

Çalıştay Raporu

TÜRKİYE'DE ROMATOİD ARTRİT TEDAVİSİNDE JAK İNHİBİTÖRLERİ'NİN YERİ

TÜRKİYE'DE ROMATOİD ARTRİT TEDAVİSİNDE JAK İNHİBİTÖRLERİ'NİN YERİ

Prof. Dr. Sedat Kiraz, Prof. Dr. Gökhan Keser, Prof. Dr. Nevsun İnanç, Prof. Dr. Servet Akar, Doç. Dr. Emre Bilgin, Doç. Dr. Hakan Babaoğlu

JAK-STAT Yolağı ve Romatoid Artrit Patogenezindeki Yeri

Romatoid artrit (RA), kronik, otoimmün bir hastalık olup, sinovyal eklemleri etkileyen ve ciddi eklem hasarına yol açabilen inflamatuvar bir bozukluktur. Hastalığın altında yatan patolojik süreçlerde, immün hücreler ve sitokinler arasında karmaşık bir etkileşim ağı bulunmaktadır. Bu etkileşimlerde, Janus kinaz (JAK)-Signal Transducer and Activator of Transcription (STAT) yolağı, merkezi bir rol oynar. JAK-STAT yolağı, sitokinlerin hücre içi sinyal iletimini düzenleyen ve böylece inflamatuvar süreçleri yönlendiren kritik bir mekanizmadır.¹

JAK-STAT Yolağının Temel Yapısı

JAK-STAT yolağı, hücre yüzeyinde yer alan sitokin reseptörleri, JAK protein kinazları ve STAT transkripsiyon faktörlerinden oluşur. Sitokinler, reseptörlerine bağlandıklarında, JAK kinazlarını aktive eder. Bu aktivasyon, reseptörlerin içindeki tirozin kalıntılarının fosforilasyonuna yol açar, bu da STAT proteinlerinin bağlanmasına ve fosforile olmasına neden olur. Fosforile STAT proteinleri, homodimer veya heterodimer oluşturarak hücre çekirdeğine geçer ve burada spesifik genlerin transkripsiyonunu başlatır. Bu genler, hücre büyüme, farklılaşma, proliferasyon ve inflamatuvar yanıtlar gibi önemli hücre fonksiyonları düzenler.

RA Patogenezinde JAK-STAT Yolağı

RA patogenezinde, çeşitli sitokinler, özellikle interlökin-6 (IL-6), interferonlar ve granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF), JAK-STAT yolağını aktive eder. IL-6, JAK1 ve JAK3'ü aktive ederek, STAT3 fosforilasyonuna yol açar. Bu süreç, inflamatuvar yanıtların artmasına ve otoimmüniteye katkıda bulunur. Aynı zamanda, tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α) gibi pro-inflamatuvar sitokinler de JAK-STAT yolağını dolaylı olarak etkileyerek, inflamasyonu sürdüren bir döngü oluşturur.

JAK-STAT yolağının aktivasyonu, sinovyal hücrelerde ve bağışıklık hücrelerinde pro-inflamatuvar gen ekspresyonunu artırarak, sinovit gelişimini destekler. Bu durum, eklem içi inflamasyonun artmasına, sinovyal hücrelerin proliferasyonuna ve sonuç olarak eklem hasarına yol açar. Ayrıca, bu yolak aracılığıyla aktive olan osteoklastlar, kemik erozyonuna ve eklem deformasyonuna neden olur. Dolayısıyla, JAK-STAT yolağının aşırı aktivasyonu, RA'da görülen kronik inflamasyonun ve doku yıkımının temel nedenlerinden biridir.¹

Otoimmün hastalıklarla ilişkili immün sistem tepkileri genellikle birçok sitokinin karmaşık bir etkileşimini içerdüğinden tek bir sitokinin engellenmesi, iltihaplı hastalıklara sahip tüm hastalarda kalıcı bir iyileşme için hedef sağlayamamaktadır. JAK-STAT sinyal yollarını baskılayan JAK inhibitörleri birçok sitokin ailesi için ortak olan bu yolları hedefleyerek iltihaplı hastalıkların tedavisinde yeni bir yaklaşım sunmuştur.

JAK-STAT İnhibitörleri - Genel Özellikleri ve Türkiye'deki Güncel Durumu

JAK-STAT inhibitörleri JAK1, JAK2, JAK3 ve TYK2 enzimlerinin değişik kombinasyonlarını, genelde doza bağımlı olarak farklı seçiciliklerde ve geri dönüşümlü olarak inhibe eden ve hedefe yönelik sentetik temel etkili ilaçlar (DMARD'lar) olarak bilinen küçük moleküllerdir. Biyolojik ajanlar değildirler.² Sadece TNF- α isimli sitokini bloke eden monoklonal anti-TNF ajanlar, ek olarak TNF- β isimli sitokini de bloke edebilen etanersept, sadece IL-6R blokajı yapan tosilizumab, IL-17A blokajı yapan sekukinumab ve iksekizumab, ve sadece IL-1 blokajı yapabilen kanakinumab ve anakinra gibi biyolojik ajanlardan önemli farkları vardır. Bu farkların bazıları aşağıda listelenmiştir.³⁻⁸

- 1) Yukarıda ismi geçen biyolojik ajanlardan farklı olarak sadece tek bir sitokini değil, inhibe ettikleri enzime göre değişmekle birlikte birden fazla farklı sitokini aynı anda bloke ederek etkili olurlar. Kullanılan ilacın tipine ve dozuna göre değişmekle birlikte, TNF- α , TNF- β ve IL-1 dışındaki birçok sitokini, dengeli ve geri dönüşümlü bir şekilde inhibe edebilirler.
- 2) Anti-inflamatuvar etkileri dışında, aynı anda birden fazla pro-inflamatuvar sitokini bloke edebilmeleri sayesinde, özellikle periferik ve santral ağrı yollarında görev alan aracı molekülleri de inhibe ederek, ağrı kesici (analjezik) etki de yaparlar.

