

JAK inhibice v léčbě zánětlivých revmatických onemocnění

Ladislav Šenolt

Revmatologický ústav 1. LF UK, Praha

Nejčastější imunitně podmíněná zánětlivá revmatická onemocnění – revmatoidní artritida, psoriatická artritida a axiální spondyloartritida – zaznamenala v posledních letech významný pokrok se zavedením biologické léčby proti cytokinům a imunitním buňkám, ale také proti nitrobuněčným enzymům, konkrétně Janusovým kinázám (JAK). Nitrobuněčná signalizace JAK se aktivuje navázáním různých cytokinů nebo růstových faktorů na příslušné buněčné receptory, umožní se aktivace transkripčních faktorů STAT (Signal Transducers and Activators of Transcription) a finálně transkripce genů s důležitým postavením v průběhu vrozené a získané imunitní odpovědi. Popsány jsou čtyři Janusovy kinázy: JAK1, JAK2, JAK3 a tyrosin kináza-2 (TYK2). V současnosti jsou schválené čtyři JAK inhibitory (tofacitinib, baricitinib, upadacitinib a filgotinib) pro léčbu revmatoidní artritidy, některé pro léčbu psoriatické artritidy a axiální spondyloartritidy. JAK inhibitory mají různou selektivitu proti jednotlivým kinázám. Některé JAK inhibitory jsou zkoušeny u dalších vzácnějších systémových onemocnění pojiva. Obecnou výhodou JAK inhibitorů je perorální podávání, rychlý nástup účinku a účinnost v monoterapii. Bezpečnostní profil JAK inhibitorů v porovnání s biologickou léčbou se zdá být srovnatelný, častěji se vyskytuje herpes zoster, diskutuje se zvýšený výskyt závažných kardiovaskulárních onemocnění, tromboembolických komplikací a nádorů u rizikových pacientů. Cílem této práce bude shrnout nejnovější poznatky o JAK inhibitorech ve schválených indikacích nejčastějších revmatických onemocnění.

Klíčová slova: imunitně podmíněná zánětlivá revmatická onemocnění, JAK inhibitory, intracelulární signalizace, bezpečnostní profil.

JAK inhibition in the treatment of inflammatory rheumatic diseases

The most common immune-mediated inflammatory rheumatic diseases, such as rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and axial spondyloarthritis, have reached significant progress in recent years with the introduction of biological therapies targeting cytokines and immune cells, but also small molecules targeting intracellular enzymes, specifically Janus kinases (JAKs). Intracellular JAK signaling is activated by binding various cytokines or growth factors to their respective cellular receptors, leading to the activation of Signal Transducers and Activators of Transcription (STAT) and ultimately gene transcription with a pivotal role in innate and adaptive immune responses. Four Janus kinases have been described: JAK1, JAK2, JAK3, and tyrosine kinase 2 (TYK2). Currently, four JAK inhibitors (tofacitinib, baricitinib, upadacitinib, and filgotinib) are approved for the treatment of rheumatoid arthritis, some for psoriatic arthritis and axial spondyloarthritis as well. JAK inhibitors exhibit varying selectivity against individual kinases. Certain JAK inhibitors are being investigated for other rarer connective tissue diseases. A general advantage of JAK inhibitors is their oral administration, rapid onset of action, and efficacy in monotherapy. The safety profile of JAK inhibitors compared to biological therapies appears to be comparable, with a higher incidence of herpes zoster and discussions about increased occurrence of serious cardiovascular diseases, thromboembolic complications, and malignancies in high-risk patients. The aim of this work is to summarize the latest findings on JAK inhibitors in approved indications for the most common rheumatic diseases.

Key words: immune-mediated inflammatory rheumatic diseases, JAK inhibitors, intracellular signalling, safety profile.

Úvod

Léčba imunitně podmíněných zánětlivých revmatických onemocnění, konkrétně revmatoidní artritidy (RA), axiální spondyloartritidy (axSpA) a psoriatické artritidy (PsA), zaznamenala v posledních více než 20 letech nebývalý pokrok (1–3). Hlavními strůjci těchto změn jsou technologický pokrok a nové poznatky v oblasti imunopatogeneze. Klíčovou roli v patogenezi imunitně podmíněných zánětlivých onemocnění hrají imunitní buňky a jimi produkované cytokiny, které se již v řadě případů staly léčebným cílem (4). Mezi nejčastěji využívané biologické léky patří monoklonální protilátky namířené proti tumor nekrotizujícímu faktoru (TNF), k dispozici jsou i protilátky nebo rekombinantní proteiny proti interleukinu (IL)-1, IL-6, IL-12/23, IL-17 nebo IL-23; včetně biologických léků zasahujících na úrovni B-lymfocytů a T-lymfocytů. Velká pozornost se v posledních letech věnuje inhibitorům Janusových kináz (JAK), inovativním léčivým přípravkům, které budou v kontextu imunitně podmíněných zánětlivých revmatických onemocnění blíže popsány v tomto přehledovém článku.

Co jsou a jak fungují Janusovy kinázy?

