

Felvezető

A rheumatoid arthritis egyéb terápiára refrakter eseteiben egyre gyakrabban alkalmazzák a célzott terápiát, amely a biológikumok mellett a Janus-kináz- (JAK-) gátlók csoportját is magában foglalja. Ebben az összefoglalóban a szerzők az RA kezelésére már törzkönyvezett négy JAK-gátló kapcsán felmerülő biztonságossági kérdéseket tekintik át. A közlemény nyomtatott formában az Immunológiai Szemle 2021. évi 1. számában lesz olvasható.

A JAK-gátlók biztonságossági kérdései rheumatoid arthritisben

SZEKANECZ ZOLTÁN, HAMAR ATTILA, SOÓS BOGLÁRKA

Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati Intézet, Reumatológiai Tanszék, Debrecen

Rheumatoid arthritisben (RA) egyre jobban terjed a célzott terápia, mely igen hatékony egyéb kezelési módokra refrakter esetekben is. A biologikumok mellett megjelentek a Janus-kináz- (JAK-) gátlók, amelyek közül a tofacitinib (JAK1/3-gátló), a baricitinib (JAK1/2-gátló), valamint a szelektív JAK1-gátló upadacitinib és filgotinib már törzkönyvezettek az RA kezelésére. Ebben az összefoglalóban a négy JAK-gátló kapcsán felmerülő biztonságossági kérdéseket tekintjük át. A várható mellékhatások (infekciók, laboratóriumi eltérések, cardiovascularis, metabolikus, thromboemboliás állapotok, gastrointestinalis perforáció) többsége a JAK-gátló csoport mindegyikére hasonló mértékben jellemző. Jelen adatok szerint a JAK-gátlók nem fokozzák a malignus betegségek, súlyos és halálos mellékhatások kockázatát.

Kulcsszavak: rheumatoid arthritis, célzott terápia, JAK-gátlók, tofacitinib, baricitinib, filgotinib, upadacitinib, biztonságosság

SAFETY ISSUES OF JAK INHIBITORS IN RHEUMATOID ARTHRITIS

In rheumatoid arthritis (RA), targeted therapies have been more widely used as they are effective even in refractory patients. In addition to biologics, Janus kinase (JAK) inhibitors, such as tofacitinib (JAK1/3 inhibitor), baricitinib (JAK1/2 inhibitor) and the novel selective JAK1 inhibitors upadacitinib and filgotinib have been approved for the treatment of RA. In this review, we discuss the most relevant safety issues associated with these four JAKinibs. Most adverse events (infections, laboratory abnormalities, cardiovascular, metabolic conditions, thromboembolism and gastrointestinal perforation) are characteristic for all JAK inhibitor family members to similar extent. JAKinibs may not increase the risk of malignancies and serious or fatal adverse events.

Keywords: rheumatoid arthritis, targeted therapy, JAK inhibitors, tofacitinib, baricitinib, filgotinib, upadacitinib, safety

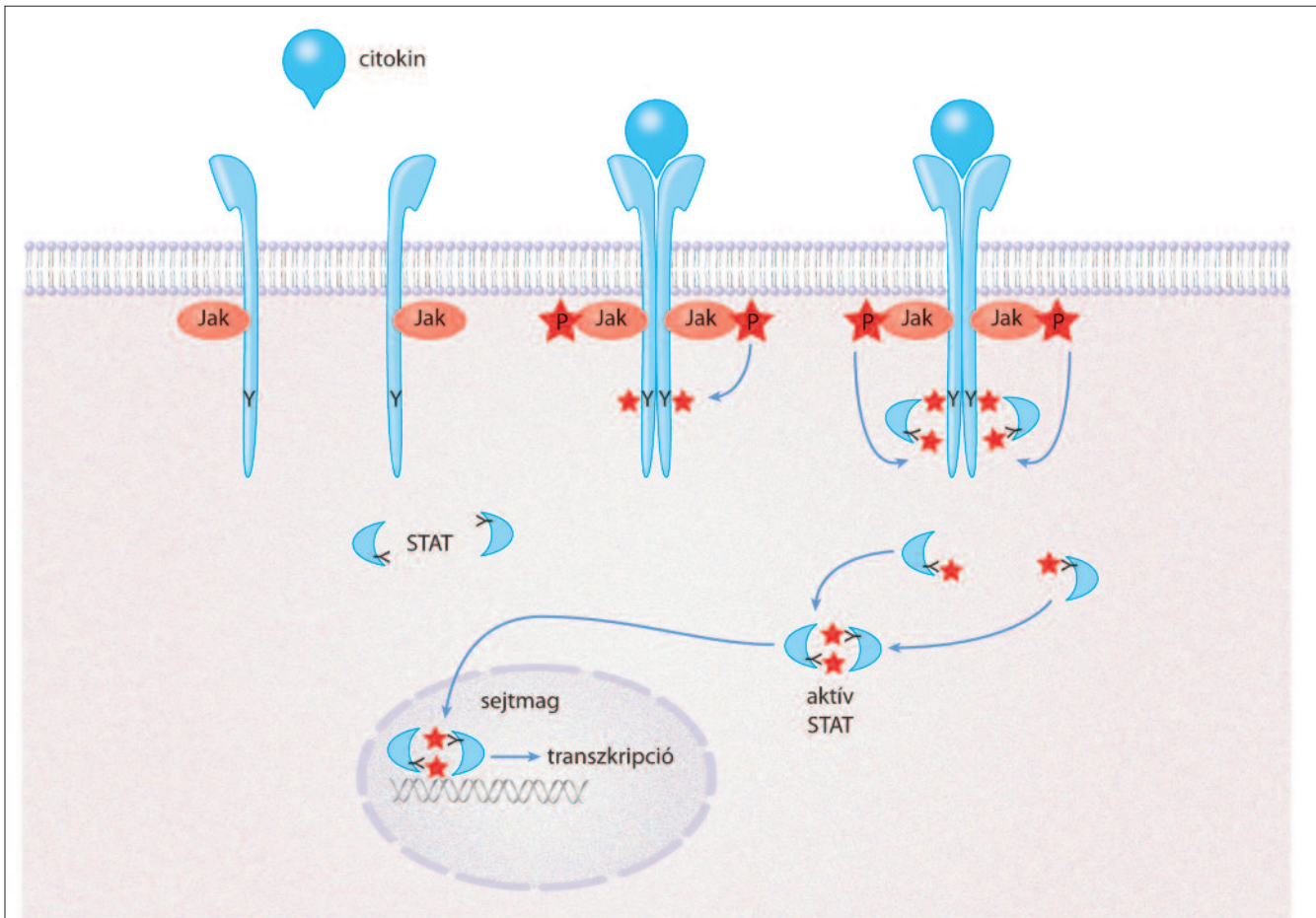
Bevezetés

A rheumatoid arthritis (RA) kezelésében nagy áttörést jelentett a célzott terápiák bevezetése [1–4]. Utóbbiakon belül a fehérjetermészetű biológiai szerek mellett megjelentek az orálisan alkalmazható tirozinkináz-gátlók, így a JAK-inhibitorok amelyek, a biológiai készítményekhez hasonlóan szintén célzott, egy adott molekulára irányuló hatást váltanak ki (1. ábra) [5–10]. A JAK-gátlók hatásmechanizmusáról, az elérhető és fejlesztés alatt álló molekulák klinikai jellemzőiről a közelmúltban írtunk az Immunológiai Szemle hasábjain (1. ábra) [7]. Röviden, a JAK családba négy kináz tartozik: JAK1, JAK2, JAK3 és TYK2. Ezek közül a JAK1, JAK2 és TYK2 szinte minden sejtben, míg a JAK3 csak a haemopoeticus sejtekben expresszálódik [5, 7, 8].

Az egyes JAK/TYK fehérjék bizonyos STAT típusokhoz (STAT1–STAT6) kapcsolódnak (1. ábra), és a különböző kombinációk szabják meg, hogy melyik citokin jelátvitelében vesznek részt ezek az útvonalak (2. és 3. ábra) [7, 11, 12]. Mindez azért fontos, mert az egyes JAK-gátlókra jellemző citokingátlási mintázat esetleg meghatározhatja hatékonysági és biztonságossági profiljukat [7, 11, 12]. Így például a JAK1 a

közös γ -láncot tartalmazó citokinreceptor család (interleukin- [IL-] 2-, IL-7-, IL-9- és IL-15-receptorok), az IL-4-receptor család (IL-4- és IL-13-receptorok), a gp130-receptor család (IL-6-, IL-11-, leukaemiainhibitor faktor, oncostatin-M- és leptinreceptorok), valamint az interferon- (IFN-) $\alpha/\beta/\gamma$ -, IL-10-, IL-22- és IL-27-receptorok jelátviteli folyamataiban vesz részt [7, 11]. A JAK2 a már említett gp130-receptor család, az IFN- $\alpha/\beta/\gamma$ -receptorok, valamint az IL-12-, IL-23-, eritropoetin- (EPO-), trombopoetin- (TPO-), valamint a granulocita- (G-CSF-) és granulocita-makrofág kolóniastimuláló faktor (GM-CSF-) receptorok szignalizációját közvetíti [7, 11]. A JAK3 a már szintén tárgyalt közös γ -láncot tartalmazó citokinek receptorainak jelátvitelében játszik szerepet [7, 11]. Végül, a TYK2 az IFN- α/β -, IL-10-, IL-12- és IL-23-receptorok által aktivált jelátviteli folyamatokban játszik szerepet [7, 11].

A mellékhatások, legalábbis részben, összefügghetnek azal, hogy melyik JAK-gátló melyik izoenzimeket és azokon keresztül melyik citokint gátolja (2. ábra). Így logikusan adódik, hogy a JAK2-n szignalizáló EPO, TPO, G-CSF és GM-CSF révén alakulhat ki a JAK2-gátlás kapcsán észlelt hemoglobinszint-csökkenés, thrombocytosis/thrombocytopenia vagy neutropenia. A JAK1-en és JAK2-n keresztül ható IL-6-nak a lipid-



1. ábra

A JAK-gátlás folyamata

vagy a transzaminázszint-emelkedésben lehet szerepe. De felvetik az IFN- α/β -, illetve IFN- γ -gátlás és az infekciók (herpesz, tuberculosis) vagy az IL-12-gátlás és a tuberculosis (tbc) iránti fogékonyság összefüggéseit is [6, 7, 9, 13, 14]. Azt is fontos tudni, hogy bár a JAK-gátlók standard dózisban általában preferenciálisan vagy specifikusan bizonyos JAK/TYK izoenzimeket gátolnak, nagyobb adagban a szelektivitás eltűnhet, és más izoenzimek gátlása is jelentkezik. Valószínűleg ezért látjuk, hogy bizonyos mellékhatások a nagyobb adagoknál jelentkeznek kifejezettebben (lásd később) (3. ábra) [6, 7, 9, 13–15].

Ami az egyes JAK-gátlókat (JAKinibek) illeti, az első generációs, nem szelektív JAK-gátlók közé a tofacitinib (JAK1- és JAK3-gátló) és baricitinib (JAK1- és JAK2-gátló) tartozik. A második generációs JAK-gátlók azok a kis molekulák, amelyek szelektivitása nagyfokú a különböző JAK-szubtípusok irányába (pl. filgotinib, upadacitinib – szelektív JAK1-gátlók) (3. ábra) [7, 9]. Mind a négy JAK-gátló törzskönyvezett az RA kezelésére [16–19], és alkalmazásuk az EULAR terápiai ajánlásában is szerepel [3, 4]. Bár ezeken túl további JAK-gátlók is fejlesztés alatt állnak, a továbbiakban csak ezt a négy molekulát említjük a biztonságosság és a mellékhatások tekintetében [6, 8, 20–24]. Mind a négy törzskönyvezett JAK-gátló

esetében 2020-ban publikáltak friss hosszú távú biztonságossági integrált adatokat RA-ban [21–24].