- 3) Soğuk zincir gerektirmezler; taşıma ve saklama kolaylığı vardır. Parenteral yol ile değil, oral yol ile kullanılırlar.
- 4) Hızlı etkinlik gözlenir. İkinci haftadan itibaren anlamlı yanıt beklenir.
- 5) Etki süreleri kısadır (yaklaşık 3 saat) ve günlük dozda verilirler. Bu sayede ilaca ara vermeyi veya kesmeyi gerektiren bir sorun olursa, etkileri genelde 24-48 saat içinde geri dönebilir.
- 6) Zaman içinde ve özellikle bazen ilaca ara verilip tekrar başladığında ortaya çıkabilen immunojenisite (ilaca direnç gelişmesi) sorunu da pek beklenmez.
- 7) Hastanın durumuna göre, kombinasyon şeklinde, veya monoterapi olarak kullanılabilme seçeneği vardır.

Günümüzde bu gruptan üç ilaç, ülkemizde geri ödeme alış sırasıya tofasitinib, barisitinin ve upadasitinib ülkemizde bulunmakta ve romatoid artrit (RA)'li hastaların tedavisinde başarıyla kullanılmaktadır.^{3, 9-11}

- Tofasitinib önce JAK3, ardından JAK1 ve daha yüksek dozlarda JAK2 ve hatta TYK2 inhibisyonu yapar; özellikle IFN γ , IL-6, ve γ zincir sitokinlerinin sinyalizasyonunu inhibe eder.
- Barisitinin dual JAK1 ve JAK2 inhibitörü olup, özellikle IFN γ , IL-6, IL12/23, EPO ve GM-CSF sinyalizasyonunu inhibe eder.
- Upadasitinib ise JAK1 ve JAK2 inhibitörüdür; ancak özellikle JAK1 selektivitesi yüksektir.

JAK-STAT inhibitörü ilaçlar RA tedavisinde dünyada ve ülkemizde yaygın olarak kullanılmaktadır ve genelde etkinlik ve güvenlilik konusunda ilk izlenimler olumludur. Fakat yeni bir ilaç grubunu temsil ettikleri için, güvenlilik endişesiyle Amerika Birleşik Devletleri'nde FDA, bu gruptan tofasitinib ilacı ile ilgili ek güvenlik verilerinin bildirilmesini şart koşmuştur. Bu nedenle ilgili firma *ORAL Surveillance* (A3921133) olarak bilinen büyük, randomize, açık etiketli bir güvenlilik çalışması yapmıştır. Ancak etik açıdan bazı sorunlar taşıyan bu çalışmaya özellikle ko-morbiditeleri olan yüksek risk grubundaki hastalar alınmıştır. Bu çalışmanın sonuçları 2022'de saygın bir dergide yayınlanmış ve tofasitinib grubunda major kardiyovasküler olaylar ve maligniteler, anti-TNF grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Bu sonuç, büyük ses getirmiş ve ilk aşamada tüm JAK-STAT inhibitörü ilaçların güvenliği ile ilgili kaygıların artmasına neden olmuştur. Ancak bu çalışmada etik ve metodolojik sorunlar olduğu da ciddi bir şekilde sorgulanmıştır. Bu arada post hoc analizlerde, öyküde kardiyovasküler risk faktörü olmayan RA hastalarında tofasitinib ile artmış bir kardiyovasküler risk olmadığı da bildirilmiştir. Gerçek yaşam verileri de, JAK-STAT inhibitörü ajanların etkinlikleri yanında, güvenlilik açısından da büyük bir risk taşımadığını göstermiştir ve bu gözlemler yeni çalışmalarla da desteklenmektedir.¹²⁻¹⁵

Ancak, *ORAL Surveillance* (A3921133) çalışmasının da etkisiyle, bazı diğer ülkeler gibi, Türkiye'de de Sağlık Bakanlığı RA hastalarında JAK-STAT inhibitörlerinin ancak anti-TNF ajanlara yanıtız hastalarda kullanılabilceğine karar vermiştir.

Aslında uygun RA hasta grubunda, yani tromboz, kardiyovasküler ve serbrovasküler hastalık öyküsü ve riski olmayan, ateroskleroza yatkınlık yapan ciddi ko-morbiditelerin eşlik etmediği seçilmiş hastalarda JAK-STAT inhibitörleri, yakın izlem koşuluyla güvenle kullanılabilir. Buna karşılık JAK-STAT inhibitörü ajanlar risk faktörleri taşıyan hastalarda tercih edilmemelidir. Bizim görüşümüz de bu yöndedir. Kanımızca, RA hastasının tedavisinin nasıl yapılacağına, bu bilgiler eşliğinde romatoloji uzmanı karar vermeli ve doğru ilacı seçmelidir.

Romatoid Artritte JAK İnhibitörlerinin Etkililiği

RA'da biyolojik ilaçların yaygın kullanımına rağmen, klinik ve hasta ihtiyaçları hala bazı önemli alanlarda karşılanmamaktadır. Biyolojik ajanlar arasında sıklıkla kullandığımız anti-TNF ilaçlarının kesilme oranları ile ilgili veri, dünya kayıtları ve sağlık veritabanları temel alınarak yapılan çalışmalara dayanmaktadır. Konuyla ilgili yapılan 200.000 hastanın yer aldığı 98 çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde 6 ayda 5 hastadan 1'i anti-TNF ilacını bırakma riski olduğu ve bu oranın 4. yılın sonunda 2 hastadan 1'ine yükseldiği ortaya çıkmıştır.¹⁶

