

Célzott terápiák a reumatológiai gyakorlatban: előnyök és hátrányok

VERECKEI EDIT

TARGETED THERAPIES IN RHEUMATOLOGY PRACTICE: ADVANTAGES AND DISADVANTAGES

A gyulladásos és autoimmun betegségek klinikai képét a proinflammatorikus citokinek és receptoraik hálózata és a kapcsolódó sejteken belüli jelátviteli fehérjék specificitása alakítja ki. Az autoimmun, immunközvetített gyulladásos és az autoinflammációs kórképek és szindrómák patomechanizmusai és szöveti reakciói összetett és sokarcú tünetegyütteseket hoznak létre. A citokin-szignáltranszdukció hierarchikusan épül fel, ezen belül csomópontok és elágazások határozhatók meg. A rendszer elemei párbeszédet folytatnak és homeosztatikus önszabályozó kapcsolatban állnak egymással. A citokinhálózat és a klinikai képek mátrixban ábrázolhatók. A szabályozás autoagresszív felbomlása vezet a patológias állapot kialakulásához. A patogenezis központi tényezőinek farmakológiai gátlása az innovatív célzott terápia. Eszközei tervezett komplementer protein makromolekulák (géntechnológiai úton előállított monoklonális ellenanyagok és receptoranalógok vagy -fúziós proteinek), valamint ugyancsak célpontra tervezett kismolekulájú enzimgátlók. Korábban nem tapasztalt hatásossággal és irányítható toxicitással mélyrehatóan megváltoztatják a célbetegségek természetrajzát és remisszióinak megfelelő vagy azt megközelítő állapotokat eredményeznek. A tanulmány a megcélzott mechanizmusokat és betegségeket, valamint a gátló készítményeket mutatja be.

The clinical picture of inflammatory and autoimmune diseases is shaped by the network of proinflammatory cytokines and their receptors, and by the specificity of associated intracellular signal transduction proteins. Pathomechanisms and tissue responses of autoimmune, immune-mediated inflammatory and autoinflammatory pathologies and syndromes generate complex and multifaceted symptom complexes. Cytokine signalling is structured hierarchically, with well identifiable nodes and branches. Elements of the system are in dialogue and in homeostatic self-regulatory interrelations. The cytokine network and clinical pictures may be represented as a matrix. Autoaggressive dysregulation results in pathologic conditions. The innovative, targeted therapy means pharmacological inhibition of central players in pathogenesis. Its tools are engineered complementary protein macromolecules (genetically engineered monoclonal antibodies and receptor analogues or fusion proteins), further small molecule enzyme inhibitors engineered also for targeting. By unprecedented efficacy and manageable toxicity, they change profoundly the nature of target diseases and result in near-remission or similar conditions. This study presents the targeted mechanisms and diseases, further the inhibitory pharmaceutical products.

reumatológia, ízületi gyulladások, patogenezis, célzott terápiák

rheumatology, arthritis, pathogenesis, targeted therapies

dr. VERECKEI Edit (levelezési cím/correspondence): Országos Mozgásszervi Intézet – Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet telephely 2. Sz. Reumatológiai Osztály/National Institute of Musculoskeletal Diseases, National Institute of Rheumatology and Physiotherapy, 2nd Department of Rheumatology; H-1023 Budapest, Frankel Leó u. 25–29. E-mail: vereckei.edit@omint.hu

Érkezett: 2023. december 3.

Elfogadva: 2024. május 7.

<https://doi.org/10.33616/lam.34.0285>

Az immunológiai/biológiai kutatás új fejlődési foka a „citokinciklus” szemlélete. A ciklus kezdetén egy adott funkciójú nyugvó sejt saját expresszált receptorkészletének valamelyikéhez ligand kapcsolódik. Ez a sejtet saját szignalizációs és transzkripció útján új

produktum felszíni expressziójára és/vagy exkréciójára készíti. A specializált sejtek köre és a citokinhálózat az új felfedezések révén folyamatosan bővül. A klinikai szemlélet fejlődése is nyomon követhető. A citokinhierarchia alapján a biológiai mechanizmusokból következő patoló-

gia tüneti csomópontokba (hub) rendezhető. A tünetek definitív betegségek klinikai képében manifesztálódnak. Ezek összetett betegcsoportokban jelennek meg. Egyes sokarcú betegségek (aktuálisan a psoriasis) természetrajzában jól körülhatárolt területek, domének különíthetők el. A citokinhierarchia belső jeladáscélpontokat mutat fel és így kijelöli a célzott terápia molekuláit (1).