Mielőtt ezeket az adatokat részleteiben áttekintenénk, a könnyebb érthetőség kedvéért definiálnunk kell az incidenciarátát (IR) és az eseményrátát (ER), mert a négy JAK-gátló esetében más-más vizsgálatokban eltérő módon prezentálták a gyakorisági adatokat. Az IR az adott adverz eseményt (AE) mutató betegek számát jelenti 100 betegre vonatkoztatva. A legtöbb esetben az első releváns esemény bekövetkezésekor cenzorálták az IR-t, vagyis a betegek számításakor az adott betegnél nem vették figyelembe az első releváns AE bekövetkezése utáni időszakot, akkor sem, ha az adott kezelés a vizsgálat keretei között folytatódott. A nem cenzorált IR azt jelenti, hogy a teljes expozíciós időt – azaz, ha a releváns AE bekövetkezett, az azt követő kezelési időszakot is – beszámították a betegévekbe. Ha egy betegnél bekövetkezett az első releváns AE, ezzel az érintett betegek számát (az IR számlálóját) növelte mind a cenzorált, mind a nem cenzorált IR esetében; a kalkulált betegévek száma (az IR nevezője) azonban eltért, ha a beteg a kezelést tovább folytatta. Ezek alapján egyértelmű, hogy a cenzorált és nem cenzorált IR között valamennyi különbség lehet. Az ER pedig egyszerűen az AE-k előfordulásának aránya ugyancsak 100 betegév-

STAT	JAK3	JAK1	JAK2	Tyk2
5	IL-7	IL-7		
	IL-9	IL-9		
	IL-15	IL-15		
	IL-2	IL-2		
6	IL-4	IL-4		
1, 3	IL-21	IL-21		
4			IL-12	IL-12
3			IL-23	IL-23
1, 3		IFN- γ	IFN- γ	
		IL-22		IL-22
		IL-27		IL-27
3		IL-10		IL-10
1, 3		IL-6	IL-6	
		G-CSF	G-CSF	
		LIF	LIF	
		CNTF	CNTF	
		OSM	OSM	
		IFN- α/β		IFN- α/β
5			EPO	
			TPO	
			GM-CSF	
			IL-3	

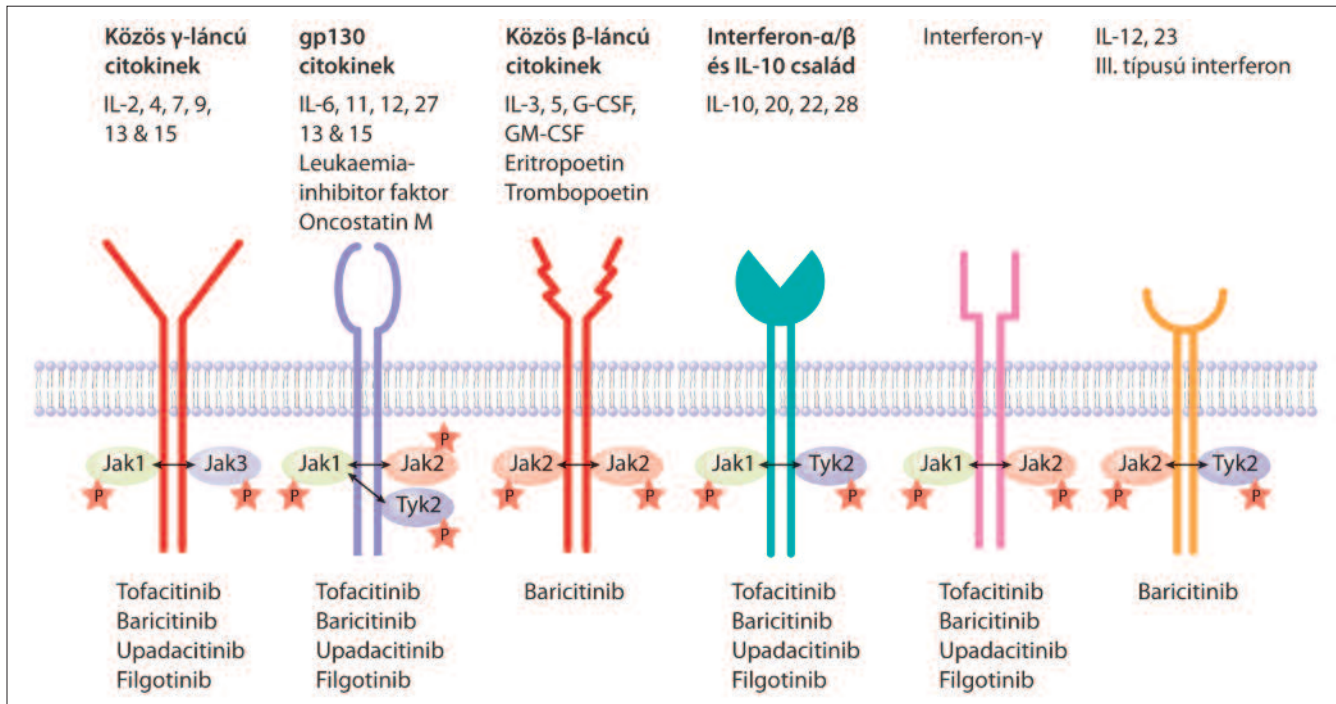
2. ábra

A JAK-, STAT-izoformák és a citokinek összefüggései

EPO: eritropoetin; G-CSF: granulocyta-kolóniastimuláló faktor; GM-CSF: granulocyta-makrofág kolóniastimuláló faktor; IFN: interferon; IL: interleukin; JAK: Janus-kináz; LIF: leukaemiainhibitor faktor; OSM: oncostatin-M; STAT: signal transducer and activator of transcription; TPO: trombopoetin; TYK: tirozinkináz

re vetítve. Egy adott vizsgálat ugyanazon adatainak elemzése kapcsán az ER definíció szerint általában magasabb, a nem cenzorált IR pedig rendszerint alacsonyabb, mint a cenzorált IR. Az egyes eredmények értelmezéséhez elengedhetetlen az IR, illetve ER adott vizsgálatban használt definíciójának pontos ismerete [25]. A továbbiakban ismertetésre kerülő eredmények a kulcspublikációk alapján a tofacitinib esetében cenzorált IR, a baricitinib esetében – a vizsgált eseménytől függően – nem cenzorált vagy cenzorált IR, az upadacitinib esetében ER vagy cenzorált IR, a filgotinib esetében nem cenzorált IR formájában kerültek prezentálásra. Minden esetben az átlagot és a 95%-os konfidenciaintervallumot (95% CI) tüntették fel [21–24].

A tofacitinib tekintetében Cohen és mtsai [21] végeztek igen komoly, a legtöbb mellékhatásra kiterjedő vizsgálatot. Az adatokat 21 I., II., III., IIIb/IV. fázisú és hosszú távú kiterjesztéses RA tanulmányból nyerték. Összesen 7061 tofacitinibbel kezelt beteg (22 875 betegév, átlagosan 3,1 betegévnyi kezelés) adatait vizsgálták [21]. A baricitinib tekintetében legutóbb Genovese és mtsai [23] 3770 RA-s beteg 13 148 betegévnyi baricitinibkezelésének új integrált adatelemzését végezték el, mely átlagosan 4,2, maximum 8,4 év gyógyszer-szedésre vonatkozott. Cohen és mtsai [24] a közelmúltban publikálták az upadacitinib III. fázisú vizsgálatok integrált biztonságossági elemzését. Ebben 3834 RA-s beteg (4020 betegév) adatait közölték [24]. A filgotinib esetében pedig Ge-



3. ábra
A JAK/TYK izoenzimek, a citokinek és a JAK-gátlók megfeleltetési ([13] nyomán)

novese és mtsai [22] nemrég mutatták be 7 klinikai vizsgálat, összesen 4057 RA-s beteg (5493 betegév) biztonságossági adatait.

A részletes adatokat az 1. táblázat mutatja. A szövegben csak a tendenciákat tárgyaljuk.

Súlyos adverz események és ösztörtalitás

Cohen és mtsai [26] korábbi, 2017-ben közzétett közleménye alapján, a klinikai vizsgálatokban addig tofacitinibbel kezelt 6194 beteg adatainak feldolgozása során a súlyos adverz események (SAE) és a halálos SAE-k IR értékei sorrendben 9,4, illetve 0,3 voltak. Cohen és mtsai [21] legújabb integrált elemzése alapján, a klinikai vizsgálatokban különböző dózissal (napi 2 × 5 mg vagy 2 × 10 mg) tofacitinibbel kezelt 7061 beteg adatainak feldolgozása során az összes SAE IR-je 8,6–9,6, a fatális SAE-k IR-je 0,2–0,3 volt (1. táblázat) [21]. Ebben és a korábbi elemzésben a SAE-k és halálos esetek rizikója hasonló volt a napi 2 × 5 mg és napi 2 × 10 mg dózis mellett. A leggyakoribb halálosok az infekciók, cardiovascularis (CV) események és a malignus betegségek voltak [21, 26]. Egy még nem lezárult CV biztonságossági klinikai vizsgálat (A3921133; a továbbiakban részletesebben ismertetjük) 2019-ben közzétett előzetes eredményei szerint a vizsgálatban részt vevő magas CV kockázatú betegek körében az összhálózás IR-je (95% CI) 0,89 (0,59–1,29) volt a napi 2 × 10 mg tofacitinib esetében, 0,57 (0,34–0,89) a napi 2 × 5 mg

tofacitinib esetében és 0,27 (0,12–0,51) volt a TNF-inhibitorok esetében. Ezek alapján a rizikó (hazard ratio, HR) (95% CI) 3,28 (1,55–6,95) volt a 2 × 10 mg tofacitinib esetében és 2,11 (0,96–4,67) volt a 2 × 5 mg tofacitinib esetében a TNF-inhibitorokkal összehasonlítva. Csak a 2 × 10 mg dózis esetében volt statisztikailag szignifikáns az eredmény. További hat hónap adataival kiegészítve (2019 augusztusáig) megisméltették az elemzést, a 2 × 5 mg tofacitinib csoportban továbbra sem találtak statisztikailag szignifikáns kockázatemelkedést (1,31 [0,71–2,42]). Hangsúlyozni kell, hogy csak a napi 2 × 5 mg tofacitinib engedélyezett az RA kezelésére, a 2 × 10 mg dózis nem.

A baricitinib vonatkozásában, van Vollenhoven és mtsai [27] korábbi vizsgálatában a baricitinib mellé methotrexatot (MTX) és/vagy kortikoszteroidot (KS) szedőkben nem volt gyakoribb a SAE-k aránya. Smolen és mtsai [28] korábban 3492 betegen végzett vizsgálatában a SAE IR 9,0, a halálos IR értéke 0,3 volt. Genovese és mtsai [23] friss elemzésében az összes SAE, illetve halálos SAE IR-je sorrendben 7,2, illetve 0,5 volt (1. táblázat). A leggyakoribb halálosok malignus betegségek, infekciók és CV események voltak [23, 28].

Az upadacitinibbel végzett SELECT-BEYOND és SELECT-NEXT vizsgálatokban összesen 55 SAE és három halálos eset következett be [29–31]. Cohen és mtsai [24] friss integrált elemzésében a súlyos mellékhatásokra vonatkozólag ER-t tettek közé, amely a napi 15 mg, illetve 30 mg dózis mellett 15,0, illetve 21,3 volt. (Látható, hogy ezek az ER értékek valóban jelentősen különböznek a tofacitinib és baricitinib esetén feltejtetett IR értékektől.) A halálos eseményeket tekintve

1. táblázat. A négy JAK-gátló biztonságossági adatai a legfrissebb integrált adatelemzések alapján* [21–24]

	Tofacitinib [21]		Baricitinib [23]	Upadacitinib [24]		Filgotinib [22]	
	2×5 mg	2×10 mg	1×2 mg vagy 1×4 mg	1×15 mg	1×30 mg	1×100 mg	1×200 mg
Epidemiológia							
Betegszám	7 061		3 770	3 834		4 057	
Betegév	22 875		13 148	4 020		5 493	
Súlyos mellékhatások (SAE)							
Összes SAE	9,6 (8,9–10,3)	8,6 (8,1–9,1)	7,2	NA**	NA**	7,7 (5,7–10,4)	6,5 (5,6–7,6)
Halálos SAE	0,3 (0,2–0,5)	0,2 (0,1–0,3)	0,5	0,5 (0,3–0,8)	1,0 (0,5–1,7)	0,4 (0,2–0,9)	0,4 (0,2–0,7)
Infekciók							
Súlyos infekciók	2,8 (2,5–3,2)	2,3 (2,1–2,6)	2,7	3,1 (2,5–3,9)	5,1 (4,0–6,5)	3,3 (2,2–4,9)	1,7 (1,3–2,3)
Herpes zoster	3,5 (3,1–3,9)	3,7 (3,4–4,1)	3,0	3,5 (2,8–4,2)	6,2 (5,0–7,7)	1,1 (0,7–1,8)	1,7 (1,3–2,3)
Tuberculosis (aktív)	0,1 (0,1–0,2)	0,2 (0,1–0,3)	0,2	NA***	NA***	****	****
ATE							
MACE	0,4 (0,3–0,6)	0,4 (0,3–0,5)	0,5	0,6 (0,3–1,0)	1,0 (0,5–1,6)	0,6 (0,3–1,2)	0,3 (0,2–0,7)
VTE (MVT + PE)							
VTE	0,2 (0,1–0,4)	0,3 (0,2–0,4)	0,5	0,6 (0,3–1,0)	0,3 (0,1–0,8)	0,1 (0–0,5)	0,2 (0,1–0,4)
Gastrointestinalis							
GI perforáció	0,1 (0–0,2)	0,2 (0,1–0,2)	0,0	0,2 (0,1–0,4)	0,3 (0,1–0,8)	NA	NA
Malignus betegségek							
Nem NMSC malignus betegség	0,8 (0,6–1,0)	0,8 (0,6–0,9)	0,9	0,8 (0,5–1,3)	1,2 (0,7–1,9)	0,5 (0,3–1,1)	0,5 (0,3–0,8)
NMSC	0,4 (0,3–0,6)	0,6 (0,5–0,8)	0,3	0,3 (0,1–0,6)	0,8 (0,4–1,4)	0,2 (0,1–0,6)	0,2 (0,1–0,5)
* incidenciaráta (IR) / 100 betegév (95% CI). Az egyes JAK-gátlók esetében az IR definíciói eltérhettek egymástól. A tofacitinib és az upadacitinib esetében az adatokat az adott betegnél bekövetkező első esemény időpontjában cenzorálták. A baricitinib esetében a hivatkozott poszterben a 100 betegévre vetített IR kiszámításának pontos módszerét nem közölték. A filgotinib esetében a hivatkozott poszter szerint az IR kiszámításánál nem alkalmaztak cenzorálást							
** Az IR-eket nem közölték, a 100 betegévre vetített eseményráta (ER) a két dózis esetében sorrendben 15,0 (13,6–16,6), illetve 21,3 (18,9–23,9) volt							
*** Az IR-eket nem közölték, a 100 betegévre vetített ER mindkét dózis esetében 0,1 volt							
**** A tuberculosist beleszámolták az oportunistá fertőzésekbe							
Rövidítések: ATE: artériás thromboembolia; GI: gastrointestinalis; ER: eseményráta; IR: incidenciaráta; MACE: major cardiovascularis esemény; MVT: mélyvénás thrombosis; NA: nincs incidenciaráta adat; NMSC: nem melanoma bőrrák; PE: pulmonalis embolia; VTE: vénás thromboembolia							

ezek az értékek 0,5, illetve 1,0 voltak (1. táblázat) [24]. A leggyakoribb halálok a pneumonia volt [24].