JAK kináza byla poprvé popsána na počátku 90. let minulého století jako jedna z mnoha objevených kináz a zkratka JAK sloužila jako akronym pro „Just Another Kinase“ (5). Její název byl ale původně určen na podkladě podobnosti dvou homologických kinázových domén pojmenovaných podle římského boha dvou tváří Januse (6). Zpočátku nebyla úloha JAK známa a jejich role jako souboru nitro buněčných enzymů byla odhalena později. Popsány byly čtyři JAK kinázy – JAK1, JAK2, JAK3 a tyrosin kináza 2 (TYK2), které tvoří homodimery nebo heterodimery, jejichž fosforylace umožňuje aktivaci transkripčních faktorů STAT (Signal Transducers and Activators of Transcription). Nitro buněčná signalizační kaskáda JAK/STAT se aktivuje navázáním cytokinů nebo růstových faktorů na příslušné buněčné receptory, výsledkem je dimerizace a fosforylace JAK, což umožní navázání transkripčního faktoru STAT k cytoplazmatickému konci receptorového komplexu. Transkripčních faktorů STAT je popsáno sedm, což se podílí na rozličnosti imunitních reakcí. Vazbou na receptorový komplex se STAT aktivuje a následně uvolňuje z komplexu s JAK kinázou, vytváří STAT dimer a přesouvá se do jádra, kde spouští transkripci genů s důležitým postavením v průběhu vrozené a získané imunitní odpovědi (Obr. 1) (7).

Úloha JAK v aktivaci imunitních pochodů

V závislosti na přítomnosti cytokinů jsou aktivovány různé JAK kinázy a spouští odlišné kaskády nitro buněčných reakcí imunitních buněk (Obr. 2) (8).

JAK1 je tvořena převážně lymfoidními buňkami. Po navázání cytokinu na receptor se váže na β podjednotku cytokinového receptoru a přispívá k dimerizaci JAK1 s jednotlivými členy JAK rodiny v závislosti na typu imunitní reakce a přítomnosti jednotlivých cytokinů. Dimerizace JAK1 s JAK2 zprostředkovává signalizaci IL-6 a interferonu- γ (IFN- γ), JAK1 s TYK2 zprostředkovává přenos signálu IFN- α/β . JAK2 homodimer je odpovědný za signalizaci hematopoetických růstových faktorů, zejména erythropoetinu a trombopoetinu, nebo faktoru stimulujícího granulocytární a makrofágové kolonie (GM-CSF). JAK3 je tvořen lymfocyty, ale

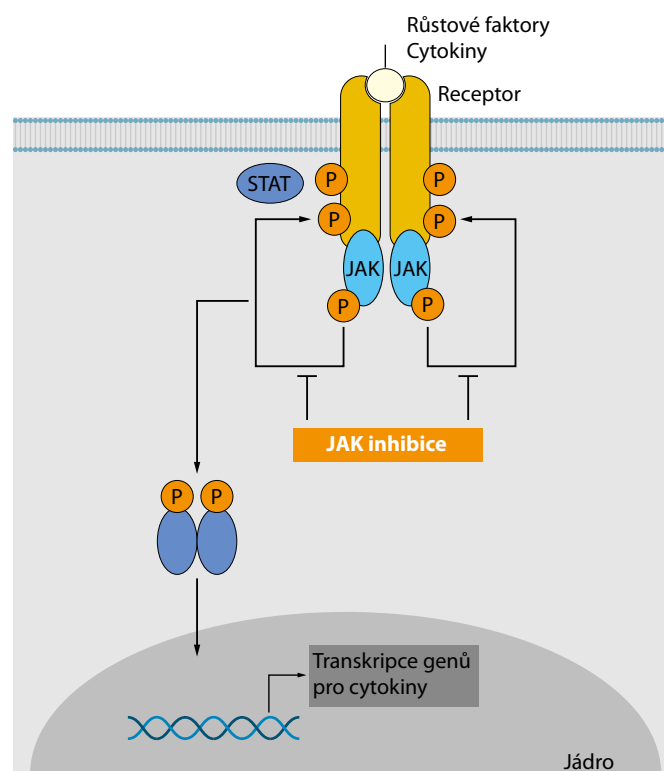
i buňkami myeloidní řady, a aktivuje se cytokiny využívajícími společný γ -řetězec (IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 a IL-21). JAK3 obvykle vytváří heterodimer s JAK1 a hraje klíčovou roli při aktivaci lymfocytů. Tyk2 může dimerizovat s ostatními JAK a je mimo jiné odpovědná za signalizaci IL-12, IL-23, IL-6, IL-10 nebo IFN- α/β . JAK kinázy tak mají klíčové postavení při vývoji a fungování buněk imunitního systému a jejich ovlivnění si získává důležité postavení v léčbě imunitně podmíněných zánětlivých onemocnění (9).

JAK inhibitory u zánětlivých revmatických onemocnění

U zánětlivých revmatických onemocnění nastal zlom v terapii objevem biologické léčby. Biologické léky mají velkou molekulovou hmotnost a jsou aplikovány subkutánně, některé přípravky intravenózně, kdežto JAK inhibitory jsou cíleně působící malé syntetické molekuly, které mají výhodu perorálního podávání. JAK inhibitory, někdy nazývané jakiniby, jednoduše přestupují do nitra buňky a mají schopnost specificky tlumit konkrétní nitro buněčný enzym, a tím zamezit přenosu signálu od cytokinových receptorů až po regulaci genové exprese ovlivňující prozánětlivou buněčnou aktivitu (10). JAK inhibitory našly své využití kromě některých revmatických onemocnění např. u myeloproliferativních neoplazií, psoriázy, atopické dermatitidy, alopecie areata nebo u idiopatických střevních zánětů.