A citokinreceptor komplex hierarchikusan felépülő intercelluláris kommunikációs hálózatahoz hasonlóan multifunkcionális intracelluláris szignáltranszdukciós (jeltovábbító) rendszer kapcsolódik. Ez a citokinrendszer specifikus növekedési/differenciáló/aktiváló üzeneteit a differenciált célsejt szintetikus tevékenységének aktiválására „fordítja le”. Ez a rendszer a kináz enzimek és csatlakozó transzkripció (génexpresszáló) faktorok kombinációjából áll. A proinflammatorikus interleukinok jeltovábbító rendszere a Janus-kinázok (JAK és TYK2 tirozin kináz) és a STAT (signal transducer and activator of transcription) átírási faktorok (négy enzim és jelenleg hat STAT), jelenleg ezeknek tízféle kombinációja létezik (1. ábra) (2).

A célbetegségek klinikai immunpatológiája és célzott terápiája

A reumatológiai/immunológiai innovatív terápiák célpontjai a hagyományos csoportosítás szerint az autoimmun betegségek (adaptív immunitás, autoantitestek, immunkomplexek, vascularis patológia), az immunközvetített gyulladásos betegségek (dominálón a természetes védekezés citokinjei által indukált, szinovialis és enthesális proliferatív/erozív gyulladások), valamint az autoinflammatorikus betegségek (akut nem progresszív gyulladásos epizódok).

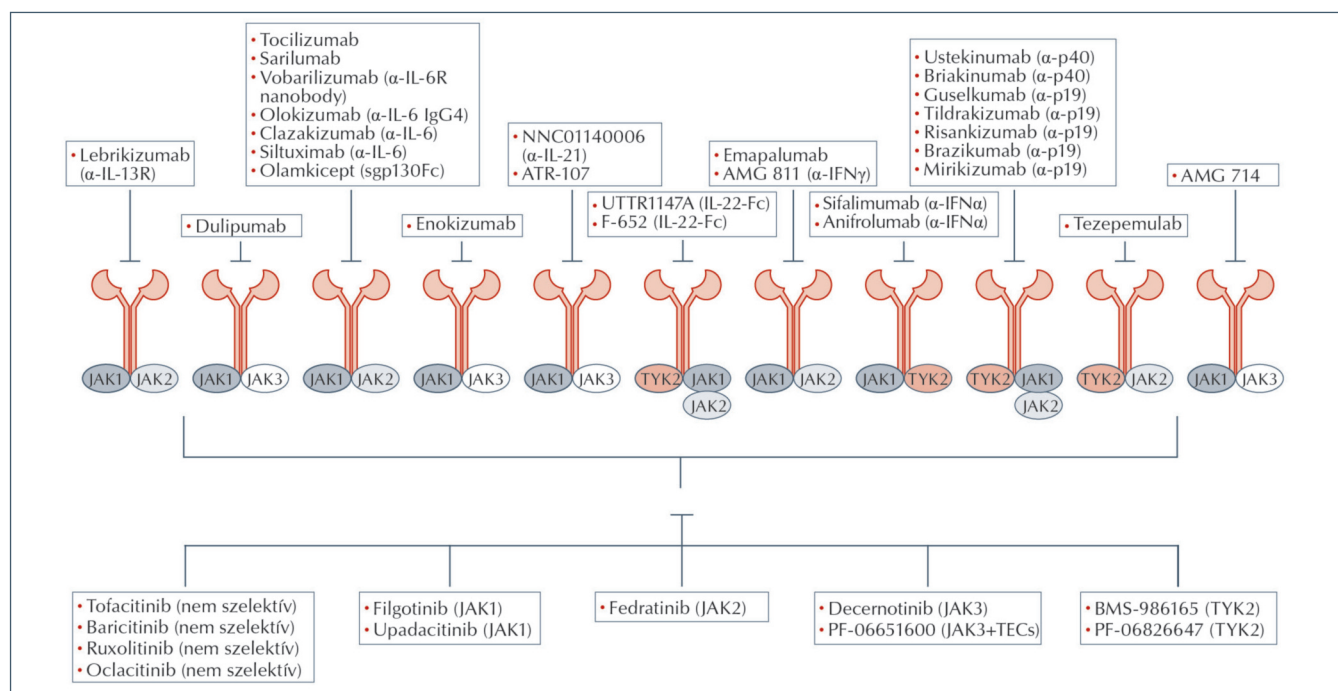
Az autoimmun kategória hagyományosan Th1 típusú szisztémás, szövet/szerv specifikus és sejt-specifikus patológiák szerint osztályozható. A célzott terápia tekintetében reprezentatív betegségek elsősorban a szisztémás lupus erythematosus, valamint a reumatológiai gyakorlatban jelentőséggel bíró nagyérvasculitis, a polymyalgia/óriássejtes arteritis (PMR-GCA) komplex.