A filgotinib a DARWIN 1 és 2 vizsgálatban összesen 24 esetben okozott SAE-t. Összesen egy haláleset volt [32]. Genovese és mtsai [22] integrált elemzésében a SAE IR-je a napi 100 mg, illetve 200 mg dózis mellett sorrendben 7,7 és 6,5 volt. A halálos komplikációk IR-je mindkét napi dózis esetén 0,4 volt [22]. Összehasonlításként, a direkt komparátoros vizsgálatokban a súlyos és halálos mellékhatások aránya statisztikailag nem különbözött az adalimumabtól, MTX-től és a placebotól [22–24].

Infekciók

Súlyos fertőzések

Több ezer tofacitinibbel kezelt beteg adatainak korábbi meta-analízise alapján a súlyos fertőzések gyakorisága 4,5% volt és az IR 2,7 volt, ami lényegében megegyezik a biológikumokkal kezelt betegekben tapasztalttal [26, 33, 34]. A legújabb integrált elemzésben a súlyos fertőzések IR-je a két tofacitinibdózis mellett 2,3–2,8 volt (1. táblázat) [21]. Strand és mtsai [34] összevetették a tofacitinib és számos bio-

logikum klinikai vizsgálataiban a súlyos fertőzések gyakoriságát. Amíg a tofacitinib esetében az IR 3,0 volt, addig ugyanez abatacept, rituximab, tocilizumab és TNF-gátlók mellett sorrendben 3,0, 3,7, 5,5, illetve 4,9 volt [34]. Tofacitinib mellett a leggyakoribb súlyos fertőzések pneumonia, herpes zoster, húgyúti infekciók és cellulitis voltak [26]. A súlyos fertőzések gyakorisága nem emelkedett a hosszabb kezelési időtartammal [26]. Ezzel szemben a kiindulási KS-dózis, magasabb életkor, krónikus obstruktív tüdőbetegség (COPD), rosszabb funkcionális kapacitás (HAQ-DI), obesitas, lymphopenia, diabetes, időközi dóziszváltoztatás szignifikáns összefüggést mutatott a tofacitinib mellett jelentkező későbbi súlyos infekciók rizikójával [26]. A súlyos fertőzések ugyancsak gyakrabban jelentek akkor, ha a tofacitinibet későbbi fázisban (3. vonal vs. 2. vonal) alkalmazták [26]. A már említett A3921133 biztonságossági vizsgálat 2019-ben közzétett előzetes eredményei szerint a halálos és a nem halálos kimenetelű súlyos infekciók IR-je (95% CI) a napi 2×5 mg dózis esetén sorrendben 0,18 (0,07–0,39) és 3,35 (2,78–4,01), a 2×10 mg adag esetében 0,22 (0,09–0,46) és 3,51 (2,93–4,16), míg TNF-gátló (adalimumab, etanercept) kezelésnél 0,06 (0,01–0,22) és 2,79 (2,28–3,39) volt. A halálos kimenetelű fertőzések száma mindhárom csoportban alacsony volt; a TNF-gátlókkal összehasonlítva az IR-ek aránya (IRR; 95% CI) 3,70 (0,71–36,5) volt a 2×10 mg és 3,00 (0,54–30,4) a 2×5 mg dózis esetében. Az eredmények nem voltak szignifikánsak [16].

Ami a baricitinibet illeti, Smolen és mtsai [28] tanulmányában a súlyos infekciók IR-je 2,9 volt. A leggyakoribb súlyos fertőzések a pneumonia (IR: 0,5), herpes zoster (IR: 0,4), húgyúti infekció (IR: 0,3) és cellulitis (IR: 0,1) voltak. Az egyidejű KS-szedés megnövelte a súlyos fertőzések esélyét [28, 35]. Harigai és mtsai [36] japán elemzésében az IR 3,6, míg Genovese és mtsai [23] legújabb elemzésében az IR 2,7 volt (1. táblázat).

Upadacitinib mellett a súlyos infekciók IR-je a napi 15 mg, illetve 30 mg mellett sorrendben 3,1, illetve 5,1 voltak (1. táblázat). Itt is a pneumonia, húgyúti fertőzés, herpes zoster és cellulitis volt a leggyakoribb. A súlyos infekciók IR-je hasonló volt az upadacitinib 15 mg és az adalimumab csoportban, mindkettő számszerűleg magasabb volt, mint az MTX csoportban, upadacitinib 30 mg kezelés mellett magasabb volt, mint a 15 mg esetében. A súlyos fertőzések kockázatát upadacitinib 30 mg kezelés mellett szignifikánsan magasabbnak találták, mint a placebo és az adalimumab esetében, a HR (95% CI) sorrendben 3,24 (1,24–8,47) és 1,93 (1,02–3,64) volt. Az upadacitinib 15 mg esetében nem találtak megnövekedett kockázatot. Hangsúlyozni kell, hogy a 30 mg nem, csak a 15 mg engedélyezett az RA kezelésére [18, 24].

A filgotinib integrált elemzésében a súlyos fertőzések IR-je a 100 mg, illetve 200 mg dózis esetében sorrendben 3,3, illetve 1,7 volt (1. táblázat) [22]. Összehasonlító vizsgálatokban a súlyos fertőzések aránya statisztikailag nem különbözött az adalimumabtól, MTX-től és a placebotól [19, 22–24].

Herpes zoster

A herpes zoster gyakorisága tofacitinibkezelés mellett magasabb (IR: 3,9) volt, mint a biológikumok mellett [26, 37, 38]. Cohen és mtsai 2017-es feldolgozásában a napi 2×5 mg és 2×10 mg dózis tekintetében átfedés volt a nem súlyos és súlyos, először jelentkező herpes zoster gyakorisága között [26]. A legtöbb esetben (92%) a kórkép egy dermatomában jelentkezett. A disszeminált forma IR-je 0,3 volt. A herpes zoster előfordulása Ázsiában sokkal gyakoribb volt (IR: 5,9), mint más földrajzi régiókban. A herpes zoster kialakulásának gyakorisága összefüggést mutatott a kiindulási KS-szedéssel, az életkorral, földrajzi elhelyezkedéssel, dohányzással és az időközi dóziszváltoztatással [26]. Winthrop és mtsai [37] céltzoltan tekintették át a herpes zosterre vonatkozó adatokat a fázis II-III program és a kiterjesztéses vizsgálatok alapján. A vizsgált 4789 betegből 239 esetben zajlott herpes zoster. Mindössze egyetlen eset volt disszeminált. A herpes zoster miatt 24 beteg (10%) hagyta abba a tofacitinibet és 16 beteg (7%) került kórházba és/vagy igényelt parenteralis antivirális kezelést. Összességében az IR 4,4 volt. Ezen belül sokkal gyakoribb volt Ázsiában (IR: 7,7). A zoster előfordulása azonos volt a napi 2×5 mg, illetve a 2×10 mg dózis mellett, és a magasabb életkorral függött össze. Kontrollként, a fázis III programban a placebót kapók között a herpes zoster IR-je 1,5 volt [37]. Winthrop és mtsai 2017-ben újabb elemzést végeztek 6192 betegen [39]. Összesen 636 herpes zoster esetet azonosítottak, ennek 94%-a egy dermatomában jelentkezett. A zoster IR-je 4,0, Ázsiában 6,1 volt. A kockázat a földrajzi régió kivül összefüggést mutatott a magasabb életkorral, a KS-használattal és a dohányzással [39]. Cohen és mtsai [21] legújabb elemzésében a két dózis esetében a herpes zoster IR 3,5–3,7 volt (1. táblázat).

A baricitinibre rátérve, Smolen és mtsai korábbi vizsgálatában az IR 3,2 volt [28]. Mindegyik eset bőrre lokalizált volt. A herpes zoster gyakrabban jelentkezett napi 4 mg esetén a 2 mg-hoz viszonyítva. Összesen 9%-ban multidermatomás herpes zoster alakult ki [28]. Harigai és mtsai Japánban végzett elemzésében az IR 6,5 volt, szintén igazolva, hogy ez a mellékhatás Ázsiában gyakrabban alakul ki [36]. Genovese és mtsai friss adatfeldolgozásában az IR 3,0-nak bizonyult (1. táblázat) [23].

Az upadacitinib integrált elemzése során a herpes zoster gyakorisága (IR) a napi 15 mg, illetve 30 mg mellett 3,5, illetve 6,2 volt (1. táblázat) [24]. A filgotinib kapcsán az integrált elemzésben a herpes zoster IR a 100 mg, illetve 200 mg dózis mellett sorrendben 1,1, illetve 1,7 volt (1. táblázat) [22]. Összehasonlító vizsgálatokban a herpes zoster rizikója mind a négy JAK-gátló esetén magasabb volt, mint adalimumab, MTX vagy placebo esetében, különösen a magasabb JAKinib-dózisoknál [22–24].

Opportunista fertőzések

Az opportunista fertőzések tekintetében a négy JAK-gátló nehezen vethető össze, mert a tbc, disszeminált herpes zoster és candidiasis tekintetében jelentős eltérések vannak a különböző vizsgálatok között. Valahol ezeket is belevették az analízisbe, máshol nem [21–24]. Ezért az opportunista fertőzések nem szerepelnek az 1. táblázatban.

Opportunista fertőzések (tbc nélkül) tofacitinib mellett, Cohen és mtsai korábbi elemzésében, 6194 betegből 61-ben jelentkeztek [26]. Közülük 31 súlyos eset volt. A rizikó hasonló volt a tofacitinib két dózisa esetén és nem nőtt a hosszabb gyógyszer-expozícióval. Ezen fertőzések rizikója összefüggést mutatott a kiindulási életkorral, földrajzi régióval és a gyógyszeradag időközi módosításával [26]. Winthrop és mtsai összegzése alapján a tofacitinib mellett jelentkező, nem tbc jellegű opportunista fertőzések IR-je 0,25 [6, 33]. E fertőzések között, csökkenő gyakorisággal, nyelőcső-candidiasis, *P. jirovecii* pneumonia, CMV-fertőzés, non-tbc mycobacterium, Cryptococcus-, Toxoplasma-fertőzések szerepeltek [6, 33]. Cohen és mtsai [21] legújabb elemzésében e fertőzések IR-je 0,3-0,4 volt (1. táblázat).

A baricitinib mellett a legújabb elemzésben az opportunista fertőzések (tbc nélkül) IR-je 0,4 volt (1. táblázat) [23].

Az upadacitinib esetében a SELECT-NEXT és SELECT-BEYOND vizsgálatokban összesen 7 opportunista fertőzést jelentettek [29–31]. Cohen és mtsai új tanulmányában a napi 15 mg, illetve 30 mg adag mellett az opportunista fertőzések IR-je sorrendben 0,6, illetve 1,3 volt (1. táblázat) [24].

A filgotinib integrált elemzésében az opportunista fertőzések (beleértve a tbc-t is) IR-je a 100 mg, illetve 200 mg dózis esetén 0,3, illetve 0,1 volt (1. táblázat) [22]. Összehasonlító vizsgálatokban az opportunista fertőzések rizikója a négy JAKinib esetén statisztikailag nem volt magasabb, mint adalimumab, MTX vagy placebo esetében [22–24].

Tuberculosis

A tbc rizikója tofacitinib mellett alacsonyabb lehet, mint TNF-gátlók esetében [33, 40, 41]. Cohen és mtsai [26] korábbi vizsgálatában csaknem 6200 betegből 36 aktív tbc-s eset (17 pulmonalis és 19 extrapulmonalis) jelentkezett. A tbc rizikója hasonló volt 2×5 mg és 2×10 mg napi dózis esetén, és gyakoribb volt a földrajzilag endémiás területeken [26]. A fázis I-II-III klinikai vizsgálatokban (2016 előtt) kiinduláskor 301 betegnél igazoltak latens tbc-t. Legalább egy hónapos isonicidadás után a betegek beválaszthatók voltak a vizsgálatokba, és egyetlen betegnél sem alakult ki később aktív tbc [26]. A legújabb integrált elemzésben a tbc IR-je a két dózisonál 0,1–0,2 volt (1. táblázat) [21]. Pozitív tbc-szűrés, latens tbc esetén tehát isonicid adása mellett a tofacitinibterápia biztonságosan alkalmazható [21, 33, 40, 41].