Revmatologové mají k dispozici čtyři JAK inhibitory, které jsou schváleny pro léčbu RA, některé jsou schváleny i pro léčbu PsA a axSpA, a několik dalších JAK inhibitorů je testováno v různých fázích klinického hodnocení i pro jiné diagnózy (Tabulka 1). Tofacitinib byl jako první

Obr. 1. Schematická znázornění mechanismu účinku nitro buněčné signalizace pomocí Janusovy kinázy (upraveno podle 7)



JAK – Janusova kináza; STAT – Signal Transducer and Activator of Transcription

Inzerce

neselektivní JAK inhibitor schválen pro léčbu RA americkým Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) již v roce 2012, o pět let později i Evropskou lékovou agenturou (EMA) a později byl schválen i pro léčbu PsA a axSpA. Směr dalšího vývoje se ubíral k přípravkům s větší selektivitou vůči jednotlivým podjednotkám JAK ve snaze vyvinout přípravky s lepším poměrem účinnosti a bezpečnosti (11). Druhým schváleným přípravkem pro léčbu RA je baricitinib, selektivní inhibitor JAK1/2, který je schválen pro léčbu RA. Tyto přípravky se někdy označují jako JAK inhibitory první generace (12). Mezi inhibitory s větší selektivitou proti JAK-1, které ale také vykazují minimální aktivitu vůči ostatním kinázám JAK rodiny, patří upadacitinib a filgotinib (13).

JAK inhibitory v léčbě revmatoidní artritidy

Revmatoidní artritida (RA) je chronické autoimunitní onemocnění pohybového aparátu postihující destruktivní synovitidou periferní klouby, které bývají ztuhlé, bolestivé a nateklé, mohou vznikat kloubní deformity, ale také řada extra-artikulárních projevů. Základem léčby je většinou methotrexát, glukokortikoidy se doporučuje podávat krátkodobě nebo intraartikulárně. V případě středně vysoké a vysoké aktivity onemocnění je v případě selhání základní léčby doporučována biologická terapie nebo JAK inhibitory (14).

JAK inhibitory prošly rozsáhlým klinickým programem u širokého spektra pacientů s RA, zkoušeny byly v časně fázi onemocnění ještě neléčeného methotrexátem, až po pacienty s nedostatečným účinkem nebo intolerancí základních syntetických chorobu modifikujících pří-

pravků (methotrexát, leflunomid nebo sulfasalazin), i biologické léčby včetně TNF inhibitorů (15). Výhodou JAK inhibitorů je poměrně rychlý nástup účinku, účinnost v monoterapii a slušná účinnost v případě obtížně léčitelného onemocnění.

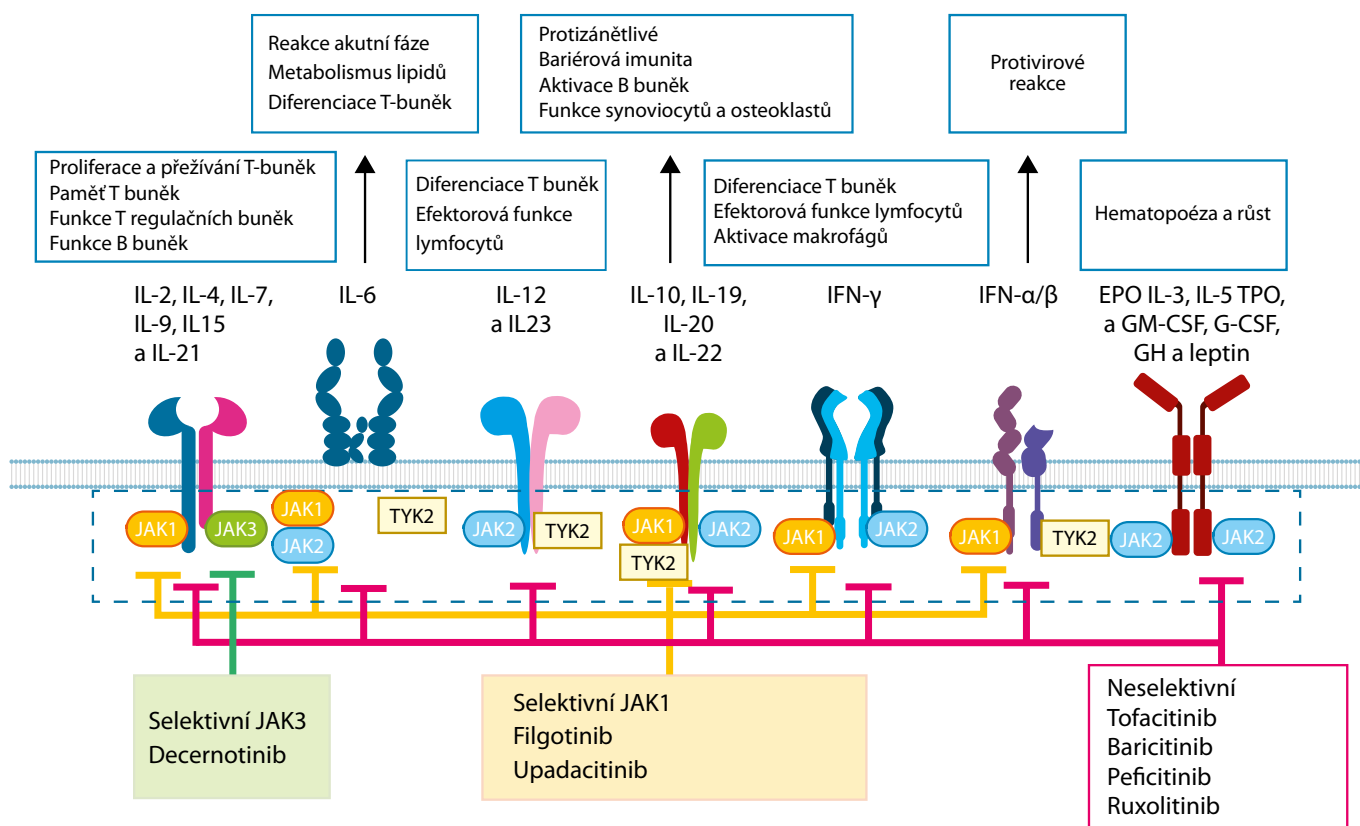
Nástup účinku lze pozorovat obvykle kolem 1–2 týdnů s maximem dosaženého účinku do 3 měsíců od zahájení léčby. Klinický účinek je většinou setrvalý, lepší než po methotrexátu, a je buď srovnatelný (non-inferiorní), nebo lepší (superiorní) v porovnání s TNF inhibitory. Kromě klinické aktivity nemoci působí JAK inhibitory pozitivně na pacientem udávané potíže, jakými jsou např. funkční schopnost, bolest,