RA tedavisinde çok sayıda ilaç seçeneğinin bulunması anti-TNF tedavisi kesildikten sonra nasıl bir tedavi stratejisi izlenmesi gerektiğinin araştırılmasına ihtiyaç doğurmuştur. Yapılan çalışmalarda ilk basamak anti-TNF tedavisinin başarısız olması durumunda, hastaların farklı bir etki mekanizmasına (MoA) geçtiklerinde tedavi etkililiği ve güvenliliğinin nasıl etkilendiği araştırılmaktadır. Bu kapsamda yapılan bir network meta-analizi sonucunda, tüm etkililik ölçütleri için (ACR20,50,70, DAS28 remisyon ve HAQ iyileşmesi), döngü yapmak yerine geçiş yapmanın daha iyi bir sonuç olasılığına sahip olduğunu tutarlı bir şekilde gösterilmiştir. Aynı çalışmada advers olay nedeniyle tedaviyi bırakma veya herhangi bir nedenle tedaviyi bırakma riskinin döngü yapılan hastalarda daha fazla olduğu ortaya çıkmıştır.¹⁷ Yine bu konu ile ilgili yapılan başka bir randomize klinik çalışmada anti-TNF tedavisi başarısızlıkla sonuçlandıktan sonra anti-TNF olmayan bir ajan ile tedaviye geçmek DAS28-ESR'ye göre remisyon ve düşük hastalık aktivitesine ulaşmada belirgin iyileşmeler göstermiştir.¹⁸

Ülkemizdeki onaylı endikasyonlarına uyumlu olarak bu noktada tedavi algoritmasında ikinci basamakta devreye giren üç JAK inhibitörünün de (tofasitinib, barisitinib ve upadasitinib) metotreksat-naif olan, metotreksat veya diğer geleneksel hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlara yetersiz yanıt veren ya da biyolojik DMARD'lara yetersiz yanıt veren farklı RA hasta popülasyonlarında yapılmış randomize klinik çalışmaları bulunmaktadır. Üç JAK inhibitörünün de çalışmalarda metotreksat ile kombine kullanımına izin verilmiştir.

Bu çalışmalarda biyolojik DMARD-dirençli hastalarla yapılanlara bakıldığında; ORAL-STEP çalışmasında tofasitinib'in romatoid artrit tedavisi için ülkemizde onaylı olan dozu günde 2 kez 5 mg alan grup çalışmanın primer sonlanım noktaları olan 3. ayda ACR20 yanıt oranı, HAQ-DI başlangıca göre değişlilik, DAS28-ESR<2.6 olma oranlarında anlamlı etkililik göstermeye başlamış ve 6 ay içinde hızlı ve klinik olarak anlamlı iyileşmeler

sağlamıştır.¹⁹ SELECT-BEYOND çalışmasında günde 1 kez 15 mg upadastinib alan gruptaki hastalar primer sonlanım noktaları olan 12. haftada ACR20 yanıt oranı ve DAS28-CRP < 3.2 oranların plaseboya göre hızlı etkililik göstererek tedaviye dirençli romatoid artritli hastalarda 24 haftaya kadar plaseboya kıyasla anlamlı iyileşmeler sağlamıştır.²⁰ RA-BEACON çalışmasında çalışma kollarının her ikisinde de kullanılan doz barisitininib (2 mg ve 4 mg) romatoid artrit tedavisi için ülkemizde onaylı olmakla birlikte, ikisi de çalışmanın primer ve sekonder sonlanım noktaları olan 12. haftada ACR20, HAQ-DI ve başlangıca göre DAS28-CRP’de değişiklikte plasebo’ya göre anlamlı üstün etkililik göstermiştir ve 24 hafta boyunca iyileşmeyi korumuştur.²¹ Barisitininib’in düşük doz seçeneğinin mevcut bulunması remisyon hastalarında ya da farklı sebeplerden doz düşürmek istendiğinde tedavide avantaj sağlamaktadır.

Özet olarak; tedavisi zor hasta grubu olan biyolojik DMARD’lara yetersiz yanıt vermiş hastalarda üç JAK inhibitörü, plasebo’ya karşı farklı etkililik sonuç ölçütlerinde (ACR20,50,70, DAS28, SDAI/CDAI) üstünlük göstermiştir. (Tablo)²². Ek olarak önemli etkililik sonuçları başta ağrı olmak üzere hasta tarafından bildirilen sonuçlarda (PRO’lar) iyileşmeler olduğu görülmüştür.

Önceki bölümlerde bahsedilen JAKi’lerinin etki mekanizmalarının genişliğinin pek çok ilacın etki mekanizmasını zaten kapsamaması tedaviye yanıt olasılığını arttırmakta ve tedaviye dirençli hastalarda JAKi’lerinin önerilmesinin nedenini açıklamaktadır.

Literatürde JAK inhibitörlerinin ardışık olarak kullanıldığı gözlemsel çalışmalar olmakla birlikte bu ajanların etkililiğini kafa kafaya karşılaştıran çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.^{23,24}

Tablo. JAK inhibitörlerinin faz çalışmalarındaki ACR 20 yanıt yüzdeleri. Janus kinaz (JAK) inhibitörleri, tüm çalışmalarda metotreksat ile birlikte uygulanmıştır. Sunulan veriler doğrudan karşılaştırmalar için kullanılmamalıdır.²²

	Tofasitinib (2x5 mg)		Barisitininib (4 mg)		Upadastinib (15 mg)	
bDMARD yanıtızsız	ORAL Step (3 ay) (ACR20)	42	RA-BEACON (6 ay) (ACR20)	55	SELECT-BEYOND (3 ay) (ACR20)	65

Romatoid Artrit’te Türkiye’de Onaylı JAK İnhibitörleri’nin Güvenliliği^{25,26}

Sitokinler pek çok otoimmün ve inflamatuvar hastalıkta kritik roller üstlenmektedir. Hücre dışı sitokinleri veya bunların reseptörlerini hedef alan biyolojik tedaviler RA başta inflamatuvar hastalıkların tedavisinde çığır açmış olmalarına karşın tam anlamıyla başarılı olduklarını söylemek maalesef mümkün değildir, nitekim pek çok hastalıkta biyolojik tedavilere rağmen hatırı sayılır hastada remisyon veya hatta düşük hastalık aktivitesine

ulaşmak da mümkün olamamaktadır. Bu nedenle inflamatuvar hastalıkların patogenezinde rolü olduğu bilinen pek çok sitokinin hücre için sinyalizasyonunu düzenleyen JAKların inhibisyonu romatolojik hastalıkların tedavisinde önemli bir alternatif olmaktadır.