A baricitinib vonatkozásában, Smolen és mtsai korábbi tanulmányában 3492 betegből 10-ben alakult ki tbc (IR: 0,15)

[28]. Minden tbc-s eset endémiás területen történt, nem volt egyetlen eset sem Európában, Japánban és Észak-Amerikában [6, 28]. Harigai és mtsai 514 japán beteget tartalmazó kohorszában nem alakult ki tbc [36]. Genovese és mtsai friss tanulmányában a tbc IR 0,15 volt (1. táblázat) [23].

Upadacitinib mellett a SELECT-NEXT és SELECT-BEYOND vizsgálatokban nem volt tbc-s eset [29–31]. A legújabb adat-elemzésben a 15 mg és 30 mg dózisok mellett előforduló aktív és latens tbc IR-jét összevonva tették közzé: 2,2, illetve 1,5. Ezen belül az aktív tbc ER-je 0,1, illetve 0,1 (1. táblázat) [24].

A filgotinib vonatkozásában a friss integrált analízisben a tbc-t az opportunista fertőzésekkel együtt elemezték (lásd előbb; 1. táblázat) [22]. Mindenesetre a DARWIN vizsgálatokban nem észleltek tbc-esetet [32].

Az összehasonlító vizsgálatokban a tbc rizikója a négy JAK gátló esetén nem különbözött attól, amit adalimumab, MTX vagy placebo esetében észleltek [22–24].

Vakcináció

A JAKinibek kapcsán is felmerül, hogy alkalmazásuk mellett mennyire hatékonyak a védőoltások. A tofacitinib kapcsán Winthrop és mtsai [42] a pneumococcus- (PPSV-23) és influenzaoltások hatékonyságát vizsgálták. Két vizsgálatot (A és B) végeztek. Az A vizsgálatban tofacitinibnaiv betegeket randomizáltak, akik 2×10 mg napi tofacitinibet vagy placebót kaptak, és 4 hét múlva oltották őket. A B vizsgálatban már eleve napi 2×10 mg tofacitinibet kapó betegek vagy folytatták, vagy 2 hétre megszakították a JAK-gátlást, és egy hét múlva történt a vakcináció. A betegek kaphattak MTX-et is. A titereteket mindkét vizsgálatban 35 nappal a vakcináció után mérték. A 200 beteget tartalmazó A vizsgálatban kevesebb tofacitinibet kapó betegben alakult ki megfelelő pneumococcus elleni válasz, mint a placebo csoportban. Az influenzaoltás mindkét csoportban egyformán sikeres volt. A 183 beteget tartalmazó B kohorszban mind a pneumococcus-, mind az influenzavakcina hasonlóan teljesített a két csoportban. Ezek alapján, ha új betegeket terveznek oltani, a pneumococcus-oltást a tofacitinib megkezdése előtt szükséges végezni [42].

Winthrop és mtsai [43] a baricitinibbel is végeztek vakcinációs vizsgálatot. Az RA-BEYOND vizsgálat kiterjesztésében a 13-valens pneumococcus- (PCV-13) és tetanus- (TTV) vakcinákat próbálták ki. Az ellenanyagokat 5 hét után mérték. Összesen 106 beteget vizsgáltak, többségük baricitinib + MTX kombinációt kapott. Végeredményben a betegek 68%-a adott kielégítő választ PCV-13-ra, míg a TTV-re a betegek 74%-a legalább kétszeres, 43%-a pedig legalább négyszeres titeremelkedéssel reagált [43].

Upadacitinib és filgotinib esetében még nem közöltek hasonló vakcinációs vizsgálatot.

Gastrointestinalis mellékhatások

Tofacitinibkezelés mellett viszonylag gyakrabban észleltek gastrointestinalis (GI) panaszokat [6]. Cohen és mtsai korábbi áttekintésében 6194 betegből 22-ben alakult ki GI perforáció (IR: 0,11) [26]. A 2 × 5 mg, illetve 2 × 10 mg dózis mellett az IR 0,07, illetve 0,14 volt. A perforáció helye leggyakrabban, az anorectum kivételével, a vastagbél volt. Mindegyik beteg kapott nem szteroid gyulladásgátlót (NSAID) vagy KS-t, tíz beteg mindkettőt. Összesen 13 betegnek korábban diverticulitise, kettőnek gyomorfekélye volt [26]. Cohen és mtsai legújabb elemzésében a két tofacitinibdózis mellett a GI perforáció IR-je 0,1-0,2 volt (1. táblázat) [21].

A baricitinib esetében Smolen és mtsai korábbi vizsgálatában 3492 betegből három esetben fordult elő GI perforáció (IR: 0,05) [28]. Mindegyik beteg szedett MTX-et és NSAID-ot, és kettő KS-t is [28]. Harigai és mtsai 514 japán, baricitinibet kapó betegkohorszában két GI perforáció történt (IR: 0,1) [36]. Genovese és mtsai friss tanulmánya szerint a baricitinibbel eddig klinikai vizsgálatokban kezelt teljes RA-s populációban 6 GI perforáció eset fordult elő (IR <0,1) [23].

Az upadacitinibbel végzett SELECT-BEYOND vizsgálatban történt egy GI perforáció [31]. A legújabb adatelemzés során az IR értéket a 15 mg, illetve 30 mg dózis mellett 0,2-nek, illetve 0,3-nak találták [24]. Egyelőre nem jelentettek GI perforációt filgotinib mellett [6, 22, 32]. Összehasonlító vizsgálatokban a GI perforáció rizikója a négy JAKinib esetén statisztikailag nem volt magasabb, mint adalimumab, MTX vagy placebo alkalmazásakor [22-24].

Vénás és artériás thromboemboliás szövődmények

Definíció szerint a vénás thromboembolia (VTE) elemei a mélyvénás thrombosis (MVT) és pulmonalis embolisatio (PE). Az artériás thromboembolia (ATE) a major CV eseményeket (MACE) jelenti, mely magában foglalja a CV halálózást (myocardialis infarctus, hirtelen szívhalál, stroke, szívelégtelenség, vérzés, CV beavatkozások), a nem fatális infarctust és stroke-ot. [44-46]. RA-ban és más gyulladásos reumatológiai kórképekben megnő a CV rizikó (ATE/MACE), valamint a VTE kockázata is [44, 46-48]. A szisztémás gyulladás önmagában is prothromboticus állapotot jelent [45, 46] és akcelerált atherosclerost okoz [44, 47]. Az átlagpopulációban a thromboemboliás rizikó 1-4 eset/1000 betegév (IR: 0,1-0,4), RA-ban 3-7 eset/1000 betegév (IR: 0,3-0,7) lehet. A csDMARD és biológiai szerek ezt a rizikót alig befolyásolják, mellettük a rizikó 4-8 eset/1000 betegév (IR: 0,4-0,8). A JAK-gátlók mellett összességében a VTE és ATE események ritkák [45].

Mélyvénás thrombosis és pulmonalis embolia

Desai és mtsai [49] 2019-ben biztosítói (Truven és Medicare) adatbázisokban összevetették a tofacitinib és a TNF-gátlók mellett jelentkező VTE-rizikót. A betegek korábban nem kaptak célzott terápiát. Két adatbázisból több mint 50 ezer RA-s beteg adatait elemezték. A betegek csaknem 6%-a kezdett tofacitinibterápiát. A két biztosító esetében a tofacitinib mellett jelentkező VTE IR-je 0,6, illetve 1,1 volt. Ugyanez a TNF-gátlók esetében 0,3, illetve 0,9 volt. Az illesztett rizikó (HR) alapján a tofacitinib VTE-rizikója az anti-TNF szerekekkel szemben 1,33 (95% CI: 0,78-2,24), azaz numerikusan magasabb volt, de statisztikailag nem szignifikáns mértékben [49]. Spontán posztmarketing jelentések alapján 18 pulmonalis thrombosis esetet közöltek tofacitinib mellett [45, 50]. Cohen és mtsai legújabb integrált elemzésében 2 × 5 mg, illetve 2 × 10 mg tofacitinib mellett a VTE IR-je 0,2, illetve 0,3 volt, azaz nem volt magasabb, mint az átlagpopulációban vagy az RA-s betegekben általában (1. táblázat) [21].

Ami a baricitinibet illeti, Smolen és mtsai korábbi tanulmányában mintegy 3500 beteg közül 31-ben alakult ki mélyvénás thrombosis (DVT) és/vagy pulmonalis embolia (PE) (IR: 0,5) [28]. A VTE-események összefüggtek a magasabb életkorral, obesitással, a korábbi VTE-s anamnézissel, COPD-vel, varicositással és a szelektív COX-2-gátlók szedésével [28, 35]. Taylor és mtsai ugyanezen a 3492 betegen végzett elemzése alapján VTE a 997, napi 4 mg baricitinibbel a placebo-kontrollált időszakban kezelt beteg közül 6-ban jelentkezett, míg a placebo kar 1070 betege közül egyben sem [51]. A 6 VTE-esemény közül 2 súlyos volt. Mind a 6 betegnek volt rizikótényezője. A DVT/PE IR-je hasonló volt a napi 4 mg-ot (0,6), illetve 2 mg-ot szedőkben (0,5). Az idő előrehaladtával a VTE IR-je stabil, 0,5 körüli maradt végig [51]. Harigai és mtsai vizsgálatában a VTE IR-je 0,5 volt [36]. Scott és mtsai számításai szerint napi 4 mg baricitinib mellett a VTE rizikója 5 eset/1000 betegév (IR: 0,5) lehet [45]. Mindehhez hasonlóan, Genovese és mtsai legújabb integrált elemzésében is 0,5 volt a VTE IR-je (1. táblázat).

A tofacitinib és a baricitinib közvetett összehasonlítása során a tofacitinib MVT-IR-je a különböző kohorszokban 0-0,1 volt. A tofacitinib esetében a PE IR-je mind a napi 2 × 5 mg, mind a 2 × 10 mg dózisban 0-0,2 volt. A baricitinib esetében az MVT/PE IR értéke 0,5 volt [15].

Az upadacitinib esetében a 3834 RA-s beteget magában foglaló III. fázisú program adatainak integrált elemzése során a VTE hasonló gyakorisággal fordult elő az upadacitinib, az adalimumab és a placebo esetében. A kiterjesztett vizsgálati adatokat is feldolgozó integrált elemzés szerint a VTE aránya hasonló volt a napi 15 mg (IR: 0,6) vagy 30 mg upadacitinib (IR: 0,3), az adalimumab (IR: 1,1), az MTX monoterápia (IR: 0,5) és a placebo csoportokban (IR: 0,4) (1. táblázat) [24].

A filgotinib II. és III. fázisú vizsgálataiban a VTE tekintetében az IR sorrendben 0,1, 0,2, 0,3, 0,6, illetve 0,7 volt a napi 100 mg és 200 mg filgotinib, valamint az adalimumab,

a methotrexat és a placebo csoportokban (1. táblázat) [22].

A fenti eredmények klinikai vizsgálatokból és vegyes regiszteradatokból származtak. Egyetlen vizsgálat történt eleve magas ATE/VTE rizikójú betegekben. Ebbe a tofacitinibbel végzett A3921133 vizsgálatba, melynek kiértékelése még nem zárult le, több mint 4000, legalább 50 éves életkorú RA-s beteget választottak be, akiknek legalább egy ATE/VTE rizikófaktora volt a bevételekor. A betegek napi 2×5 mg vagy 2×10 mg tofacitinibet vagy kéthetente 40 mg adalimumabot sc. vagy heti 50 mg etanerceptet sc. kaptak. A betegeket legalább 3 évig követik. A 2019-ben nyilvánosságra hozott előzetes eredmények alapján a 2×10 mg tofacitinib csoportban a PE-rizikó szignifikáns emelkedését észlelték (HR: 5,96 [95% CI: 1,75–20,33]). A 2×5 mg standard dózist szedőkben is számszerű, de nem szignifikáns emelkedésről számoltak be (HR: 2,99 [95% CI: 0,81–11,06]). Az MVT rizikója mindkét dózis esetében numerikusan emelkedett, de ez nem volt szignifikáns. Az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) a VTE kockázatának dóziszfüggő növekedését fogalmazta meg. Hangsúlyozni kell, hogy a rizikófaktorok leginkább azokban a napi 2×10 mg tofacitinibet szedő betegekben észlelték, akik MVT/PE rizikófaktorral rendelkeztek [16]. Hazánkban a 2×10 mg dózis nem engedélyezett az RA kezelésére. A másik három JAK-gátlóval nem történt követéses vizsgálat magas ATE/VTE rizikójú betegekben.