Tab. 1. Přehled vybraných inhibitorů Janusových kináz schválených nebo ve vývoji pro léčbu imunitně podmíněných zánětlivých revmatických onemocnění

Přípravek	selektivita	schválená indikace
Tofacitinib	pan-JAK	RA, PsA
Baricitinib	JAK1/JAK2	RA
Upadacitinib	JAK1	RA, AS, nr-axSpA
Filgotinib	JAK1	RA
Peficitinib	pan-JAK	
Decernotinib	JAK3	
Deucravacitinib	Tyk2	
Ritlecitinib	JAK3/TEC	
ABBV-599	JAK1/BTK	
Brepocitinib	JAK1/Tyk2	

RA – revmatoidní artritida; PsA – psoriatická artritida; AS – ankylozující spondylitida; nr-axSpA – neradiografická axiální spondyloartritida

Obr. 2. Janusovy kinázy a jejich inhibitory v regulaci zánětu a imunitní odpovědi (upraveno podle 8)



Vysvětlivky: EPO – erythropoetin; GH – růstový hormon; G-CSF – faktor stimulující kolonie granulocytů; GM-CSF – faktor stimulující kolonie granulocytů a makrofágů; IL – interleukin; IFN – interferon; TPO – trombopoetin; TYK – tyrozinkináza.

ranní ztuhlost, únava nebo spánek (16, 17). JAK inhibitory v porovnání s methotrexátem významně tlumí rentgenovou progresi, podobně jako TNF inhibitory.

Pro celou skupinu JAK inhibitorů lze pozorovat dobrou účinnost v monoterapii. Podle doporučených léčebných postupů České revmatologické společnosti je možné JAK inhibitory nasadit v případě středně vysoké až vysoké aktivity při selhání základní léčby, nejčastěji methotrexátu (14). Při jejich nasazení se doporučuje přidání k základní léčbě, ale při její nevhodnosti nebo intoleranci lze považovat monoterapii JAK inhibitory za výhodnou alternativu, podobně jako inhibitory receptoru IL-6. V České republice se však liší úhrada od doporučených postupů – pro nasazení JAK inhibitorů je vyžadována vysoká aktivita onemocnění a kromě baricitinibu je k úhradě nezbytné selhání alespoň jednoho biologického léku.

Nedávno bylo zjištěno, že při nasazení jakinibu (upadacitinib) ve druhé linii, tedy u RA pacientů s předchozím selháním biologické léčby, dosáhl větší podíl pacientů remise na upadacitinibu v porovnání s abataceptem, biologickým lékem ovlivňujícím stimulaci T-lymfocytů (18). Počet předchozích biologických léků je většinou spjat s poklesem účinnosti následného biologického přípravku, ale ve studiích byl prokázán podobný účinek JAK inhibitorů i při selhání většího počtu předchozích biologických přípravků, což je pravděpodobně důvodem k jejich častějšímu nasazení u jedinců s obtížně léčitelnou formou onemocnění (19). Při selhání biologického léku, konkrétně TNF nebo IL-6 inhibitoru, je doporučeno změnit na lék s jiným mechanismem účinku nebo na přípravek ze stejné skupiny (20). Současná data z evropských registrů ukazují, že i po selhání prvního JAK inhibitoru je změna na další JAK inhibitor (tzv. cycling) podobně účinná jako přechod na biologický lék (tzv. swapping) (21).