JAK inhibitörlerinin müdahil olduğu sitokin yolları nedeniyle bazı yan etkileri beklenir olsa da diğer pek çok yan etkiyi etki mekanizması ile açıklamak güç olabilir. Ancak unutmamak gerekir ki JAK inhibitörlerinin hemen tamamı hızla absorbe olur ve karaciğer/böbrekler aracılığı ile plazmadan klirens de hızla gerçekleşir. Bu durum, ciddi bir yan etki ile karşılaşılması hâlinde bir avantaj sağlayabilir.

Türkiye’de RA tedavisinde kullanılan JAK inhibitörleri ile en sık görülen yan etki, diğer immünsupresif/immünomodülatör tedavilerde de beklenildiği üzere, ciddi ve fırsatçı enfeksiyonlardır. Ancak varisella zoster reaktivasyonu, interferonların antiviral yanıtta rolü de göz önünde bulundurulduğunda, bu grup ilaçlar için spesifik bir yan etki gibi görülmektedir. Ancak JAK1 spesifik inhibe eden ilaçlar ve TYK2 inhibitörleri ile zoster reaktivasyonu daha az sıklıkta görülüyor olabilir.

Janus kinazlar B hücreleri, T hücreleri gibi adaptif immün sistem hücrelerinin proliferasyonu ve fonksiyonlarında görevli sitokinlerin sinyalizasyonunda görev aldığı için JAK inhibisyonu ile geçici lenfopeni görülebilir. JAK2 aracılı sinyalizasyonun myelopoez ve eritropoezdeki rolü nedeni ile ayrıca bu grup ilaçlar ile hemoglobin düzeyinde ve nötrofil sayısında da azalma görülmektedir. Beklenileceği üzere JAK2 sinyalizasyonuna etkili olmayan inhibitörler (filgotinib, upadasitinib gibi) ile özellikle düşük dozlarda hemoglobin düzeyinde azalma daha düşük sıklıkta görülebilir. Hatta inflamasyonun baskılanması nedeniyle hemoglobin düzeyinde iyileşme bile beklenebilir.

İnterlökin 6 (IL-6)’nın etkisi ile karaciğerde lipid sentezinin azalması, lipid alımının ve lipolizin artması beklenmektedir. Ayrıca yine hücre için sinyalizasyonunda JAK moleküllerinin görev aldığı interferonların kolesterol sentezini azalttığı ve hücre içi kolesterol akümülyasyonuna yol açtığı ve JAK moleküllerinin hem IL-6 hem de interferonların hücre içi sinyalizasyonunda görev aldığı göz önünde bulundurulduğunda JAK inhibitörleri ile lipid profilinde değişiklik gözlenmesi beklenebilir. Gerçekten JAK inhibisyonu ile düşük ve yüksek dansiteli lipoprotein düzeylerinde artış bildirilmektedir. Bununla birlikte inflamatuvar hastalıklarda kardiyovasküler risk artışı olduğu ve bunun da inflamasyona bağlı lipid profili değişiklikleri yanında diğer bazı bilinmeyen mekanizmalarla gerçekleştiği de hatırdan tutulmalıdır.

Janus kinaz inhibitörleri ile malignite, kardiyovasküler ve tromboemboli konusunda güvenlik sinyali; randomize, kontrollü ve açık etiketli bir faz IIIb-IV çalışma olan ORAL Surveillance ile gündeme gelmiştir. Bu çalışmada, kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörlerinden zengin bir romatoid artrit popülasyonunda,

tofositinib ve TNF inhibitörleri (anti-TNF) karşılaştırılmıştır. Güvenlik sonlanım noktası ile yapılan bu non-inferiorite çalışmasında tofasitinib 5 ve 10 mg (BID) ile anti-TNF (adalimumab ve etanercept) karşılaştırılmış ve majör adverse kardiovasküler olay (MACE) ve kanser için tofasitinib dozlarının anti-TNF'ne non-inferioritesi gösterilememiştir. Nitekim aradaki farkın güven aralığı önceden belirlenen non-inferiorite üst sınırı olan 1.8'in üzerinde yer almıştır. Bu çalışmada 5.5 yılı aşan takip süresinde kümülatif MACE olasılığı tofasitinib dozlarında %5.8 ve anti-TNF için %4.3 hesaplanmıştır. Yine non-fatal myokard infarktüsü için kümülatif tahmin edilen olasılık ise sırasıyla tofasitinib ve anti-TNF gruplarında %2.2 ve %0.7 olarak bildirilmiştir. Alt grup analizlerinde MACE insidans hızı ≥ 65 yaş bireylerde, (anti-TNF ile kıyaslandığında) tofasitinib kollarında ve Kuzey Amerika'da (dünyanın diğer bölgeleri ile kıyaslandığında) daha yüksek bulunmuştur. Söz konusu çalışmada MACE için bazaldeki risk faktörleri; halen sigara içimi, aspirin kullanımı, ≥ 65 yaş ve erkek cinsiyet olarak bildirilmiştir.

Diğer yandan büyük ulusal kayıt kütükleri gibi gerçek yaşam verilerinde JAK inhibitörleri ile (ORAL surveillance benzeri popülasyonlarda bile) artmış MACE gösterilememiştir. Örneğin Almanların RABBIT kayıt kütüğünde JAK inhibitörleri ile MACE insidans hızının biyolojik DMARD'lardan daha yüksek olmadığı ve konvansiyonel sentetik DMARD'lardan daha düşük olduğu bildirilmiştir.