A fenti vizsgálat előzetes eredményeinek ismeretében a közelmúltban áttekintették és ATE/VTE rizikó szempontjából újra elemezték a tofacitinibbel végzett összes arthritises vizsgálatot (az A3921133 tanulmány kivételével), valamint több regiszter-adatbázist (US Corrona, MarketScan, FAERS). Összesen 12 410 tofacitinibbel kezelt beteg adatait elemezték. Minden beteg adatait értékelve általánosságban elmondható, hogy a VTE (MVT és PE) és az ATE rizikója nem volt emelkedett RA-ban. A rizikó hasonló volt a 2×5 mg és 2×10 mg dózisok mellett. Azokban, akik a kiinduláskor ATE/VTE rizikófaktorokkal rendelkeztek, a rizikó magasabb volt [53]. A teljes klinikai program újraelemzésének eredményei tehát nagyban átfedtek az A3921133 vizsgálatban észleltekkal [42].

A VTE-rizikóval kapcsolatos megállapítások az EULAR legújabb terápiás ajánlásába is bekerültek. Az ajánlás kiemeli, hogy VTE mindegyik JAK-gátló mellett előfordulhat [3]. A gyakorlat számára az a következtetés vonható le, hogy a JAK-inhibitorokat óvatosan kell alkalmazni olyan betegek esetén, akiknél magas a thromboemboliás események kockázata.

Cardiovascularis eltérések (ATE)

A JAK-inhibitorokkal nem végeztek kemény végpontú vizsgálatokat az ATE/MACE kockázatának felmérésére. A tofacitinib esetében a klinikai vizsgálatok adatainak áttekintése során nem találtak a CV rizikó fokozódására utaló jelet [26, 54–57]. Charles-Schoeman és mtsai [58] 4271 III. fázisú vizsgálatokban szereplő és 4827 kiterjesztéses vizsgálatokba kerülő beteget elemezték. MACE 23 esetben történt (IR: 0,6) a

III. fázisú és 32 esetben (IR: 0,4) a kiterjesztéses vizsgálatokban. Ezek az értékek a placebohoz hasonlóak voltak [58]. A közelmúltban publikálták annak a nyílt, kiterjesztett vizsgálatnak (ORAL Sequel) az eredményeit, amelyben a napi 2×5 mg vagy 2×10 mg tofacitinibbel kezelt betegeket akár 9,5 éven át követték. Összesen 4481 beteg, 16 291 betegév adatait feldolgozva a MACE-IR 0,4, ezen belül a CV mortalitásé 0,1 volt [59]. Cohen és mtsai [21] legfrissebb integrált adatelemzésében a tofacitinib két dózisa mellett a MACE-IR 0,4 volt (1. táblázat).

A baricitinib esetében, Smolen és mtsai tanulmányában a 3492 beteg közül 31-ben alakult ki MACE (IR: 0,5) [28]. Taylor és mtsai [51] ugyanezen a 3492 betegen végzett elemzése alapján az ATE IR-je 0,5 volt mind napi 4 mg baricitinib, mind placebo esetén. Genovese és mtsai [23] új elemzésében a MACE-IR a baricitinibbel kezelt teljes kohorszban 0,5 volt (1. táblázat), ami megegyezik a korábbi eredményekkel [28, 51].

Az upadacitinib III. fázisú SELECT programjában részt vevő 3834 beteg adatainak legújabb elemzése során a MACE aránya hasonló volt a napi 15 mg (IR: 0,6) és a napi 30 mg upadacitinib (IR: 1,0), illetve az adalimumab (IR: 0,4), az MTX (IR: 0,5) és a placebo csoportokban (IR: 1,2) (1. táblázat) [24].

A filgotinib integrált analízise szerint a MACE tekintetében az IR sorrendben 0,6, 0,3, 0,3, 0,6 és 1,0 volt a napi 100 mg és 200 mg filgotinib, valamint az adalimumab, az MTX és a placebo csoportokban (1. táblázat) [22].

A közelmúltban végezték el az összes JAK-gátló szisztematikus áttekintését és metaanalízisét 26 randomizált klinikai vizsgálat alapján. A 11 799 beteg adatait áttekintve a MACE általános kockázata nem növekedett (HR: 0,80 [95% CI: 0,36–1,75]) [60]. Az EULAR CV ajánlásában kiemelt az alapbetegség remisszióba hozása és a szisztémás gyulladás visszaszorítása, mely a JAK-gátlókra is vonatkozik [44].

Malignus betegségek

Hosszabb távú, több évtizedes megfigyelések szükségesek a JAK-gátló kezelés és a malignus betegségek kapcsolatának megítélésére [61]. Cohen és mtsai [26] csaknem 6200 tofacitinibbel kezelt betegen végzett elemzésében 173 malignus betegség alakult ki (kivéve a nem melanoma bőrrákot, NMSC). Emellett 118 NMSC eset jelentkezett. A rizikó nem különbözött a 2×5 mg és 2×10 mg napi dózis mellett. A malignus betegségek kockázata nem nőtt hosszabb expozíció esetén [26]. Curtis és mtsai metaanalízisükben hat II. fázisú, hat III. fázisú vizsgálatba és két hosszú távú kiterjesztéses vizsgálatba bevont, összesen 5671 beteg adatait elemezték [61]. Összesen 107 malignus betegséget igazoltak. A leggyakoribb a hörgőrák (összesen 24 eset), emlőrák (19 eset) és lymphoma (10 eset) voltak. A hosszabb tofacitinib expozíció idővel azonban a rizikó nem nőtt, stabil maradt. A standard incidenciával tofacitinibben kezelt betegekben hasonló volt, mint általában a közepes-súlyos RA-s populációban. A lymphoproliferatív betegségek tofacitinib mellett észlelt átlagos inciden-

ciája megfelelt a biológiai terápiák esetében tapasztalt értékeknek. Az ösztromortalitás sem tért el a biológiai terápiánál tapasztalt értékektől [61]. Sivaraman és Cohen 2017-ben összevetették a tofacitinibvel kapcsolatos, a III. fázisú program során nyert adatokat a biologikumokéval [62]. A tofacitinib esetében az összes, valamint a 2×5 mg és a 2×10 mg napi dózis kapcsán észlelt IR sorrendben 0,9, 0,6 és 0,9 volt. Indirekt összevetésekben hasonló IR igazolódott az etanercept, infliximab, abatacept és tocilizumab esetében is, amelyeknél, különböző vizsgálatokban, az IR 0,3–1,2 között volt [62]. Maneiro és mtsai [63] szisztematikus áttekintésükben és metaanalízisükben a tofacitinib mellett jelentkező tumорок előfordulását vetették össze a biologikumok mellett tapasztaltakkal. Röviden, a tofacitinib mindkét dózisát az őt TNF-gátlóval, abatacepttel, rituximabbal és tocilizumabbal összevetve az összes rosszindulatú betegség, szolid tumорок, a hematológiai malignus betegségek és a bőrrákok tekintetében sem volt sehol szignifikáns különbség. Sem a tofacitinib, sem a biologikumok nem fokozták a daganatképződést [63]. Cohen és mtsai 9,5 éves elemzésében a 2×5 mg, illetve 2×10 mg dózisok mellett a nem NMSC malignus betegségek IR-je mindkét dózisonál 0,8, az NMSC IR-je sorrendben 0,4 és 0,6 volt (1. táblázat) [21].

A baricitinib vonatkozásában Smolen és mtsai tanulmányában 3492 beteg közül 52-ben alakult ki nem NMSC malignus betegség, 24-ben NMSC, 6-ban lymphoma, összesen tehát 82 tumor [28]. Az egyesített IR 0,8 volt. Az egyik elemzés szerint tendenciájában a napi 4 mg esetében magasabb volt a daganat gyakorisága [28]. Van Vollenhoven és mtsai a RA-BUILD és RA-BEAM adatai alapján azt vizsgálták, hogy a baricitinib melletti csDMARD- vagy KS-kezelés befolyásolja-e a biztonságosságot [27]. A 12 hetes adatok szerint 714 baricitinibvel kezelt betegből egy baricitinib + MTX és egy baricitinib + KS kombinációt kapó betegben alakult ki malignus betegség. Egy placebo + MTX kezelésben részesülő betegben is tumor fejlődött ki [27]. Harigai és mtsai vizsgálatában 514 baricitinibvel kezelt japán beteg közül 10-ben alakult ki malignus elváltozás (IR: 1,1) [36]. Genovese és mtsai integrált elemzésében a nem NMSC malignus betegségek, illetve NMSC IR-je sorrendben 0,9 és 0,3 volt (1. táblázat) [23].

Harigai és mtsai [64] 2019-ben összehasonlították a tofacitinibet és a baricitinibet a malignus betegségek kialakulásának kockázata szempontjából. A nem NMSC malignus elváltozások, az NMSC-k és a lymphomák esetében az IR tofacitinib esetén sorrendben 0,9, 0,6 és 0,1, baricitinib esetén sorrendben 0,8, 0,4 és 0,1 voltak. Nem volt tehát különbség a két JAKinib között [64].

Az upadacitinib kapcsán a SELECT-BEYOND vizsgálatban az első 12 hétben 329 betegből 3-ban lépett fel malignus elváltozás, kettő a magasabb (30 mg-os) dózis alkalmazása mellett. A 12–24. hét között 451 betegből további egy esetet regisztráltak a 15 mg-os csoportban [31]. A SELECT-NEXT tanulmányban 440 upadacitinibvel kezelt beteg közül egy NMSC és egy malignus lymphoproliferatív esetet közöltek [30]. A

placebo csoportban egyik vizsgálatban sem volt malignus betegség [30, 31]. Az új integrált adatelemzés során a napi 15 mg, illetve 30 mg dózis mellett a nem NMSC malignus betegségek IR-je 0,8, illetve 1,2, míg az NMSC-k IR-je 0,3, illetve 0,8 volt (1. táblázat) [24].

A filgotinib integrált analizisében a 100 mg, illetve 200 mg dózis mellett a nem NMSC malignus elváltozások IR-je mindkét esetben 0,5, az NMSC-k IR-je mindkét esetben 0,2 volt (1. táblázat) [22].

Összehasonlító vizsgálatokban a nem NMSC malignus betegségek és az NMSC-k rizikója a négy JAKinib esetén statisztikailag nem volt magasabb, mint adalimumab, MTX vagy placebo alkalmazásakor [22–24].

Laboratóriumi eltérések

Lipidek

Ismeretes, hogy a JAK-gátlók egyik leggyakoribb „mellékhatása” a vérzsírok, ezen belül az összekoleszterin (TC), LDL-C, HDL-C és trigliceridek (TG) dóziszfüggő emelkedése [57, 65]. Ugyanez figyelhető meg IL-6-gátlás (tocilizumab) mellett is [57, 65]. E tekintetben utalnunk kell az arthritisekre jellemző „lipidparadoxonra” [66, 67]. Ennek értelmében a szisztémás gyulladás (CRP) és a lipidszintek inverz korrelációt mutatnak. Aktív RA-ban a lipidszintek alacsonyok, kezelés mellett azonban a gyulladás mérséklésével párhuzamosan emelkednek. Ezért a lipidemelkedés lényegében a terápia hatékonyságát jelzi, és a CV rizikó szempontjából fontos atherogen indexek (TC/HDL-C, illetve LDL-C/HDL-C) összességében nem változnak [66–69].

Souto és mtsai [57] metaanalízise, valamint Robertson és mtsai [56] áttekintése alapján a tofacitinib mellett szignifikánsan kifejezettebb HDL-C- (11–14%) és LDL-C-emelkedés (19–21%) volt, mint TNF-gátlók adása esetén. Ezt az adalimumabbal történő direkt összehasonlítás is igazolta [56]. Mivel mind a HDL-C, mind az LDL-C emelkedik, hányadosuk, az atherogen index nem [56, 57]. Charles-Schuman és mtsai [69] igazolták, hogy amíg aktív RA-ban a fokozott koleszterinészterkatabolizmus miatt csökkennek a lipidszintek, addig a tofacitinib visszafordítja ezt a katabolizmust és a koleszterinszint emelkedik. Ugyancsak kedvező, hogy tofacitinib mellett javul a károsodott antiatherogen HDL-funkció és a HDL-frakciók összetétele [65, 69]. Mindenesetre, ha a tofacitinibkezelés mellett tartós lipidemelkedés alakulna ki, napi 10 mg atorvastatin adása hatékonyan csökkentette a tofacitinib mellett kialakult emelkedett TC-, LDL-C- és TG-szintet [70]. Cohen és mtsai új adatelemzésében az LDL-C- és HDL-C-szintek összességében stabilak maradtak és az atherogen index sem változott. [21]

A baricitinib esetében Smolen és mtsai csaknem 3500 betegben végzett vizsgálatában az LDL-C és HDL-C szignifikáns emelkedését tapasztalták mindkét dózis kapcsán [28]. Az

LDL-C baricitinib esetében 29–42%-ban, a placebo karon 13–16%-ban emelkedett 130 mg/dl fölé. A HDL-C hasonlóan 25–33%-ban, illetve 8–9%-ban emelkedett 60 mg/dl fölé. Az atherogen index nem változott. A lipidszintek általában az első 12 hétben emelkedtek, majd stabilizálódtak. Kremer és mtsai [71], valamint Taylor és mtsai [72] is elemezték a baricitinib lipidekre gyakorolt hatását. Ebben a tanulmányban is észlelték az LDL-C és HDL-C emelkedését főleg napi 4 mg dózisban, miközben az LDL-C/HDL-C hányados nem változott. Ami az LDL összetételét illeti, a leginkább atherogen kicsi és nagyon kicsi LDL-részecskék száma csökkent. Sztatinek adásával csökkenteni lehetett az LDL-C- és az összcholeszterinszintet [35, 71, 72].