JAK inhibitory v léčbě psoriatické artritidy

Psoriatická artritida může mít podobné klinické projevy jako RA, postižení je polyartikulární, ale v některých případech mohou být na rozdíl od RA zasaženy i distální interfalangeální klouby, někdy je průběh oligoartikulární, vzácně až mutilující. Bolestivé otoky kloubů jsou zpravidla provázeny přítomností kožních nebo nehtových psoriatických lézí. U mírné formy onemocnění se podávají nesteroidní antirevmatika (NSA), lokálně aplikované glukokortikoidy a v případě zasažení více kloubů pak methotrexát. V případě selhání tohoto postupu jsou k dispozici biologické léky. Protože v patogenezi psoriatické artritidy hraje zásadní roli kromě TNF i cytokinová osa IL-23/IL-17, která je spjata s aktivací signalizační dráhy JAK/STAT (22), jsou v léčbě kromě TNF inhibitorů využívány i přípravky zasahující na úrovni IL-17, IL-12/IL-23 nebo IL-23, ale také JAK.

Pro léčbu psoriatické artritidy jsou v současnosti schváleny dva přípravky ze skupiny JAK inhibitorů – tofacitinib a upadacitinib. Výhodou JAK inhibitorů je podobně jako u RA poměrně rychlý nástup účinku, účinnost v monoterapii a poměrně slušný účinek na periferní projevy onemocnění (artritida, entezitida, daktylitida), ovlivnění psoriázy je v porovnání s dostupnými biologickými léky méně účinné.

Oba přípravky byly ve dvou studiích třetí fáze klinického hodnocení zkoušeny u pacientů s aktivní psoriatickou artritidou, kteří neměli dostatečnou odpověď buď na alespoň jeden základní lék, nejčastěji

methotrexát, nebo na biologickou léčbu (23–28). Tofacitinib i upadacitinib vykazovaly lepší účinek než placebo na projevy periferní artritidy, entezitidy, daktylitidy i psoriázy, a byly podobně účinné jako TNF inhibitor adalimumab. Tofacitinib měl numericky nižší účinnost na psoriázu (23) a upadacitinib byl více účinný při užití vyšší dávky a vykazoval častěji zhojení entezitidy, menší intenzitu bolesti a funkčního postižení než léčba adalimumabem (24). Pozitivní výsledky studie s JAK inhibitory byly popsány i u pacientů po selhání biologické léčby (25, 26). Po roce léčby nemělo strukturální progresi nemoci více než 90 % pacientů (27, 28). Podle evropských doporučených postupů jsou tofacitinib a upadacitinib schváleny pro léčbu pacientů s psoriatickou artritidou a nedostatečnou odpovědí na alespoň jeden základní a jeden biologický lék nebo v případech, pokud je podávání biologické léčby nevhodné (29). Pracovní skupina pro výzkum a hodnocení lupénky a psoriatické artritidy (GRAPPA) vydala v současnosti doporučené léčebné postupy, které navrhuji léčbu podle aktivity konkrétních domén psoriatického onemocnění v kontextu sdíleného rozhodování s přihlédnutím k mimokloubním projevům a relevantním komorbiditám (30).

JAK inhibitory v léčbě axiální spondyloartritidy

Axiální spondyloartritida ve své rozvinuté formě (ankylozující spondylitida) postihuje častěji muže a projevuje se bolestmi dolních zad s maximem v nočních a ranních hodinách. Nezřídka jsou kromě postižení sakroiliakálních (SI) kloubů a páteře postiženy velké klouby, přitomna může být koxitida nebo hydrops kolenního kloubu, častá je také entezitida Achillovy šlachy. Velká část pacientů může mít uveitidu nebo psoriázu, méně často idiopatický střevní zánět. V případě čisté axiální postižení jsou lékem první volby NSA, pokud je onemocnění aktivní, jsou doporučeny anticytokinové léky proti TNF nebo IL-17, případně JAK inhibitory, se kterými je v léčbě axSpA zatím méně zkušeností.

Časná fáze klinického zkoušení s tofacitinibem u pacientů s radiografickou axSpA (ankylozující spondylitidou) prokázala dobrý klinický účinek, a to zejména u pacientů se zvýšenými reaktanty zánětu nebo aktivní sakroiliitidou na magnetické rezonanci (31). Ve třetí fázi klinického hodnocení měl tofacitinib u pacientů s radiografickou axSpA, u kterých selhala alespoň dvě NSA, lepší účinek ve všech sledovaných klinických parametrech než placebo (32). Klinicky významný účinek byl popsán i v kontextu bolesti, únavy, funkčního postižení a průběhu onemocnění (33). Stejně tak byla míra odpovědi lepší na upadacitinibu než na placebo, a bylo pozorováno významné zlepšení klinické odpovědi, včetně bolesti zad, funkčních parametrů, pokles systémového zánětu a zmírnění projevů lokálního zánětu na magnetické rezonanci páteře a SI kloubů (34).

Nástup účinku odlišující JAK inhibitory od placebo byl rychlý a byl také pozorován již po 2 týdnech. Prokázána byla setrvalá účinnost upadacitinibu a významné zpomalení strukturální progresie na páteři během 2letého sledování (35). Pozitivní účinek upadacitinibu byl prokázán i u pacientů s neradiografickou axSpA, tedy relativně časnou fází onemocnění, což posloužilo k registraci přípravku v této indikaci (36). Podle nejnovějších evropských doporučených postupů jsou JAK inhibitory schváleny pro léčbu pacientů s radiografickou axSpA na stejné úrovni jako TNF inhibitory a IL-17 inhibitory, ačkoliv jsou na podkladě větší zkušenosti preferovány

anticytokinové léky (37). Pro neradiografickou formu onemocnění je v současnosti schválen z JAK inhibitorů pouze upadacitinib.