ORAL surveillance çalışmasında medyan 4 yıllık takipte, non-melanom cilt kanserleri dışlandığında kanser insidansı tofasitinib kollarında %4.2 ile (anti-TNF kolunda %2.9 ile kıyaslandığında) daha yüksek bulunmuştur. Her ne kadar non-inferiorite gösterilememiş olsa da anti-TNF kıyaslandığında tofasitinib tedavi kollarında nümerik olarak (non-melanom cilt kanseri hariç) tüm maliniteler daha yüksek bulunmuş ve tofasitinib tedavisi ile (anti-TNF'ne göre) HR 1.48 (%95 CI 1.04-2.09) olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada tofasitinib kollarında en sık bulunan kanser tipi akciğer, anti-TNF kolunda ise meme kanseri olduğu rapor edilmiştir. Yine ORAL surveillance çalışmasında kanser için bazal risk faktörleri; ≥ 65 yaş ve sigara içimi (herhangi bir dönemde) olarak rapor edilmiştir. Bu çalışmanın post hoc analizi tedavi süresinin de (>18 ay) JAK inhibitörleri ile kanser gelişiminde etkisi olabileceğini düşündürmüştür. JAK inhibitörleri ile cilt kanseri riskine dair sinyal Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) 2022 yılında yayınlanan farmakovigilans veritabanından gelmiştir. Bu raporda tofasitinib, ruksolitinin ve daha az oranda barisitinin ile melanom ve non-melanom cilt kanserlerinde orantısız bir sinyal elde olunmuştur. Oysa gerçek yaşam verileri JAK inhibitörleri ile tedavinin, anti-TNF veya diğer biyolojik tedavilerle kıyaslandığında, malinite riskinde artışa yol açtığını doğrulamamaktadır.

Son olarak ORAL surveillance çalışmasında venöz tromboemboli (VTE), derin ven trombozu (DVT) ve pulmoner emboli (PE) insidans hızları tofasitinib kollarında, Anti-TNF ile kıyaslandığında daha yüksek bildirilmiştir. VTE, DVT ve PE insidansı daha önce VTE öyküsü olanlarda daha yüksek bulunmuştur. PE için bazaldeki risk faktörleri arasında; VTE öyküsü, oral kontraseptif/hormon replasmanı kullanımı, BMI'in ≥ 30 kg/m, ≥ 65 yaş ve

hipertansiyon öyküsü olması sayılmıştır. Gerçek yaşam verilerinde de benzer yönde bulgular bildirilmiştir. İsveç kayıt kütüğünde özellikle VTE sıklığının anti-TNF ile kıyaslandığında barisitininib veya tofasitinib alanlarda daha sık gözleendiği bildirilmiştir. İlginç şekilde MACE ve VTE için JAKi tedavisinde artmış risk hemen daima romatolojik hastalıklarda dikkat çektiği için tedavi yanında hastalık ilişkili faktörlerin de bu gözlemde yeri olabilir.

Sonuç olarak JAK inhibitörlerinin kullanımı sırasında diğere immünsupresif/immünmodülatör tedavilerle de beklenen ve yönetilmesi göreceli kolay bir yan etki olarak enfeksiyonlar konusunda dikkatli olunmalıdır. Özellikle zoster reaktivasyonu bu grup için spesifik bir etki gibi görölmektedir. Ancak multidermatomal reaktivasyonun nadir göröldüğü de hatırlanmalıdır. Ayrıca JAK inhibisyonu esnasında erken dönemde lipid profilinin izlemi ve gerekli önlemlerin alınması yanında hematolojik parametrelerin takibi doz ayarlaması için önerilmektedir. Ancak MACE, VTE ve malinite açısından JAK inhibisyonu yapan tedavi ajanlarının özellikle kardiyovasküler riskin artmış olduğı bilinen popölasyonda (≥ 65 yaş, herhangi bir dönemde sigara kullanmış, BMI yüksek ve erkek hastalar gibi) dikkatle kullanılması gerek Avrupa gerekse ölkemiz düzenleyici kuruluşlarınca önerilmektedir.

JAK-STAT Inhibisyonunda Selektivite: Etkililik Ve Güvenlilik Üzerine

RA tedavisinde kullanılabilen 3 farklı JAK inhibitörü ölkemizde aktif olarak kullanılmaktadır: tofasitinib (JAK1 ve JAK3, daha az olarak da JAK 2 inhibitörü), barisitininib (JAK1 ve JAK2 inhibitörü) ve upadasitinib (JAK1 selektif inhibitörü). In vitro çalışmalar aracılığıyla bu ajanların her birinin farklı JAK molekülleri üzerindeki inhibitör özellikleri üzerinden selektivite düzeyleri isimlendirilmiştir. Bununla birlikte, bu ajanların etkin dozlarının, RA patogenezinde yer alan sitokin ve interlökinler üzerindeki inhibitör etkileri in vitro çalışmalarda benzer düzeyde saptanmaktadır. Bilinmesi gereken bir diğere husus da her ne kadar selektiviteden söz edilse de bu ajanların artan dozlarında ve hasta özelliklerine göre kendilerine özgü JAK molekülleri dışındaki JAK moleküllerini de inhibe edebilirler.¹

Etkililik açısından bakılacak olursa, her 3 ajanı kafa kafaya karşılaştıran bir çalışma olmadığı için, ancak dolaylı olarak çıkarımlar yapılması mümkündür. Her ne kadar ACR yanıt yüzdelerinde bazı sayısal farklılıklar olsa da dolaylı yapılan karşılaştırmalarda, her 3 ajanın RA hastalarında klinik, fonksiyonel ve radyografik olarak anti-TNF ajanlara veya diğere biyolojik ajanlara yanıt vermeyen hastalarda benzer etkililiğe sahip oldukları söylenebilir.²⁷