Az immunmediált gyulladások (immune-mediated inflammatory disease, IMID) körébe so-

RÖVIDÍTÉSEK

ACPA: anticitrullinált fehérje autoantitestek
BCR: B-sejt-receptor
Breg: B-regulátor lymphocita
CD: sejtfelszíni marker (cluster of differentiation)
CTLA4: gátló sejtfelszíni molekula (cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4)
CU: colitis ulcerosa
DMARD: betegséglefolyást módosító reumai ellenes szerek (disease-modifying antirheumatic drugs)
EMA: Európai Gyógyszerhatóság (European Medicines Agency)
GCA: óriássejtes arteritis (giant cell arteritis)
HLA: humán leukocitaantigén
IBD: gyulladásos bélbetegség (inflammatory bowel disease)
IL: interleukin
IMID: immunmediált gyulladások (immune-mediated inflammatory diseases)
JAK: Janus-kináz jeladó enzim
JIA: juvenilis idiopathiás arthritis
MACE: nagyobb cardiovascularis események (major cardiovascular events)
NET: neutrophilsejt-csapdák (neutrophil extracellular traps)
PD: programozott sejthalál receptor (programmed death)

PMR: polymyalgia rheumatica
PsA: arthritis psoriatica
RA: reumatoid arthritis
RANKL: receptor activator of nuclear κ B ligand citokin
SAPHO: Sacroileitis, Arthritis, Palmoplantar pustulosis, Hyperostosis, Osteitis szindróma
sJIA: szisztémás idiopathiás juvenilis arthritis
SLE: szisztémás lupus erythematosus
SpA: spondylarthritis
SPA: spondylitis ankylopoetica
STAT: signal transducer and activator of transcription átírási faktor
TYK: tirozinkináz jeladó enzim
TCR: T-sejt-receptor
Th: T helper lymphocita
TNF: tumornekrózis-faktor citokin
TNFR: TNF-receptor
TL1A: TNF-like 1A citokin
TRADD: TNFR-receptorhoz kapcsolt D3 domén
Treg: T-regulátor lymphocita
VEGF: vascularis endothelialis növekedési faktor
VTE: vénás thromboemboliás események (venous thrombotic events)
VZV: varicella zoster vírus



1. ábra. A különböző citokinek intracelluláris jelátvitelében szerepet játszó Janus-kinázok (JAK) és a jelenleg ismert JAK-gátlók

rolhatók a szintén Th1 típusú kórképek: rheumatoid arthritis (RA), arthritis psoriatica (PsA), axialis spondylarthritis (SpA), beleértve a pre-radiografikus – nem röntgen – SpA-t is és a típusos spondylitis ankylopoeticát (SPA vagy AS), a juvenilis idiopathiás arthritist (JIA) és a gyulladásos bélbetegségeket (inflammatory bowel diseases, IBD), beleértve a Crohn-betegséget CD) és a colitis ulcerosát (UC), a mozgásszervi manifesztációjukkal (3, 4).