Nežádoucí účinky JAK inhibitorů

Bezpečnost JAK inhibitorů je obecně srovnatelná s biologickými přípravky, ale určité rozdíly lze pozorovat např. v četnějším výskytu herpes zoster, kardiovaskulárních onemocnění, tromboembolických komplikací a některých laboratorních abnormalit po léčbě JAK inhibitory.

Při léčbě JAK inhibitory, podobně jako při biologické léčbě, jsou častější běžné infekce, většinou respiračního a močového traktu. Protože JAK signalizační kaskádu využívá interferonová aktivita, jsou v porovnání s TNF inhibitory při léčbě jakiniby častější virové infekce (38). Herpes zoster se vyskytuje na JAK inhibitech přibližně dvakrát častěji, a to zejména u starších pacientů, při souběžném užívání glukokortikoidů a methotrexátu. Před léčbou JAK inhibitory je proto vhodné rizikovým pacientům doporučit očkování proti herpes zoster, ideálně vakcínou Shingrix, která však není hrazena z veřejného zdravotního pojištění. Vážné a oportunní infekce jsou častější, podobně jako při biologické léčbě, ale jejich výskyt je celkově velmi nízký, méně než 0,5 případu na 100 pacientů (39). Tuberkulóza je velmi vzácná, vyskytuje se méně často než při léčbě TNF inhibitory.

V důsledku systémového zánětu a zvýšené přítomnosti tradičních rizikových faktorů mají revmatičtí pacienti zvýšené riziko tromboembolických příhod a kardiovaskulárních onemocnění (40, 41). Výskyt hluboké žilní trombózy a plicní embolie se objevil v průběhu klinického zkoušení JAK inhibitorů první generace jako varovný signál a v postmarketingové studii ORAL Surveillance se u pacientů s aktivní RA starších 50 let a s přítomností alespoň jednoho kardiovaskulárního rizikového faktoru prokázal častější výskyt závažných kardiovaskulárních, infekčních i nádorových onemocnění při léčbě tofacitinibem ve srovnání s adalimumabem (42). Naopak rozsáhlá 5letá observační studie z amerického registru poukazovala u pacientů s RA na srovnatelné riziko hluboké žilní trombózy při léčbě JAK inhibitory a TNF inhibitory (43), ale švédská recentní komparativní studie častější výskyt tromboembolických komplikací potvrdila (44). Přestože dosud není jasné, zda se jedná o skupinový efekt všech JAK inhibitorů, není v současné době doporučováno podávat JAK inhibitory lidem nad 65 let, kuřákům a pacientům s přítomností kardiovaskulárních nebo nádorových rizikových faktorů.

U pacientů léčených JAK inhibitory nebylo popsáno zvýšené riziko gastrointestinální perforace, ale protože ovlivnění signalizace IL-6 toto

riziko zvyšuje, je třeba zvýšené opatrnosti u rizikových pacientů s divertikulitidou, u jedinců vyššího věku a při užívání glukokortikoidů (38).

Léčba JAK inhibitory bývá provázena změnami některých laboratorních parametrů, nejčastěji můžeme pozorovat klinicky nevýznamný pokles hemoglobinu, trombocytů a leukocytů. Klinicky významné anémie jsou vzácné a pokles lymfocytů a neutrofilních leukocytů nemá vztah k vyššímu riziku infekce. Podobně jako biologické léky zaměřené proti IL-6 přispívají JAK inhibitory ke zvýšení sérových hladin LDL-cholesterolu, HDL-cholesterolu, nebo triglyceridů, poměr LDL : HDL však narušen nebývá. Zvýšené hladiny transamináz a kreatininkázy většinou nebývají klinicky významné.

Závěr

JAK inhibitory představují novou generaci léčivých přípravků pro několik zánětlivých imunitně podmíněných, a nejenom revmatických, onemocnění. V léčbě revmatoidní artritidy mají JAK inhibitory účinnost srovnatelnou nebo i lepší než některé biologické léky. U psoriatické artritidy a axiální spondyloartritidy jsou zkušenosti menší a při selhání základní léčby je v první linii většinou dávána přednost biologickým lékům. Mezi nesporné výhody JAK inhibitorů patří možnost perorálního podávání, rychlý nástup účinku a dobrá účinnost v monoterapii.

V revmatologii jsou schváleny čtyři přípravky pro léčbu revmatoidní artritidy, některé také pro léčbu psoriatické artritidy a axiální spondyloartritidy, tedy pro nejčastější zánětlivá revmatická onemocnění. Některé jsou zkoušeny v různých fázích klinických hodnocení pro další vzácnější zánětlivá revmatická onemocnění, např. systémový lupus erythematoses, Sjögrenův syndrom, vaskulitidy, systémovou sklerodermii nebo idiopatické zánětlivé myopatie (45). V pokročilé fázi výzkumu je např. deucravacitinib, vysoce selektivní inhibitor Tyk2, u psoriázy a psoriatické artritidy (46). Ve snaze zesílit účinnost jsou zkoušeny kombinované kinázové inhibitory, např. Jak1 s Tyk2, TEC kinázou nebo Bruton tyrosinkinázou (BTK).