Romatoid artrit tedavisinde son yıllarda en çok konuşulan konulardan bir tanesi JAK inhibitörlerinin güvenlik profilleridir. Tofasitinibin kardiyovasküler güvenlik profilinin araştırıldığı ORAL Surveillance çalışması

sonuçları ışığında artmış olarak saptanan kardiyovasküler hastalık sonlanım riski, sağlık otoriteleri tarafından bir sınıf etkisi olarak yorumlanmış, bu paralelde de kara kutu önerileri bu ajanlar için yayınlanmıştır. Kardiyovasküler ve tromboembolik olaylar üzerine barisitinib ile yapılan randomize kontrollü çalışma devam etmekle birlikte her 3 ajan üzerinden yapılan kayıt kütüğü ve gerçek yaşam verisi çıkarımları, sağlık otoritelerinin 'sınıf etkisi' kabullenmesine paralel sonuçlar ortaya koymaktadır.^{1,27} Diğer advers etkiler konusundan da hem klinik deneyimler, hem de klinik çalışmalar, şu anda anladığımız anlamdaki selektivite ile paralellik gösteren bir ayrışma rapor etmemektedir. Ajanlar arasında küçük farklılıklar dışında belirgin bir yan etki profili ayrışması göze çarpmamaktadır.^{1,27}

JAK İnhibitörlerinin Geleceği: Yeni Moleküller, Yeni Hedefler

Janus kinaz inhibitörleri, hedef aldıkları JAK proteinleri aracılığıyla birçok sitokin sinyal yolunu modüle eder. Bu sinyal yollarının geniş çaplı baskılanması etkin klinik sonuçlar sağlarken, yan etkilerin azaltılması ve etkinliğin artırılması için yeni molekül ve yaklaşımlar üzerinde yoğun şekilde çalışılmaktadır. Son yıllarda geliştirilen yeni nesil JAK inhibitörleri, özellikle selektiviteyi artırarak hem güvenlik profilini iyileştirmeyi hem de hastalıkla ilişkili spesifik sitokin yollarını daha etkin bir şekilde hedeflemeyi amaçlamaktadır. Bu yazıda, allosterik inhibitörler, organ seçici inhibitörler, transdermal ve inhale uygulamalar gibi yeni nesil JAK inhibitörlerinin gelecekteki potansiyel kullanımları ele alınacaktır.³

Allosterik JAK İnhibitörleri

Klasik JAK inhibitörleri, JAK proteinlerinin kinaz bölgelerinde yer alan ATP bağlanma ceplerine bağlanarak etkilerini gösterir. Ancak bu inhibitörler, JAK proteinlerinin genel bir inhibisyonunu sağladıkları için hedef alınan sitokin yolları dışında diğer sinyal yollarını da etkileyebilir ve istenmeyen yan etkilere yol açabilir. Bu sorunun üstesinden gelmek amacıyla geliştirilen allosterik JAK inhibitörleri, kinaz bölgesi yerine JAK'ların düzenleyici pseudokinaz bölgelerine bağlanarak onların konformasyonel değişimlerini engeller ve sadece belirli JAK alt tiplerinde aktivite gösterir. Bu mekanizma sayesinde, JAK inhibitörlerinin daha spesifik sinyal yollarına etkisi artırılırken, hedef dışı etkiler azaltılır ve daha güvenli bir tedavi profili sunulur.

Allosterik inhibitörlerin önemli bir örneği olan deucravacitinib, TYK2 inhibisyonu yoluyla plak psoriasis tedavisinde kullanılmış ve klinik çalışmalarda hem etkinlik hem de güvenlik profili açısından umut vaat eden sonuçlar elde edilmiştir. Deucravacitinib, TYK2'nin pseudokinaz bölgesine bağlanarak sitokin reseptörü ile etkileşimini engeller ve bu sayede IL-12, IL-23 ve tip I interferon sinyal yollarını spesifik olarak inhibe eder. TYK2 aracılı bu yolların selektif baskılanması, psoriasis başta olmak üzere birçok inflamatuvar hastalıkta etkinlik

sağlayabilir ve geleneksel JAK inhibitörlerine göre daha düşük yan etki profili ile öne çıkabilir. Özellikle enfeksiyon ve hematolojik yan etkilerin azaldığı gözlemlenmiştir.

Diğer allosterik TYK2 inhibitörleri ile yapılan çalışmalar incelendiğinde, plak psöriasis, psöriatik artrit ve sistemik lupus eritematozus gibi hastalıklarda klinik araştırmaların devam ettiği görülmektedir.²⁸

Organ Spesifik Etki: Daha Güvenli Bir Yaklaşım

JAK inhibitörlerinin sistemik kullanımı, hedeflenen organ veya dokunun ötesinde geniş bir sitokin spektrumunu etkileyerek istenmeyen sistemik yan etkilere neden olabilir. Bu nedenle, organ spesifik JAK inhibitörlerinin geliştirilmesi, özellikle inflamasyonun lokalize olduğu hastalıklarda etkili ve güvenli bir tedavi yöntemi olarak değerlendirilmektedir. Gastrointestinal inflamasyon, özellikle inflamatuvar bağırsak hastalıkları (IBD) gibi durumlarda, hedefe yönelik tedaviye duyulan ihtiyaç büyüktür. Sistemik JAK inhibitörlerinin gastrointestinal yan etkileri sınırlı olmasına rağmen, bağırsak duvarındaki lokal etkilerin artırılmasıyla hem daha yüksek etkinlik sağlanabilir hem de güvenlik profili iyileştirilebilir.

Organ seçiciliği sağlayan tedavi stratejilerinin bir diğer örneği ise, özellikle akciğer inflamasyonunun öne çıktığı astım ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) gibi hastalıklarda kullanılmak üzere geliştirilen inhale JAK inhibitörleridir. İnhalasyon formülasyonları, ilaçların direkt olarak hedef dokuya ulaşmasını sağlayarak sistemik dolaşıma daha az ilaç geçişi olmasına olanak tanır ve bu sayede istenmeyen sistemik yan etkiler minimuma indirilir.