Hasonló lipidváltozásokat leírtak az upadacitinib esetében is [29–31]. A DARWIN 1 és 2 vizsgálatokban a filgotinib mellett szintén észlelték az LDL-C és HDL-C emelkedését, és az LDL-C/HDL-C arány inkább csökkent [32]. Az EULAR CV ajánlásában is szerepel, hogy a lipideket alacsony gyulladási állapotban (LDA) vagy remisszióban lehet megfelelően értékelni. Ha egyébként LDA-ban vagy remisszióban levő RA-s betegben is magasak a lipidértékek, sztatint érdemes adni [44].

Vérképeltérések

A neutrophil granulocyták és a lymphocyták átlagos száma gyakorlatilag mindegyik JAK-inhibitor klinikai vizsgálatában csökkent; szignifikáns csökkenés azonban csak a betegek kis hányadánál fordult elő. A neutropenia kialakulásában szerepe lehet a G-CSF és a GM-CSF gátlásának, amelyet elsősorban a JAK2-gátlás következményének tekintünk (2. és 3. ábra). Az anaemia az aktív RA gyakori szisztémás manifesztációja, az RA-s betegek több mint harmadánál megjelenik; kialakulását a hepcidin mediálja, mely az akut fázis reakció egyik eleme. Emellett a vörösvértestek érésében szerepet játszó eritropoetin (EPO) is a JAK2-n keresztül szignalizál (2. és 3. ábra) [13]. A gyulladás hatékony mérséklésétől a csökkent hemoglobinszint emelkedése várható, ezt a biológiai terápiák alkalmazásánál meg tapasztalhattuk.

A tofacitinib okozta vérkép-abnormalitások közül elsősorban a ritkán szignifikáns mértékű leukopenia (neutropenia) vagy lymphopenia emelhető ki [26, 73–76]. Cohen és mtsai [26] elemzésében 6194 betegből mindössze 6 betegben alakult ki súlyos (<500/μl) és 115 betegben középsúlyos (<1000/μl közötti) lymphopenia [26]. A súlyos és a súlyos/középsúlyos lymphopenia is összefüggést mutatott a későbbi súlyos fertőzések kialakulásával [21, 26, 33]. Ami a lymphocytaszubpopulációkat illeti, a CD4⁺ T-sejtek gátlása a tofacitinib egyik fontos hatásmechanizmusa [77], ennek ellenére ezen sejtek abszolút száma nem csökken a kezelés mellett [73, 75]. Inkább a CD8⁺ T-sejtek abszolút száma csökken, és a sejtcsökkentés egy kisebb vizsgálatban korrelált a fertőzőes mellékhatások kockázatával [73, 75]. Esetenként leírták az NK-sejtek számának csökkenését is, de ennek klinikai

jelentősége valószínűleg csekély [73, 76]. Saját vizsgálatunkban 30–30 beteget kezeltünk 2 × 5 mg vagy 2 × 10 mg tofacitinibbel. A szer egyéves kezelés során szignifikánsan csökkentette a CD3⁺ és CD4⁺ T-sejtek, valamint a CD3⁺/CD56⁺ NKT-sejtek számát, miközben növelte a CD19⁺ B-sejtek arányát és számát, ami a patogenezis és hatékonyság szempontjából inkább kedvező [78, 79]. A thrombocyt- és vörösvértestszám változását tofacitinib esetében nem írták le [6, 26]. A tofacitinibre a thrombocytosis (lásd később) nem jellemző [13]. A legújabb adatelemzés során is csak a lymphopenia és a súlyos fertőzések összefüggésére hívták fel a figyelmet, a korábbiakhoz képest újabb megfigyelés nem történt [21].

Ami a baricitinibet illeti, Smolen és mtsai [28] 3492 beteg felöl elemzése alapján neutropenia (<1000/μl) 0,2–0,6%-ban, kifejezett lymphopenia (<500/μl) 0,6–1,3%-ban fordult elő. Ez nem különbözött a placebótól (0,1–0,2%, illetve 0,4–1,0%). A neutropenia nem mutatott összefüggést a súlyos infekciók rizikójával, és semmi jel nem utalt myelosuppressióra. Mindössze két beteg hagyta abba a kezelést neutropenia miatt. A baricitinibkezelések során a lymphocytaszám eleinte növekedett, a neutrophil granulocytaszám csökkent, majd mindkettő visszatért a normál szintre. A T-sejt-alsztályok nem változtak lényegesen. Azon betegekben, ahol lymphopenia alakult ki, ez kissé magasabb fertőzési aránnyal járt együtt [28, 35, 80]. A baricitinib esetében a kezelés első két hetében reverzibilis thrombocytaszám-emelkedést tapasztaltak. Mindössze két beteg hagyta abba a kezelést thrombocytosis miatt. Nem találtak összefüggést a thrombocytaszám és a VTE között. A JAK2 fontos a trombo-poetin jelátvitelében [13, 35]. Hasonlóképpen, a JAK2 az eritropoetin jelátvitelében, és ezáltal a vörösvértestek képződésében is szerepet játszik. Baricitinib mellett a kezelés kezdetén a hemoglobinszint és reticulocytaszám csökkenését észlelték. Az eritropoetinszint és a vasfelhasználás viszont fokozódott arra utalva, hogy a vörösvértest- és hemoglobinhomeosztázis nem károsodik. Anaemia miatt csupán a betegek 0,2%-a hagyta abba a kezelést, és kifejezett anaemia (hemoglobin <8 g/dl) csak a betegek kevesebb mint 1%-ában jelentkezett [35]. A legújabb integratív adatelemzés nem hozott napvilágra a korábbiakon túlmutatató megfigyelést [23].

Az upadacitinibbel végzett SELECT-BEYOND és SELECT-NEXT vizsgálatokban is észlelték átmeneti neutropeniát, lymphopeniát és anaemiát [29–31]. Cohen és mtsai friss elemzéséből kiemelendő, hogy a hemoglobinszint csökkenését és a neutropeniát elsősorban a 30 mg-os dózis mellett észlelték [24].

A filgotinib esetében a DARWIN vizsgálatokban beszámoltak a neutrophil granulocytaszám dóziszfüggő csökkenéséről, mely reverzibilis volt. Mindkét vizsgálatban megfigyelték a hemoglobin átmeneti emelkedését is [32]. Genovese és mtsai integrált adatelemzése nem hozott felszínre újabb kérdést [22].

A vérkép eltérései tekintetében az egyes JAK-gátlók pro-

filja jelentős átfedést mutat. Jelentős mértékű neutropenia, lymphopenia vagy anaemia kialakulása esetén a JAK-inhibitorok dózist csökkenteni kell, vagy a kezelést fel kell függeszteni; az erre vonatkozó laboratóriumi határértékek tekintetében az egyes gyógyszerek alkalmazási előírásai tartalmaznak konkrét iránymutatást.

Májfunkciós eltérések

Minden JAK-gátló adása mellett előfordulhat transzaminázszint-emelkedés [21–24, 26, 28, 35, 81–83]. A tofacitinib mellett összességében 2%-ban észleltek transzaminázszint-emelkedést, ami átmeneti volt [13]. Az EMA által közzétett összefoglaló alapján, a tofacitinib esetében, a preklinikai, majmokon végzett 39 hetes vizsgálatban a legmagasabb dózis (10 mg/kg/nap) mellett sem észleltek májkárosodást [83]. A 6 hónapos, patkányokon végzett vizsgálatban magas dózis (100 mg/kg/nap) mellett a máj tömege megnőtt, amit a májsejtek hypertrophiája kísért. Majom- és patkánykísérletekben is tapasztaltak GPT-emelkedést. A klinikai vizsgálatokban, a hosszú távú kiterjesztéssel együtt, 4867 beteg (14 926 betegév, 3,0 év átlagos gyógyszerexpozíció) adatait elemezve, 2 × 5 mg tofacitinib monoterápiát alkalmazva, normál kiindulási májfunkciós értékek mellett, háromszoros, vagy annál nagyobb mértékű GPT-emelkedést 1,1%-ban, kóros kiindulási GPT mellett 6,0%-ban észleltek. Egyetlen beteg sem mérítette ki a gyógyszer okozta májkárosodás kritériumát [83]. A tofacitinib 70%-a a májban metabolizálódik. Ezek alapján közepesen súlyos májfunkciós zavar esetén a tofacitinib adagját javasolt napi 1 × 5 mg-ra csökkenteni, súlyos zavar esetén a gyógyszer adását fel kell függeszteni [83]. Az újabb integratív elemzések nem változtattak e megfontolásokon [21, 26].

A baricitinib esetén kb. 1,4%-ban észleltek átmeneti transzaminázszint-emelkedést [13]. Szintén az EMA-elemzés alapján preklinikai vizsgálatokban, egerekben és patkányokban, igen magas, ismételt gyógyszerdózisok mellett, GOT- és GPT-szint-emelkedést, valamint, hím egyedekben, gyulladást, hepatocellularis hyperplasiát észleltek [82]. Kétéves patkány vizsgálatokban, a humán expozíció 5–8-szorosa mellett, fokális zsíros degenerációt írtak le. A III. fázisú JADZ és JADV vizsgálatokban napi 4 mg baricitinib mellett a 24. hétig a betegek 1,5%-ában észleltek háromszoros vagy annál nagyobb mértékű GPT-szint-emelkedést. Ugyanezen vizsgálatokban, az 52. hétig, napi 4 mg baricitinib és MTX kombinációja a két vizsgálatban 3,1–7,1%-ban, az MTX monoterápia 2,9%-ban okozott ugyanilyen mértékű GPT-szint-emelkedést. Egyetlen beteg esetében sem teljesültek a gyógyszer okozta májkárosodás kritériumai [28, 82]. Smolen és mtsai 3492 betegen végzett elemzésében a baricitinib, illetve placebo 1,3–1,5%-ban, illetve 0,4–1,3%-ban okozott legalább 3-szoros, 0,6–0,8%-ban, illetve 0–0,4%-ban legalább 5-szörös GPT-szint-emelkedést [28]. A baricitinib adását súlyos májfunkciós zavar esetén fel kell függeszteni [82]. A legfrissebb adat-

elemzés a májfunkció tekintetében nem adott újabb információt [23].

Az upadacitinib esetében a SELECT-BEYOND és SELECT-NEXT vizsgálatokban összesen 25 esetben észleltek májfunkciós eltérést [29–31]. Cohen és mtsai új adatelemzésében a kifejezettebb GPT-, illetve GOT-szint-emelkedést mutató betegek aránya hasonló mértékű volt az upadacitinib és a MTX esetében, és magasabb, mint az adalimumab és a placebo esetén [24]. Gyógyszer okozta májkárosodás egyetlen esetben sem fordult elő.

A filgotinibbel végzett vizsgálatokban számottevő májfunkciós eltérést nem közöltek [32].

Vesefunkciós eltérések

A JAK-gátlók alkalmazása mellett előfordulhat a vesefunkció (GFR, kreatinin) minimális beszűkülése [13, 28, 82–86]. Ismeretes, hogy a JAKinibek hatnak a vese transzportereire [87], így a kreatininnövekedés a terápia egyenes velejárója lehet, és nem feltétlenül korrelál a vesefunkció beszűkülésével [86, 87].

A tofacitinib tekintetében Isaacs és mtsai a III. fázisú és kiterjesztéses vizsgálatok adatait elemezték [86]. A szérumban kreatininkoncentrációiban a 2 × 5 mg, illetve 2 × 10 mg dóziscsoportokban a placebohoz képest a közepes emelkedés sorrendben 0,02, illetve 0,04 mg/dl volt 3 hónap elteltével. Az első 3 hónapban a kiinduláshoz képest legalább 33%-os emelkedést a két csoportban a betegek 1,4%-a, illetve 1,9%-a mutatott. Az emelkedések reverzibilisek voltak. A legkifejezettebb szérumban kreatinin-emelkedés azokban volt, akiknél a kiindulási szérumban CRP magasabb volt. A teljes III. fázisú programban 22 betegnél alakult ki akut veseelégtelenség, akikben más súlyos társbetegségek is jelen voltak [86]. Kremer és mtsai [85] egy I. fázisú vizsgálatban elemezték napi 2 × 10 mg tofacitinib mért GFR-re (mGFR) gyakorolt hatását placebóval összevetve. Összesen 148 beteget randomizáltak 2 : 1 arányban tofacitinib és placebo csoportokba. A tofacitinibet szedők később placebóra váltottak. Előbbi csoportban átlagosan 8%-os (95% CI: 2–14%) csökkenést tapasztaltak az mGFR-ben, ami később, amikor placebóra váltottak, normalizálódott. A vizsgálat végén nem volt különbség a tofacitinibról placebóra váltottak és az eleve placebót kapók között. Az EMA elemzése alapján a tofacitinib 30%-a a vizelettel ürül ki [83]. Az eleve enyhe vagy közepesen súlyos vesefunkciós zavart mutató RA-s betegekben mérsékelt vesefunkció-romlást lehet észlelni. Súlyos vesefunkció-romlás (<30 ml/perc GFR) esetén a tofacitinib dózist napi 1 × 5 mg-ra javasolt csökkenteni [83].