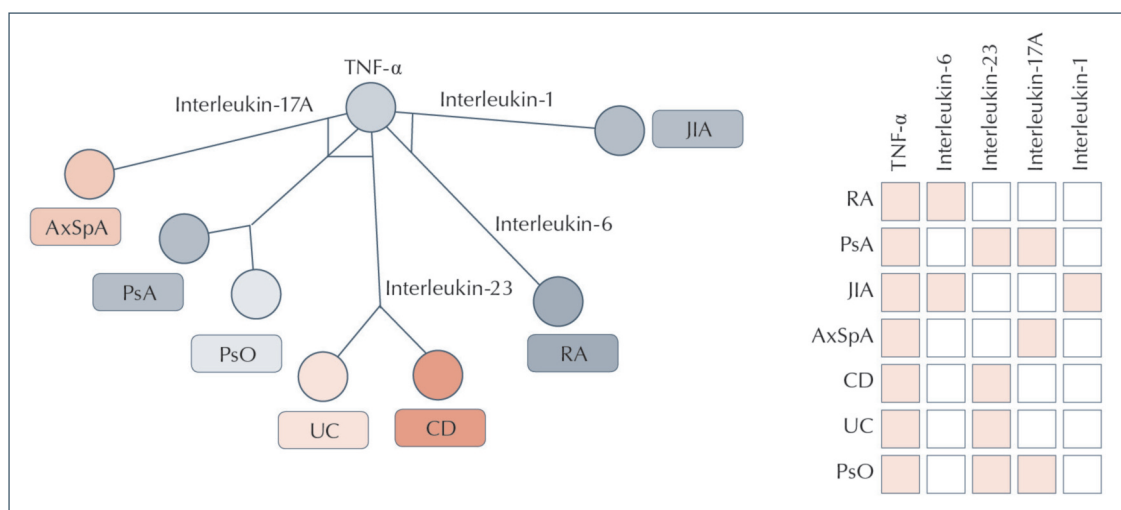
A korszerű szemlélet a Schett és munkatársai által ajánlott, a citokinkomplexek köré csoportosított rendszertan (taxonómia), amely a középponti TNF-től az IL-6, IL-23/17A és az IL-1 elágazásokkal megrajzolt „törzsfá”, mely a megfelelő célbetegségeket is feltünteti. A rendszertan háromdimenziós mátrixban is ábrázolható, amelynek tengelyei a jelzett citokinek és betegségek, valamint harmadik tengelyként a szervi manifesztációk. A rendszertan plasztikusan kirajzolja a csomópontokat („hub”): a betegségek és citokinek által determinált ízület-, gerinc-, bőr- és intestinalis manifesztációkat (2. ábra) (5).

A leírt rendszertannak megfelelően, indikációk szerint mutatjuk be a megfelelő törzskönyvezett célzott terápiás hatóanyagokat (1. és 2. táblázat) és a reprezentatív célbetegségek patogenezisét.

A rheumatoid arthritis patogenezisében két sejtípus, az immunsejtek és az ízületi rezidens sejtek kölcsönhatása a meghatározó. A dendritikus sejtek, a makrofágok és a B-sejtek módosí-

tott fehérjéket mutatnak be a T-sejteknek. Az egyik ilyen lehetőség: az ubiquiter peptidil-arginin deimináz enzim által citrullinált fehérjék autoantigénként történő felismerése. A tüdőben lévő neutrophil extracelluláris csapdák tartalmazzák a citrullinált fehérjéket és felerősítik az autoimmun válaszokat. Az aktivált B-sejtek plazmaszjteké differenciálódnak, amelyek anticitrullinált fehérje autoantitesteket (ACPA) és más autoantitesteket termelnek. Az aktivált immunsejtek közül a T-sejt-szubpopulációk, például a Th1, Th9, Th17 és Th22 proinflammatorikus citokineket termelnek és egyidejűleg szuppresszálják a gyulladáscsökkentő citokineket szekretáló Th2-, Treg- és Breg-sejtek funkcionális aktivitását. A monocyták, makrofágok és neutrophilek is proinflammatorikus citokineket és egyéb faktorokat termelnek. Az ízületekben ezek aktiválják a rezidens sejteket (chondrocyták, fibroblastok, osteoclastok és osteoblastok), melyek további proinflammatorikus mediátorokat szekretálnak. Ilyen a RANK ligand citokin (RANKL), ami a monocyták csontbontó osteoclastokká történő differenciálódását indukálja (3. ábra) (6, 7).

A spondylarthritis – gerincízületi gyulladások – a gyulladásos ízületi betegségek második legnagyobb csoportját képezik. A sajátos patogenezist és patomechanizmust egy immunogenetikai és egy kórszövettani jelenség bizonyítja: az érintettek örökletes hajlama a külső antigének immunológiai felismerését irányító HLA antigének