Yine topikal JAK inhibitörleri dermatoloji pratiğini ciddi şekilde değiştirmiştir. Atopik dermatit ve vitiligo gibi inflamatuvar cilt hastalıklarının tedavisinde topikal JAK inhibitörleri, son yıllarda önemli bir kullanım alanı bulmuştur. Ruxolitinib krem, atopik dermatitin kısa süreli tedavisinde kullanılan ilk topikal JAK inhibitörü olarak FDA onayı almış ve özellikle ciltteki inflamasyonu baskılayarak kaşıntı ve diğer semptomlarda hızlı bir iyileşme sağlamıştır. Topikal JAK inhibitörlerinin en büyük avantajı, lokal inflamasyonu etkin bir şekilde baskılaması ve sistemik yan etkilerin minimal düzeyde olmasıdır. Ancak, topikal formülasyonlar sınırlı emilim gösterdiğinden, yalnızca yüzeysel inflamasyon durumlarında kullanılabilir. Bu nedenle, daha derin dokulara nüfuz edebilecek transdermal JAK inhibitörleri üzerine çalışmalar devam etmektedir.

Topikal JAK inhibitörlerine ek olarak, transdermal JAK inhibitörleri cilt üzerinden emilerek daha geniş ve derin dokulara etkili bir tedavi sağlamayı hedefler. Transdermal uygulamalar, cilt bariyerini geçerek cilt altı dokulara ulaşır ve uzun süreli etki sağlar. Bu uygulama yöntemi, sistemik tedavi gerektiren ancak sistemik yan etkilerin azaltılması gereken hastalık durumlarında önemli bir potansiyele sahiptir. Özellikle romatolojik

hastalıklarda lokal eklem ve dokularda inflamasyonun baskılanması amacıyla transdermal formülasyonlar geliştirilmektedir.²⁵

Diğer JAK İnhibisyon Modları

JAK inhibitörlerine alternatif olarak, küçük interferans RNA'ları (siRNA'lar) ve doğal metabolitler gibi alternatif inhibitör stratejileri araştırılmaktadır. siRNA'lar, spesifik JAK mRNA'larını hedef alarak JAK proteinlerinin üretimini inhibe eder ve sitokin sinyallemesini durdurur. Bu strateji, özellikle lokal inflamasyonun baskılanması gereken durumlarda etkili olabilir. JAK1'e karşı geliştirilen spesifik siRNA'lar, vitiligo ve inflamatuvar bağırsak hastalıklarında umut verici sonuçlar elde etmiştir.²⁹

İtakonat ise Krebs döngüsünden türetilmiş doğal bir metabolit olup, makrofajlarda JAK1 sinyallemesini baskılayarak anti-inflamatuvar etki gösterir. İtakonat türevleri, sepsis ve psoriasis gibi hastalık hayvan modellerinde başarıyla test edilmiştir. Özellikle 4-metil itakonat, makrofajların pro-inflamatuvar aktivitesini durdurarak JAK1 inhibisyonu sağlar. Bu tür alternatif yollar, JAK inhibitörlerinin yan etkilerini azaltma ve spesifik sitokin yollarını hedef alma potansiyeline sahiptir.^{30,31}

Sonuç

JAK inhibitörleri, inflamatuvar ve otoimmün hastalıkların tedavisinde çığır açıcı gelişmeler sunmaya devam etmektedir. Geleneksel inhibitörlerin yerini, allosterik inhibitörler, organ spesifik formülasyonlar ve yeni hedefleme stratejileri olarak daha yüksek etkinlik ve güvenlik sağlayacak tedavi yöntemleri araştırılmaktadır. Gelecekte bu tedavi stratejilerinin klinik pratiğe entegrasyonu ile JAK inhibitörleri, daha fazla hastada daha güvenli ve etkili bir tedavi sunabilecek potansiyele sahiptir.

***Bu yazıda yer alan bazı moleküller Türkiye'de onaylı/ruhsatlı olmayabilir.**

KAYNAKLAR

1. Bonelli M, Kerschbaumer A, Kastrati K, Ghoreschi K, Gadina M, Heinz LX, et al. Selectivity, efficacy and safety of JAKinibs: new evidence for a still evolving story. *Ann Rheum Dis*. 2024;83(2):139-60.
2. O'Shea JJ, et al. JAKs and STATs in immunity, immunodeficiency, and cancer. *N Engl J Med*. 2013 Jan 10;368(2):161-70. doi: 10.1056/NEJMra1202117. PMID: 23301733; PMCID: PMC7604876.
3. Choy EH. Clinical significance of Janus Kinase inhibitor selectivity. *Rheumatology (Oxford)*. 2019 Jun 1;58(6):953-962. doi: 10.1093/rheumatology/key339. Erratum in: *Rheumatology (Oxford)*. 2019 Jun 1;58(6):1122. doi: 10.1093/rheumatology/kez002. PMID: 30508136; PMCID: PMC6532440.

