

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 dávana 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.
- Danve 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):i27-133.