395:473-5.
 24. Shang L, Zhao J, Hu Y et al. On the use of corticosteroids for 2019-nCoV pneumonia. *Lancet* 2020;395:683-4.
 25. Mitjà O, Clotet B. Use of antiviral drugs to reduce COVID-19 transmission. *Lancet Glob Health* 2020;5:e639-

e640.

26. Zhou M, Zhang X, Qu J. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a clinical update. *Front Med* 2020;14:126-35.
27. Conti P, Gallenga CE, Tetè G et al. How to reduce the likelihood of coronavirus-19 (CoV-19 or SARS-CoV-2) infection and lung inflammation mediated by IL-1 *J Biol Regul Homeost Agents* 31. mar 2020 (e-pub ahead of print).
28. Conti P, Ronconi G, Caraffa A et al. Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVI-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies. *J Biol Regul Homeost Agents* 14. mar 2020 (e-pub ahead of print).
29. Inciardi RM, Lupi L, Zaccone G et al. Cardiac involvement in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* 27. mar 2020 (e-pub ahead of print).
30. Li YC, Bai WZ, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol* 27. feb 2020 (e-pub ahead of print). Litteratur