4. Fridman JS, et al. Selective inhibition of JAK1 and JAK2 is efficacious in rodent models of arthritis: preclinical characterization of INCB028050. *J Immunol*. 2010 May 1;184(9):5298-307. doi: 10.4049/jimmunol.0902819. Epub 2010 Apr 2. PMID: 20363976.
5. Salaffi F, et al. Chronic Pain in Inflammatory Arthritis: Mechanisms, Metrology, and Emerging Targets-A Focus on the JAK-STAT Pathway. *Pain Res Manag*. 2018 Feb 7;2018:8564215. doi: 10.1155/2018/8564215. PMID: 29623147; PMCID: PMC5829432.
6. Popiolek-Barczyk K, Mika J. Targeting the Microglial Signaling Pathways: New Insights in the Modulation of Neuropathic Pain. *Curr Med Chem*. 2016;23(26):2908-2928. doi: 10.2174/0929867323666160607120124. PMID: 27281131; PMCID: PMC5427777.
7. Busch-Dienstfertig M, González-Rodríguez S. IL-4, JAK-STAT signaling, and pain. *JAKSTAT*. 2013 Oct 1;2(4):e27638. doi: 10.4161/jkst.27638. Epub 2014 Jan 2. PMID: 24470980; PMCID: PMC3897502.
8. Harrington R, Al Nokhatha SA, Conway R. JAK Inhibitors in Rheumatoid Arthritis: An Evidence-Based Review on the Emerging Clinical Data. *J Inflamm Res*. 2020 Sep 14;13:519-531. doi: 10.2147/JIR.S219586. PMID: 32982367; PMCID: PMC7500842.
9. Unamity, Kısa Ürün Bilgisi.
10. Rinvoq, Kısa Ürün Bilgisi.
11. Xeljanz, Kısa Ürün Bilgisi.
12. Steven R. Ytterberg, et al. Cardiovascular and Cancer Risk with Tofacitinib in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med* 2022; 386: 316–26. DOI: 10.1056/NEJMoa2109927
13. Aymon R, Mongin D, Bergstra SA, et al. Evaluation of discontinuation for adverse events of JAK inhibitors and bDMARDs in an international collaboration of rheumatoid arthritis registers (the 'JAK-pot' study). *Annals of the Rheumatic Diseases* 2024;83:421-428.
14. Takagi M, et al. *Mod Rheumatol*. 2022;roac089. doi: 10.1093/mr/roac089.
15. Charles-Schoeman C, et al. Risk of major adverse cardiovascular events with tofacitinib versus tumour necrosis factor inhibitors in patients with rheumatoid arthritis with or without a history of atherosclerotic cardiovascular disease: a post hoc analysis from ORAL Surveillance. *Ann Rheum Dis*. 2023 Jan;82(1):119-129. doi: 10.1136/ard-2022-222259. Epub 2022 Sep 22. PMID: 36137735; PMCID: PMC9811099.
16. Souto A, et al. Rate of discontinuation and drug survival of biologic therapies in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis of drug registries and health care databases. *Rheumatology (Oxford)*. 2016 Mar;55(3):523-34. doi: 10.1093/rheumatology/kev374. Epub 2015 Oct 21. PMID: 26490106.
17. Migliore A, et al. Cycling of tumor necrosis factor inhibitors versus switching to different mechanism of action therapy in rheumatoid arthritis patients with inadequate response to tumor necrosis factor inhibitors: a Bayesian network meta-analysis. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2021 Mar 29;13:1759720X211002682. doi: 10.1177/1759720X211002682. PMID: 33854570; PMCID: PMC8010806.
18. Gottenberg JE, et al. Non-TNF-Targeted Biologic vs a Second Anti-TNF Drug to Treat Rheumatoid Arthritis in Patients With Insufficient Response to a First Anti-TNF Drug: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016 Sep 20;316(11):1172-1180. doi: 10.1001/jama.2016.13512. PMID: 27654603.
19. Burmester GR et al ORAL Step investigators. Tofacitinib (CP-690,550) in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: a randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2013 Feb 9;381(9865):451-60. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61424-X. Epub 2013 Jan 5. PMID: 23294500

20. 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):2513-24
21. Genovese MC, Kremer J, Zamani O et al. Baricitinib in patients with refractory rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2016;374(13):1243-52
22. Szekanecz Z, et al. Efficacy and safety of JAK inhibitors in rheumatoid arthritis: update for the practising clinician. *Nat Rev Rheumatol*. 2024;20(2):101-15.
23. Retuerto M, et al. Efficacy and safety of switching Jak inhibitors in rheumatoid arthritis: an observational study. *Clin Exp Rheumatol*. 2021 May-Jun;39(3):453-455. doi: 10.55563/clinexprheumatol/cbanza. Epub 2021 Apr 27. PMID: 33938793.
24. Ciciriello S, et al. Real-world utilisation and switching between Janus kinase inhibitors in Australian patients with rheumatoid arthritis in the OPAL dataset. *Clin Exp Rheumatol*. 2024 Sep;42(9):1763-1772. doi: 10.55563/clinexprheumatol/n0kjax. Epub 2024 May 1. PMID: 38757292.
25. Virtanen A et. al. JAK inhibitor selectivity: new opportunities, better drugs? *Nat Rev Rheumatol* 2024 Sep 9. doi: 10.1038/s41584-024-01153-1
26. Diaz AR et al. Journal club: JAK inhibitors and safety. *Eur J Dermatol* 2024 Jun 1;34(3):338-340. doi: 10.1684/ejd.2024.4716.
27. Harigai M, Honda S. Selectivity of Janus Kinase Inhibitors in Rheumatoid Arthritis and Other Immune-Mediated Inflammatory Diseases: Is Expectation the Root of All Headache? *Drugs*. 2020;80(12):1183-201.
28. Jensen LT, Attfield KE, Feldmann M, Fugger L. Allosteric TYK2 inhibition: redefining autoimmune disease therapy beyond JAK1-3 inhibitors. *EBioMedicine*. 2023 Nov;97:104840. doi: 10.1016/j.ebiom.2023.104840. Epub 2023 Oct 18. PMID: 37863021; PMCID: PMC10589750.
29. Tang Q, et al. Rational design of a JAK1-selective siRNA inhibitor for the modulation of autoimmunity in the skin. *Nat Commun*. 2023 Nov 4;14(1):7099. doi: 10.1038/s41467-023-42714-4. PMID: 37925520; PMCID: PMC10625637.
30. Peace CG, O'Neill LA. The role of itaconate in host defense and inflammation. *J Clin Invest*. 2022 Jan 18;132(2):e148548. doi: 10.1172/JCI148548. PMID: 35040439; PMCID: PMC8759771.
31. Runtsch MC, et al. Itaconate and itaconate derivatives target JAK1 to suppress alternative activation of macrophages. *Cell Metab*. 2022 Mar 1;34(3):487-501.e8. doi: 10.1016/j.cmet.2022.02.002. PMID: 35235776.

Bu çalıştay raporu sağlık mesleği mensuplarına yönelik bilimsel ve eğitici içerik sağlanmasına yardımcı olmak amacıyla Lilly'nin desteği ile hazırlanmıştır. Lilly bu yayındaki hiçbir içeriği etki altına almamış veya teyit etmemiştir.