2. ábra. Citokinkomplexek köré csoportosított rendszertan – taxonómia. Citokintörzsfa – középpontban a TNF-α, citokinek által determinált szervi érintettségek (5)

hordozásában mutatkozik meg, a gyulladás pedig a rheumatoid arthritisre jellemző synovitis helyett az inak, szalagok, ízületi tok, továbbá a rostos porc csonthártyában való lehorgonyzási pontjaiból indul. Az utóbbit enthesitis típusú gyulladásnak nevezzük és a csontátépülést szabályozó tényezők felfokozott expressziója révén ezeken a pontokon erózív gyulladás és ezt követő csontos metaplázia lép fel. Immunpatológiájuk hátterében a bélnyálkahártya és a bőr hám sérülései állnak. Több tényező is szerepet játszhat a folyamatban. A rezidens dendritikus sejtek szöveti alarminok hatására kórosan feldolgozott, arthritogen molekulákat (bakteriális antigéneket és HLA-B27 molekulatöredékeket mutatnak be a T-lymphocyták számára. Ez indítja be az IL-23-Th17-IL-17 kaszkádot. A megterhelt endoplazmás reticulum gyulladásoktól molekulák tömegét szintetizálja (8). A spondylarthritis koncepció az arthritis psoriaticát is magába foglalja. Vezető doménjei az arthritis, az enthesitis és a dactylitis. Az ízületi manifesztációk mellett (perifériás ízület, spondylitis, enthesitis) további jellemzők mutatkozhatnak, úgymint a családi halmozódás, a köröm- és körömágy-érintettség, a röntgenfelvétellel igazolt csontújdonságok, továbbá az uveitis és az aorta vitium. Jellemző a reumatoid faktor hiánya is (9). A biológiai és célzott terápiák széles spektruma alkalmazható (figyelemmel az aktuális törzskönyvi indikációkra és finanszírozási korlátokra). Minthogy az ustekinumab az IL-12 és IL-23 p40 protein alegységéhez egyaránt kapcsolódik, gátló hatása révén az IL-12/23 tengely által indukált számos citokin expressziója visszaszorul.

Az autoinflammatorikus kórképek közé sorolt familiáris láz szindrómák, a szisztémás idiopa-

thiás juvenilis arthritis (Still-betegség, sJIA) és a kristály indukálta gyulladások (köszvény, kalciumkristályok) fő effektor citokinje az IL-1. A súlyos esetek biológiai terápiás gyógyszerei az anakinra IL-1-receptor-antagonista és a canakinumab IL-1-gátló (10).

A szisztémás lupus erythematosus (SLE) patogenezisének középpontjában dendritikus sejtek által bemutatott infektív, elsősorban víruseredetű, és/vagy endogén nukleinsav-töredékek a T- és B-sejt-receptorokon (TCR és BCR) autoreaktív felismerést eredményeznek és antinukleáris autoantitesteket hívnak elő. Ezek komplexmentprotein és nukleáris antigén komplexekké állnak össze, amelyek gyulladáskeltő citokineket, elsősorban IL-6-ot és interferon-α-t generálnak. A komplexek neutrophil „csapdáiban” (NET) halmozódnak fel, amelyek további citokintrigert jelentenek. A NET-osis a neutrophilek speciális sejtthálája oxidatív szétrobbanást követően. Az extracelluláris váló kromatin (DNS + hisztin) aggregált hálót hoz létre. A háló megköti a kemokineket, citokineket, immunkomplexeiket, ezáltal limitálhatja a gyulladást, de maga is további autoimmun folyamatokat indukálhat. A B-sejt-aktivációt a B-sejt-differenciálódási faktorok (BAFF és APRIL) teszik önfenntartóvá. Mindez elsősorban vasculitiseket eredményez az SLE-„célszervekben” (vese, bőr, tüdő) (11). A célzott terápia szinte valamennyi ágensét (a TNF-gátlók kivételével) alkalmazzák, különböző hatásossággal és kockázatokkal. A jelenleg törzskönyvezett készítmények a belimumab és az anifrolumab. Pozitív vizsgálati eredmények alapján szóba jöhetnek off label egyes ismert biológikumok, elsősorban rituximab, IL-6-gátlók és abatacept, valamint egyes JAK-gátlók. Számos