Bezpečnostní profil, včetně kardiovaskulárních příhod, se u JAK inhibitorů v porovnání s biologickou léčbou zdá být srovnatelný, má však svá specifika (47). Častěji se např. vyskytuje herpes zoster a u starších jedinců s ischemickou chorobou srdeční a kuřáků není tato léčba vhodná. Budoucí výzkum a data z registrů by měly objasnit, zda JAK inhibitory, včetně selektivnějších přípravků, mají v kontextu závažných kardiovaskulárních onemocnění, tromboembolických komplikací a nádorů lepší bezpečnostní profil.

Poděkování: tato práce byla podpořena projektem Ministerstva zdravotnictví ČR pro koncepční rozvoj výzkumné organizace 023728

LITERATURA

- Smolen JS, Aletaha D, Barton A, et al. Rheumatoid arthritis. Nat Rev Dis Primers. 2018;4:18001.
- Coates LC, Soriano ER, Corp N, et al. GRAPPA Treatment Recommendations domain subcommittees. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA): updated treatment recommendations for psoriatic arthritis 2021. Nat Rev Rheumatol. 2022;18(8):465-479.
- Darve A, Deodhar A. Treatment of axial spondyloarthritis: an update. Nat Rev Rheumatol. 2022;18(4):205-216.
- Senolt L. Emerging therapies in rheumatoid arthritis: focus on monoclonal antibodies. F1000Res. 2019 Aug 30;8:F1000.
- Briscoe J, Guschin D, Müller M. Signal transduction. Just another signalling pathway. Curr Biol. 1994;4:1033-5.
- Shuai K, Ziemiecki A, Wilks AF, et al. Polypeptide signalling to the nucleus through tyrosine phosphorylation of Jak and Stat proteins. Nature. 1993;366:580-3.
- Yamaoka K, Saharinen P, Pesu M, et al. The Janus kinases (Jaks). Genome Biol. 2004;5:253.
- Schwartz DM, Kanno Y, Villarino A, et al. JAK inhibition as a therapeutic strategy for immune and inflammatory diseases. Nat Rev Drug Discov. 2017;16(12):843-862.
- McLornan DP, Pope JE, Gotlib J, Harrison CN. Current and future status of JAK inhibitors. Lancet. 2021;398(10302):803-816.
- Tanaka Y, Luo Y, O'Shea JJ, Nakayamada S. Janus kinase-targeting therapies in rheumatology: a mechanisms-based approach. Nat Rev Rheumatol. 2022 Mar;18(3):133-145.
- Westhovens R. Clinical efficacy of new JAK inhibitors under development. Just more of the same? Rheumatology (Oxford). 2019;58(Suppl 1):i27-i33.