Az EMA-elemzés alapján a baricitinib eliminációs félféletideje egészséges önkéntesekben kb. 8 óra [82]. A baricitinib döntően a vizelettel ürül. Vesekárosodás esetén a baricitinib renalis clearance-e csökken [82]. Smolen és mtsai 3492 betegen végzett vizsgálatában a baricitinib 0–1,1%-ban, a placebo 0,2–0,4%-ban okozott másfélszeresnél nagyobb szérumban

kreatinin-emelkedést [28]. Közepesen súlyos vesefunkcióromlás (30–60 ml/perc GFR) esetén a baricitinib maximális napi adagja 2 mg, míg súlyosabb esetben (<30 ml/perc GFR) a baricitinib alkalmazása nem javasolt [82].

Az upadacitinib esetében a legfrissebb integrált adatelemzésben nem említik a vesefunkciós eltéréseket [24]. Rövid távú, placebokontrollos klinikai vizsgálati adatok szerint 15 mg-os upadacitinibkezelés mellett a szérumkreatinin-szint emelkedése átlagosan 6–8%; legalább másfélszeres emelkedés (>1,5 × ULN) ritkán fordult elő. További klinikai vizsgálati eredményeket is figyelembe véve az átlagos emelkedés 10% [88].

A DARWIN vizsgálatokban a filgotinib kapcsán is észleltek enyhe szérumkreatinin-emelkedést [32].

Kreatinkináz-emelkedés

Végül meg kell emlékeznünk arról, hogy az upadacitinib kapcsán észlelték a kreatinkináz (CK) emelkedését. Ezt mind a napi 15 mg (IR: 5,2 [95%CI: 4,3–6,2]), mind a 30 mg napi dózis mellett leírták (IR: 10,0 [95%CI: 8,3–11,9]). A CK-emelkedés klinikai relevanciája kevésbé ismert, az emelkedett CK-t mutató betegekben klinikai tünet nem jelentkezett [24]. A CK-emelkedés nem gyakori (<1%) tofacitinib és baricitinib mellett [13, 21].

Biztonságosság idősekben

Röviden szóljunk a JAK-gátlók alkalmazhatóságáról idősekben, különös tekintettel arra, hogy a fent tárgyalt mellékhatások többsége a korrallal gyakoribbá válik. Curtis és mtsai a tofacitinib biztonságosságát hasonlították össze fiatalokban és idősebbekben [89]. Az elemzés idején (2017) a III. fázisú és a kiterjesztéses klinikai vizsgálatokban a betegek 15–16%-a volt 65 évnél idősebb. A SAE-IR numerikusan magasabb volt idősekben mind a 2 × 5 mg (22,4 vs. 10,1), mind a 2 × 10 mg csoportban (16,1 vs. 8,7). Ugyanez volt a tendencia a súlyos fertőzések vonatkozásában is [89].

Fleischmann és mtsai a baricitinib biztonságosságát vizsgálták idősebb RA-s betegekben [90]. 65 éves kor felett ebben az esetben is gyakoribb volt a SAE és a súlyos fertőzés [90].

Ezeken a klinikai vizsgálatokban nyert eredményeken túl a kor kérdésének az is aktualitást ad, hogy a már említett A3921133 vizsgálatban, ahol a tofacitinibet a kiinduláskor legalább egy ATE/VTE rizikófaktorral rendelkező 50 év feletti RA-s betegeknek adták, szintén összefüggést találtak a kor és a kockázat között. Ebben a vizsgálatban a 2019-es előzetes adatelemzés során azt találták, hogy a súlyos fertőzések kockázata az életkor előrehaladtával emelkedik, és 65 éves kor felett mind a tofacitinib 2 × 5 mg és tofacitinib 2 × 10 mg kezelés, mind a TNF-gátló-kezelés mellett magasabb, mint 65 éves kor alatt; az életkorral növekvő tendencia kifejezettebb

tofacitinibkezelés, különösen a 2 × 10 mg dózis esetében. Az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) azt az álláspontot fogalmazta meg, hogy 65 év feletti betegek esetében csak akkor szabad tofacitinibet alkalmazni, ha nem áll rendelkezésre megfelelő alternatív kezelés [16]. Az eredmények alátámaszthatják továbbá azt is, hogy az RA kezelésében világszerte csak a 2 × 5 mg dózis engedélyezett. Winthrop és mtsai nemrég megjelent tanulmányában a tofacitinib klinikai fejlesztési program TNF-gátló kontrollos/komparátoros vizsgálati (egy II. fázisú és két III. fázisú vizsgálat) 2180 betegének adatait elemezték a súlyos fertőzések és az összes fertőzés kockázatának szempontjából, életkor szerinti bontásban (<65 év és ≥65 év) [91]. Az összes fertőzés kockázata magasabb volt az aktív kezelési csoportokban, mint a placebo csoportban, és hasonló volt az egyes kezelési és életkori csoportokban. A súlyos fertőzések kockázata az aktív kezelési csoportokban magasabb volt az idősebbek körében, mint a fiatalabbak esetén. A 65 év alattiak esetében hasonló volt minden kezelési csoportban; a ≥65 évesek csoportjábanadalimumabbal összehasonlítva a 2 × 5 mg tofacitinib csoportban hasonló, a 2 × 10 mg tofacitinib csoportban numerikusan magasabb volt (bár az esetek abszolút száma alacsony volt).

Egyéb biztonságossági megfontolások

A filgotinib preklinikai vizsgálati során, állatkísérletekben csökkent termékenységet, károsodott spermatogenezist és a hím reproduktív szervekre kifejtett hisztopatológiai hatásokat figyeltek meg. A filgotinib humán spermaképződésre és hím termékenységre gyakorolt lehetséges hatása jelenleg nem ismert [19]. Jelenleg két klinikai tanulmány (MANTA [IBD], MANTA RAY [RA, PsA, AS, nr-AxSpA]) zajlik azzal a céllal, hogy megvizsgálja a filgotinib humán spermiogenezisre gyakorolt hatását. Az FDA ezen preklinikai eredményeket is figyelembe véve nem engedélyezte az USA-ban a filgotinib alkalmazását, és a releváns klinikai eredmények betérjesztését kérte. Az EMA ugyanakkor engedélyezte a filgotinibet az RA kezelésére azzal az előírással, hogy a kezelés megkezdése előtt a férfi betegekkel meg kell beszélni a termékenység csökkenése vagy a terméketlenség lehetséges kockázatát [19].

Összefoglaló megállapítások

A JAK-gátlók biztonságossági profilja jelentős átfedést mutat. A legtöbb mellékhatás (pl. fertőzések, herpes zoster, lymphopenia, neutropenia, transzaminázszint-emelkedés) csoport hatás lehet, és a JAK izoenzimre való hatásból is következhet. A JAK-gátlók alapvetően nem fokozzák az ATE és VTE események, a GI perforáció és a malignus elváltozások kialakulásának kockázatát. Ezek az adverz események összességében igen ritkák. Kiemelt CV/VTE rizikó mellett a JAK-gátlás

óvatossággal alkalmazható. Összességében megfelelő klinikai és laboratóriumi (vérkép, máj- és vesefunkció, lipidek) ellenőrzés mellett az ebben az összefoglalóban tárgyalt négy JAK-gátló biztonságosan alkalmazható.

IRODALOM

- [1] Hodinka L, Bálint P, Bender T, et al: Az arthritisek kezelése szintetikus és biológiai betegségmódosító gyógyszerekkel. *Immunol Szemle* 2015; 7(1): 4-25.
- [2] Szekanecz Z, Szanto S, Szabo Z, et al: Biologics – beyond the joints. *Autoimmun Rev* 2010; 9(12): 820-824.
- [3] Smolen JS, Landewe RBM, Bijlsma JWJ, et al: EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis* 2020; 79(6): 685-699.
- [4] Poór G: A rheumatoid arthritis szintetikus és biológiai betegségmódosító gyógyszerekkel történő hazai kezelése az EULAR 2019-es ajánlása alapján. *Magyar Reumatol* 2020; 61: 134-147.
- [5] Fleischmann R: Novel small-molecular therapeutics for rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2012; 24(3): 335-341.
- [6] Winthrop KL: The emerging safety profile of JAK inhibitors in rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol* 2017; 13(4): 234-243.
- [7] Hamar A, Pusztai A, Szántó S, et al: A tirozinkináz-gátlás lehetőségei rheumatoid arthritisben. *Immunol Szemle* 2016; 8: 13-30.
- [8] Yamaoka K: Janus kinase inhibitors for rheumatoid arthritis. *Curr Opin Chem Biol* 2016; 32: 29-33.
- [9] O'Shea JJ: Targeting the Jak/STAT pathway for immunosuppression. *Ann Rheum Dis* 2004; 63(Suppl 2): ii67-ii71.
- [10] O'Shea JJ, Pesu M, Borie DC, et al: A new modality for immunosuppression: targeting the JAK/STAT pathway. *Nat Rev Drug Discov* 2004; 3(7): 555-564.
- [11] O'Sullivan LA, Liongue C, Lewis RS, et al: Cytokine receptor signaling through the Jak-Stat-Socs pathway in disease. *Mol Immunol* 2007; 44(10): 2497-2506.
- [12] Schindler C, Strehlow I: Cytokines and STAT signaling. *Adv Pharmacol* 2000; 47: 113-174.
- [13] Choy EH: Clinical significance of Janus Kinase inhibitor selectivity. *Rheumatology (Oxford)* 2019; 58(6): 953-962.
- [14] Aringer M: Janus kinase inhibitors clear to land. *Rheumatology (Oxford)* 2018; 57(7): 1131-1132.
- [15] Harigai M: Growing evidence of the safety of JAK inhibitors in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2019; 58(Suppl 1): i34-i42.
- [16] Xeljanz alkalmazási előírás. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xeljanz-epar-product-information_hupdf.
- [17] Olumiant alkalmazási előírás. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/olumiant-epar-product-information_hupdf.
- [18] Rinvoq alkalmazási előírás. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rinvoq-epar-product-information_hupdf.
- [19] Jyseleca alkalmazási előírás. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jyseleca-epar-product-information_hupdf.
- [20] Riese RJ, Krishnaswami S, Kremer J: Inhibition of JAK kinases in patients with rheumatoid arthritis: scientific rationale and clinical outcomes. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2010; 24(4): 513-526.
- [21] Cohen SB, Tanaka Y, Mariette X, et al: Long-term safety of tofacitinib up to 9.5 years: a comprehensive integrated analysis of the rheumatoid arthritis clinical development programme. *RMD open* 2020, 6(3): e001395.
- [22] Genovese M, Winthrop K, Tanaka Y, et al: Integrated safety analysis of filgotinib treatment for rheumatoid arthritis from 7 clinical trials. *Ann Rheum Dis* 2020; 79(Suppl 1): 324-325.
- [23] Genovese M, Smolen JS, Takeuchi T, et al: Safety profile of baricitinib for the treatment of rheumatoid arthritis up to 8.4 years: an updated integrated safety analysis. *Ann Rheum Dis* 2020; 79(Suppl 1): 638.
- [24] Cohen SB, van Vollenhoven RF, Winthrop KL, et al: Safety profile of upadacitinib in rheumatoid arthritis: integrated analysis from the SELECT phase III clinical programme. *Ann Rheum Dis* 2020; 0: 1-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218510
- [25] Banerjee S: Spatial Data Analysis. *Annu Rev Public Health* 2016; 37: 47-60.
- [26] Cohen SB, Tanaka Y, Mariette X, et al: Long-term safety of tofacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis up to 8.5 years: integrated analysis of data from the global clinical trials. *Ann Rheum Dis* 2017; 76(7): 1253-1262.
- [27] van Vollenhoven R, Helt C, Arora V, et al: Safety and Efficacy of Baricitinib in Patients Receiving Conventional Synthetic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs or Corticosteroids. *Rheumatology and Therapy* 2018; 5(2): 525-536.
- [28] Smolen JS, Genovese MC, Takeuchi T, et al: Safety Profile of Baricitinib in Patients with Active Rheumatoid Arthritis with over 2 Years Median Time in Treatment. *J Rheumatol* 2019; 46(1): 7-18.
- [29] Serhal L, Edwards CJ: Upadacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Rev Clin Immunol* 2019; 15(1): 13-25.
- [30] Burmester GR, Kremer JM, Van den Bosch F, et al: Safety and efficacy of upadacitinib in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs (SELECT-NEXT): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2018; 391(10139): 2503-2512.
- [31] Genovese MC, Fleischmann R, Combe B, et al: Safety and efficacy of upadacitinib in patients with active rheumatoid arthritis refractory to biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs (SELECT-BEYOND): a double-blind, randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2018; 391(10139): 2513-2524.
- [32] Taylor PC, Abdul Azeed M, Kiriakidis S: Filgotinib for the treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Opin Investig Drugs* 2017; 26(10): 1181-1187.
- [33] Winthrop KL, Park SH, Gul A, et al: Tuberculosis and other opportunistic infections in tofacitinib-treated patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2016; 75(6): 1133-8.
- [34] Strand V, Ahadieh S, French J, et al: Systematic review and meta-analysis of serious infections with tofacitinib and biologic disease-modifying antirheumatic drug treatment in rheumatoid arthritis clinical trials. *Arthritis Res Ther* 2015; 17: 362.
- [35] Choy EHS, Miceli-Richard C, Gonzalez-Gay MA, et al: The effect of JAK1/JAK2 inhibition in rheumatoid arthritis: efficacy and