1. táblázat. Reumatológiai biológiaiválasz-módosító gyógyszerhatóanyagok

Hatóanyag, ATC kód, kiszerelés*	Javallatok	Jelentős nem kívánt hatások	Ellenjavallatok
<i>TNF-α-gátlók L04AB</i>			
<i>Adalimumab L04AB04</i> 20 mg, 40 mg injekció és toll	ADA (EMA regisztráció): PsA, HS, Crohn, JIA (pJIA, eaJIA, jPP), jCrohn, juvenilis uveitis, nr-axSpA, PsO, RA, SPA CZP: PsA, axSpA, PsO, RA, SPA. Adható terhes- ségben és lactatio alatt ETA: PsA, nr-axSpA, pJIA, oJIA, eaJIA. RA, SPAeaJIA. GOL: PsA, RA, CU, SPA IFX: PsA, RA, felnőtt és jCrohn. felnőtt és jCU, PsO	Általános figyelmeztetés: fertőzések, latens tbc-ak- tiváció, opportunist fertő- zések (Listeria), hepatitis B-aktiváció, psoriasis-induk- ció, csontvelő-elégtelenség, allergiás reakciók, szívelég- telenség progressziója CZP, ETA, IFX: lásd még az alkalmazási előírást is	Általános: Allergia a ható- anyagra, súlyos vagy keze- letlen infekciók, aktív tbc, aktív malignus betegség, sclerosis multiplex, súlyos szívelégtelenség
<i>Certolizumab pegol L04AB05</i> 200 mg subcutan kéthetente			
<i>Etanercept L04AB01</i> IgG Fc-TNFR2 fúziós protein 10, 15, 50 mg injekció, toll			
<i>Golimumab L04AB06</i> 45 és 50 mg injekció, toll			
<i>Infliximab L04AB02</i> 100 mg por, infúzióhoz			
<i>IL-6-receptor-gátlók L04AC</i>			
<i>Tocilizumab L04AC07</i> 162 mg toll, 80, 200, 400 mg injekciós oldat	TCZ: RA,sJIA, pJIA, citokin release szindróma, óriássejtes arteritis (GCA) SARI: csak RA	Fertőzések, injekciós reak- ciók, allergia, májenzim- emelkedés, hyperlipaemia, neutropenia, diverticulitis, perforáció	Allergia a hatóanyagra, súlyos fertőzések, kivéve Covid-19
<i>Sarilumab L04AC14</i> 150 és 200 mg injekció és toll			
<i>CD20 sejteltávolító ellenanyag L01FA</i>			
<i>Rituximab L01FA01</i> 100 mg injekciós oldat	RA, polyangiitis granulo- matosa, mikroszkópos polyangiitis, pemphigus	Fertőzések, allergiás reak- ció, infúziós reakció, hepa- titis B-aktiváció	Allergia a hatóanyagra, aktív súlyos fertőzések, súlyosan legyengült immunrendszerű betegek, súlyos szívelégtelenség
<i>B-sejt-proliferáció-gátlók</i>			
<i>Belimumab L04AA26</i> 200 mg injekció, 200 mg toll	SLE, LN	Allergia a készítményre, fertőzések, progresszív multifokális leukoencepha- lopathia, malignus és lymphoproliferatív beteg- ségek nagyobb kockázata	Allergia, élő kórokozót tar- talmazó vakcináció. Figyelmeztetés – nem aján- lott: súlyos, aktív, központi idegrendszeri lupus, HIV- fertőzés, korábban lezajlott vagy jelenleg fennálló hepa- titis B- vagy C-fertőzés, hypogammaglobulinaemia (IgG < 400 mg/dl) vagy IgA-hiány (IgA < 10 mg/dl), a kórtörténetben szereplő, létfonosságú szerveket érintő transzplantáció, haemopoeticus őssejt/ csontvelő-transzplantá- ció vagy vesetranszplan- táció
<i>Anifrolumab L04AA51</i> 300 mg infúzió	Aktív SLE	Allergia. Figyelmeztetés: fertőzések (VZV), új malignus betegségek vagy relap- szus kockázata	Allergia a készítményre
<i>CD80/86 kostimulációgátló L04AA</i>			
<i>Abatacept L04AA24</i> IgG Fc-CTLA4 fúziós protein, 125 mg subcutan hetente vagy intravénás infúzió	RA, PsA, pJIA	Fertőzések, allergiás reakció, infúziós reakció, leukopenia	Aktív fertőzések