Inzerce

12. Taylor PC. Clinical efficacy of launched JAK inhibitors in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(Suppl 1):i17-i26.
13. Biggoggero M, Becciolini A, Crotti C, Agape E, Favalli EG. Upadacitinib and filgotinib: the role of JAK1 selective inhibition in the treatment of rheumatoid arthritis. *Drugs Context*. 2019;8:212595.
14. Šenolt L, Mann H, Závada J, Pavelka K, Vencovský J. Doporučení České revmatologické společnosti pro farmakoterapii revmatoidní artritidy 2017. *Česká revmatologie*. 2017;25(1):3-18.
15. Taylor PC. Clinical efficacy of launched JAK inhibitors in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(Suppl 1):i17-i26.
16. Strand V, Lee EB, Fleischmann R, et al. Tofacitinib versus methotrexate in rheumatoid arthritis: patient-reported outcomes from the randomised phase III ORAL Start trial. *RMD Open*. 2016;2:e000308.
17. Keystone EC, Taylor PC, Tanaka Y, et al. Patient-reported outcomes from a phase 3 study of baricitinib versus placebo or adalimumab in rheumatoid arthritis: secondary analyses from the RA-BEAM study. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:1853-61.
18. Rubbert-Roth A, Enejsa J, Pangan AL, et al. Trial of Upadacitinib or Abatacept in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med*. 2020 Oct 15;383(16):1511-1521.
19. Ochi S, Sonomoto K, Nakayama S, Tanaka Y. Preferable outcome of Janus kinase inhibitors for a group of difficult-to-treat rheumatoid arthritis patients: from the FIRST Registry. *Arthritis Res Ther*. 2022;24(1):61.
20. Smolen JS, Landewé RBM, Bergstra SA, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(1):3-18.
21. Pombo-Suarez M, Sanchez-Piedra C, Gómez-Reino J, et al. After JAK inhibitor failure: to cycle or to switch, that is the question – data from the JAK-pot collaboration of registries. *Ann Rheum Dis*. 2023 Feb;82(2):175-181.
22. Raychaudhuri SK, Abria C, Raychaudhuri SP. Regulatory role of the JAK STAT kinase signalling system on the IL-23/IL-17 cytokine axis in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(10):e36.
23. Mease P, Hall S, FitzGerald O, et al. Tofacitinib or Adalimumab versus Placebo for Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med*. 2017;377(16):1537-1550.
24. McInnes IB, Anderson JK, Magrey M, et al. Trial of Upadacitinib and Adalimumab for Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med*. 2021;384(13):1227-1239.
25. Gladman D, Rigby W, Azevedo VF, et al. Tofacitinib for Psoriatic Arthritis in Patients with an Inadequate Response to TNF Inhibitors. *N Engl J Med*. 2017;377(16):1525-1536.
26. Mease PJ, Lertratanakul A, Anderson JK, et al. Upadacitinib for psoriatic arthritis refractory to biologics: SELECT-PsA 2. *Ann Rheum Dis*. 2020;80(3):312-20.
27. van der Heijde D, Gladman DD, FitzGerald O, et al. Radiographic Progression According to Baseline C-reactive Protein Levels and Other Risk Factors in Psoriatic Arthritis Treated with Tofacitinib or Adalimumab. *J Rheumatol*. 2019;46(9):1089-1096.
28. McInnes IB, Kato K, Magrey M, et al. Upadacitinib in patients with psoriatic arthritis and an inadequate response to non-biological therapy: 56-week data from the phase 3 SELECT-PsA 1 study. *RMD Open*. 2021;7(3):e001838.
29. Gossec L, Baraliakos X, Kerschbaumer A, et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(6):700-712.
30. Coates LC, Soriano ER, Corp N, et al. GRAPPA Treatment Recommendations domain subcommittees. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA): updated treatment recommendations for psoriatic arthritis 2021. *Nat Rev Rheumatol*. 2022;18(8):465-479.
31. Maksymowych WP, van der Heijde D, Baraliakos X, et al. Tofacitinib is associated with attainment of the minimally important reduction in axial magnetic resonance imaging inflammation in ankylosing spondylitis patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(8):1390-1399.
32. Deodhar A, Sliwinski-Stanczyk P, Xu H, et al. Tofacitinib for the treatment of ankylosing spondylitis: a phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(8):1004-1013.
33. Navarro-Compán V, Wei JC, Van den Bosch F, et al. Effect of tofacitinib on pain, fatigue, health-related quality of life and work productivity in patients with active ankylosing spondylitis: results from a phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *RMD Open*. 2022;8(2):e002253.
34. van der Heijde D, Song IH, Pangan AL, et al. Efficacy and safety of upadacitinib in patients with active ankylosing spondylitis (SELECT-AXIS 1): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2/3 trial. *Lancet*. 2019 Dec 7;394(10214):2108-2117.
35. van der Heijde D, Deodhar A, Maksymowych WP, et al. Upadacitinib in active ankylosing spondylitis: results of the 2-year, double-blind, placebo-controlled SELECT-AXIS 1 study and open-label extension. *RMD Open*. 2022;8(2):e002280.
36. Deodhar A, Van den Bosch F, Poddubny D, et al. Upadacitinib for the treatment of active non-radiographic axial spondyloarthritis (SELECT-AXIS 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2022;400(10349):369-379.
37. Ramiro S, Nikiforou E, Sepriano A, et al. ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis: 2022 update. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(1):19-34.
38. Harigai M. Growing evidence of the safety of JAK inhibitors in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(Suppl 1):i34-i42.
39. Riley TR, George MD. Risk for infections with glucocorticoids and DMARDs in patients with rheumatoid arthritis. *RMD Open*. 2021;7(1):e001235.
40. Blum A, Adawi M. Rheumatoid arthritis (RA) and cardiovascular disease. *Autoimmun Rev*. 2019;18(7):679-90.
41. Molander V, Bower H, Frisell T, Askling J. Risk of venous thromboembolism in rheumatoid arthritis, and its association with disease activity: a nationwide cohort study from Sweden. *Ann Rheum Dis*. 2021 Feb;80(2):169-175.
42. Ytterberg SR, Bhatt DL, Mikuls TR, et al; ORAL Surveillance Investigators. Cardiovascular and Cancer Risk with Tofacitinib in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med*. 2022;386(4):316-326.
43. Desai RJ, Pawar A, Weinblatt ME, Kim SC. Comparative Risk of Venous Thromboembolism in Rheumatoid Arthritis Patients Receiving Tofacitinib Versus Those Receiving Tumor Necrosis Factor Inhibitors: An Observational Cohort Study. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(6):892-900.
44. Molander V, Bower H, Frisell T, Delcoigne B, Di Giuseppe D, Askling J; ARTIS study group. Venous thromboembolism with JAK inhibitors and other immune-modulatory drugs: a Swedish comparative safety study among patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(2):189-197.
45. Benucci M, Bernardini P, Coccia C, et al. JAK inhibitors and autoimmune rheumatic diseases. *Autoimmun Rev*. 2023 Jan 14;22(4):103276.
46. Mease PJ, Deodhar AA, van der Heijde D, et al. Efficacy and safety of selective TYK2 inhibitor, deucravacitinib, in a phase II trial in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(6):815-822.
47. Frisell T, Bower H, Morin M, et al. ARTIS Study group. Safety of biological and targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis as used in clinical practice: results from the ARTIS programme. *Ann Rheum Dis*. 2023;ard-2022-223762. doi: 10.1136/ard-2022-223762. Epub ahead of print.