- safety of baricitinib. *Clin Exp Rheumatol* 2019; 37: 694-704.
- [36] Harigai M, Takeuchi T, Smolen JS, et al: Safety profile of baricitinib in Japanese patients with active rheumatoid arthritis with over 1.6 years median time in treatment: An integrated analysis of Phases 2 and 3 trials. *Mod Rheumatol* 2020; 30(1): 36-43.
- [37] Winthrop KL, Yamanaka H, Valdez H, et al: Herpes zoster and tofacitinib therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2014; 66(10): 2675-2684.
- [38] Curtis JR, Xie F, Yun H, et al: Real-world comparative risks of herpes virus infections in tofacitinib and biologic-treated patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2016; 75(10): 1843-7.
- [39] Winthrop KL, Curtis JR, Lindsey S, et al: Herpes Zoster and Tofacitinib: Clinical Outcomes and the Risk of Concomitant Therapy. *Arthritis Rheumatol* 2017; 69(10): 1960-1968.
- [40] Souto A, Maneiro JR, Salgado E, et al: Risk of tuberculosis in patients with chronic immune-mediated inflammatory diseases treated with biologics and tofacitinib: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and long-term extension studies. *Rheumatology (Oxford)* 2014; 53(10): 1872-1885.
- [41] Maiga M, Lun S, Guo H, et al: Risk of tuberculosis reactivation with tofacitinib (CP-690550). *J Infect Dis* 2012; 205(11): 1705-1708.
- [42] Winthrop KL, Silverfield J, Racewicz A, et al: The effect of tofacitinib on pneumococcal and influenza vaccine responses in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2016; 75(4): 687-695.
- [43] Winthrop KL, Bingham CO, 3rd, Komocsar WJ, et al: Evaluation of pneumococcal and tetanus vaccine responses in patients with rheumatoid arthritis receiving baricitinib: results from a long-term extension trial substudy. *Arthritis Res Ther* 2019; 21(1): 102.
- [44] Agca R, Heslinga SC, Rollefstad S, et al: EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. *Ann Rheum Dis* 2017; 76(1): 17-28.
- [45] Scott IC, Hider SL, Scott DL: Thromboembolism with Janus Kinase (JAK) Inhibitors for Rheumatoid Arthritis: How Real is the Risk? *Drug Saf* 2018; 41(7): 645-653.
- [46] van den Oever IA, Sattar N, Nurmohamed MT: Thromboembolic and cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: role of the haemostatic system. *Ann Rheum Dis* 2014; 73(6): 954-957.
- [47] Szekanecz Z, Soltész P, Kerekes Gy, et al: Akcelerált atherosclerosis és vasculopathiák autoimmun-reumatológiai betegségekben. *Immunol Szemle* 2010; 11(2): 4-14.
- [48] Choi HK, Rho YH, Zhu Y, et al: The risk of pulmonary embolism and deep vein thrombosis in rheumatoid arthritis: a UK population-based outpatient cohort study. *Ann Rheum Dis* 2013; 72(7): 1182-1187.
- [49] Desai RJ, Pawar A, Weinblatt ME, et al: 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.
- [50] Verden A, Dimbil M, Kyle R, et al: Analysis of Spontaneous Postmarket Case Reports Submitted to the FDA Regarding Thromboembolic Adverse Events and JAK Inhibitors. *Drug Saf* 2018; 41(4): 357-361.
- [51] Taylor PC, Weinblatt ME, Burmester GR, et al: Cardiovascular Safety During Treatment With Baricitinib in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2019; 71(7): 1042-1055.
- [52] Pourcet B, Duez H: Circadian Control of Inflammation Pathways: Implications for Circadian Medicine. *Front Immunol* 2020; 11: 1630.
- [53] Mease P, Charles-Schoeman C, Cohen S, et al: Incidence of venous and arterial thromboembolic events reported in the tofacitinib rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis development programmes and from real-world data. *Ann Rheum Dis* 2020; 79(11): 1400-1413.
- [54] Cohen S, Radominski SC, Gomez-Reino JJ, et al: Analysis of infections and all-cause mortality in phase II, phase III, and long-term extension studies of tofacitinib in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2014; 66(11): 2924-2937.
- [55] Cohen SB, Koenig A, Wang L, et al: Efficacy and safety of tofacitinib in US and non-US rheumatoid arthritis patients: pooled analyses of phase II and III. *Clin Exp Rheumatol* 2016; 34(1): 32-36.
- [56] Robertson J, Peters MJ, McInnes IB, et al: Changes in lipid levels with inflammation and therapy in RA: a maturing paradigm. *Nat Rev Rheumatol* 2013; 9(9): 513-523.
- [57] Souto A, Salgado E, Maneiro JR, et al: Lipid profile changes in patients with chronic inflammatory arthritis treated with biologic agents and tofacitinib in randomized clinical trials: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheumatol* 2015; 67(1): 117-127.
- [58] Charles-Schoeman C, Wicker P, Gonzalez-Gay MA, et al: Cardiovascular safety findings in patients with rheumatoid arthritis treated with tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor. *Semin Arthritis Rheum* 2016; 46(3): 261-271.
- [59] Wollenhaupt J, Lee EB, Curtis JR, et al: Safety and efficacy of tofacitinib for up to 9.5 years in the treatment of rheumatoid arthritis: final results of a global, open-label, long-term extension study. *Arthritis Res Ther* 2019; 21(1): 89.
- [60] Xie W, Huang Y, Xiao S, et al: Impact of Janus kinase inhibitors on risk of cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Ann Rheum Dis* 2019; 78(8): 1048-1054.
- [61] Curtis JR, Lee EB, Kaplan IV, et al: Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor: analysis of malignancies across the rheumatoid arthritis clinical development programme. *Ann Rheum Dis* 2016; 75(5): 831-841.
- [62] Sivaraman P, Cohen SB: Malignancy and Janus Kinase Inhibition. *Rheum Dis Clin North Am* 2017; 43(1): 79-93.
- [63] Maneiro JR, Souto A, Gomez-Reino JJ: Risks of malignancies related to tofacitinib and biological drugs in rheumatoid arthritis: Systematic review, meta-analysis, and network meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum* 2017; 47(2): 149-156.
- [64] Harigai M: Growing evidence of the safety of JAK inhibitors in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2019; 58(Suppl 1): i34-i42.
- [65] Charles-Schoeman C, Gonzalez-Gay MA, Kaplan I, et al: Effects of tofacitinib and other DMARDs on lipid profiles in rheumatoid arthritis: implications for the rheumatologist. *Semin Arthritis Rheum* 2016; 46(1): 71-80.

- [66] Myasoedova E, Crowson CS, Kremers HM, et al: Lipid paradox in rheumatoid arthritis: the impact of serum lipid measures and systemic inflammation on the risk of cardiovascular disease. *Ann Rheum Dis* 2011; 70(3): 482-487.
- [67] Kerekes G, Nurmohamed MT, Gonzalez-Gay MA, et al: Rheumatoid arthritis and metabolic syndrome. *Nat Rev Rheumatol* 2014; 10(11): 691-696.
- [68] Choy E, Ganeshalingam K, Semb AG, et al: Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: recent advances in the understanding of the pivotal role of inflammation, risk predictors and the impact of treatment. *Rheumatology (Oxford)* 2014; 53(12): 2143-2154.
- [69] Charles-Schoeman C, Fleischmann R, Davignon J, et al: Potential mechanisms leading to the abnormal lipid profile in patients with rheumatoid arthritis versus healthy volunteers and reversal by tofacitinib. *Arthritis Rheumatol* 2015; 67(3): 616-625.
- [70] McInnes IB, Kim HY, Lee SH, et al: Open-label tofacitinib and double-blind atorvastatin in rheumatoid arthritis patients: a randomised study. *Ann Rheum Dis* 2014; 73(1): 124-131.
- [71] Kremer JM, Genovese MC, Keystone E, et al: Effects of Baricitinib on Lipid, Apolipoprotein, and Lipoprotein Particle Profiles in a Phase IIb Study of Patients With Active Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2017; 69(5): 943-952.
- [72] Taylor PC, Kremer JM, Emery P, et al: Lipid profile and effect of statin treatment in pooled phase II and phase III baricitinib studies. *Ann Rheum Dis* 2018; 77(7): 988-995.
- [73] van Gorp E, Weimar W, Gaston R, et al: Phase 1 dose-escalation study of CP-690 550 in stable renal allograft recipients: preliminary findings of safety, tolerability, effects on lymphocyte subsets and pharmacokinetics. *Am J Transplant* 2008; 8(8): 1711-1718.
- [74] Gupta P, Friberg LE, Karlsson MO, et al: A semi-mechanistic model of CP-690,550-induced reduction in neutrophil counts in patients with rheumatoid arthritis. *J Clin Pharmacol* 2010; 50(6): 679-687.
- [75] Sonomoto K, Yamaoka K, Kubo S, et al: Effects of tofacitinib on lymphocytes in rheumatoid arthritis: relation to efficacy and infectious adverse events. *Rheumatology (Oxford)* 2014; 53(5): 914-918.
- [76] Conklyn M, Andresen C, Changelian P, et al: The JAK3 inhibitor CP-690550 selectively reduces NK and CD8+ cell numbers in cynomolgus monkey blood following chronic oral dosing. *J Leukoc Biol* 2004; 76(6): 1248-1255.
- [77] Migita K, Miyashita T, Izumi Y, et al: Inhibitory effects of the JAK inhibitor CP690,550 on human CD4(+) T lymphocyte cytokine production. *BMC Immunol* 2011; 12: 51.
- [78] Hamar A, Pusztai A, Végh E, et al: Egyéves tofacitinib-kezelés klinikai és immunológiai hatásai rheumatoid arthritisben (abstract). *Magyar Reumatol* 2018; 59: 173-174.
- [79] Hamar A, Pusztai A, Végh E, et al: Clinical and immunological effects of tofacitinib therapy in rheumatoid arthritis (abstract). *Ann Rheum Dis* 2019; 78(Suppl 1): A59-A60.
- [80] Shi JG, Chen X, Lee F, et al: The pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of baricitinib, an oral JAK 1/2 inhibitor, in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2014; 54(12): 1354-1361.
- [81] Lawendy N, Lamba M, Chan G, et al: The effect of mild and moderate hepatic impairment on the pharmacokinetics of tofacitinib, an orally active Janus kinase inhibitor. *Clinical pharmacology in drug development* 2014; 3(6): 421-427.
- [82] https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/olumiant-epar-public-assessment-report_en.pdf. 2016.
- [83] https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/xeljanz-epar-public-assessment-report_en.pdf. 2017.
- [84] Lawendy N, Krishnaswami S, Wang R, et al: Effect of CP-690,550, an orally active janus kinase inhibitor, on renal function in healthy adult volunteers. *J Clin Pharmacol* 2009; 49(4): 423-429.
- [85] Kremer JM, Kivitz AJ, Simon-Campos et al: Evaluation of the effect of tofacitinib on measured glomerular filtration rate in patients with active rheumatoid arthritis: results from a randomised controlled trial. *Arthritis Res Ther* 2015; 17: 95.
- [86] Isaacs JD, Zuckerman A, Krishnaswami S, et al: Changes in serum creatinine in patients with active rheumatoid arthritis treated with tofacitinib: results from clinical trials. *Arthritis Res Ther* 2014; 16(4): R158.
- [87] Zhang Y, Warren MS, Zhang X, et al: Impact on creatinine renal clearance by the interplay of multiple renal transporters: a case study with INCB039110. *Drug Metab Dispos* 2015; 43(4): 485-489.
- [88] Rinvoq EPAR https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/rinvoq-epar-public-assessment-report_enpdf.
- [89] Curtis JR, Schulze-Koops H, Takiya L, et al: Efficacy and safety of tofacitinib in older and younger patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2017; 35(3): 390-400.
- [90] Fleischmann R, Alam J, Arora V, et al: Safety and efficacy of baricitinib in elderly patients with rheumatoid arthritis. *RMD open* 2017; 3(2): e000546.
- [91] Winthrop KL, Citera G, Gold D, et al: Age-based (<65 vs >=65 years) incidence of infections and serious infections with tofacitinib versus biological DMARDs in rheumatoid arthritis clinical trials and the US Corrona RA registry. *Ann Rheum Dis* 2020.

(Dr. Szekanecz Zoltán, Debreceni Egyetem ÁOK, Reumatológiai Tanszék, Debrecen, Nagyterdei krt. 98., e-mail: szekanecz.zoltan@med.unideb.hu)