Folytatás a következő oldalon

1. táblázat. Folytatás az előző oldalról

Hatóanyag, ATC kód, kiszerelés*	Javallatok	Jelentős nem kívánt hatások	Ellenjavallatok
<i>IL-1-gátló L04AC</i>			
<i>Anakinra L04AC03</i> 100 mg subcutan naponta	RA, periodikus lázszindrómák	Fertőzések, injekciós reakció	Allergia a készítményre, aktív súlyos fertőzések
<i>Canakinumab L04AC08</i> 150 mg injekció	Familiális láz-szindrómák, szisztémás juvenilis idiopathiás arthritis (sJIA, felnőtt Still-betegség is), arthritis urica	Allergia, eosinophiliával és szisztémás tünetekkel, fertőzések, neutropenia, lymphopenia, makrofág aktivációs szindróma (Still-betegségben)	
<i>IL-17-gátlók L04AC</i>			
<i>Secukinumab L04AC10</i> 150 mg injekció	SECU (teljes EMA regisztáció): Aps, axSpa + nr-axSpa, + SPA, HS, PP, jPP, JIA (eaJIA, jPsA), IXE: SPA, axSpa, nr-axSpa, PsA, PP, jPP	Légúti fertőzések, (anti-TNF naív), injekciós reakció, súlyos gyulladásos bélbetegség (ritka)	Aktív fertőzések, súlyos aktív gyulladásos bélbetegség
<i>Ixekizumab L04AC13</i> 80 mg subcutan 8 hetente vagy feltöltő adagolás			Allergia a készítményre, aktív fertőzések, például tbc, vakcináció élő kórokozóval 4 héten belül a kezelés előtt, alatta és utána 17 hétig
<i>Bimekizumab L04AC21</i> Aps, axSpa-k 160 mg subcutan 4 hetente, Aps+PV 320 mg a 0. és 4. héten, majd 8 hetente	BIM: Aps, Aps + PsO, axSpa/nr-axSpa, SPA	Fertőzések (tbc), granulopenia	
<i>Tildrakizumab L04AC17</i> 100 mg injekció és toll, 200 mg toll	TILD: PsO (súlyos plakkos psoriasis) BROD: PsO (közepesen súlyos plakkos psoriasis)	Allergia, fertőzések Fertőzések, gyulladásos bélbetegségek, illetve fellobbanásuk	Allergia a készítményre, aktív Crohn-betegség, aktív fertőzések, például tbc, vakcináció élő kórokozóval
<i>Brodalumab L04AC12</i> 210 mg injekció			
<i>IL-23-gátló L04AC</i>			
<i>Guselkumab L04AC16</i> 100 mg injekció és toll	PsA, PsO, PP	Légúti fertőzések, májenzim-emelkedés	Allergia a készítményre, aktív fertőzések, tbc
<i>Risankizumab L04AC18</i> 75 mg injekció és toll, 150 mg injekció és toll	PsA, PsO	Figyelmeztetés: fertőzések (tbc)	Allergia a készítményre, aktív fertőzések, tbc
<i>Ustekinumab L04AC05</i> 45 mg injekció, 130 mg infúzió	PsO (közepesen súlyos vagy súlyos plakkos psoriasis), PsA Crohn-betegség, UC	Allergia, fertőzések, malignanciák alacsony kockázata	Allergia a készítményre, aktív fertőzések, tbc

*Adagolás: felnőtt és gyermekadagok az alkalmazási előírások szerint.

ADA: adalimumab, BIM: bimekizumab, BROD: brodalumab, CZP: certolizumab pegol, ETA: etanercept, GOL: golimumab, IFX: infliximab, TCZ: tocilizumab, TILD: tildrakizumab, SARI: sarilumab, SECU: secukinumab, IXE: ixekizumab.

PsA: (psoriatic arthritis) arthritis psoriatica, axSpa: axialis spondylarthritis, nr-axSpa: nem röntgen axialis spondylarthritis, HS: hidradenitis suppurativa, CU: colitis ulcerosa, jCU: juvenilis colitis ulcerosa, jCrohn: juvenilis Crohn-betegség, eaJIA: enthesitis-asszociált juvenilis idiopathiás arthritis, oJIA: oligoartikuláris juvenilis idiopathiás arthritis, pJIA: poliartikuláris juvenilis idiopathiás arthritis, sJIA: szisztémás juvenilis idiopathiás arthritis, PP: plakkos psoriasis, jPP: juvenilis plakkos psoriasis, PsO: psoriasis vulgaris, RA: rheumatoid arthritis, SLE: szisztémás lupus erythematosus, LN: lupus nephritis, SPA: spondylitis ankylopoetica, VZV: varicella-zoster vírus

ígéretes molekula van fejlesztési és vizsgálati fázisban, különböző sikerrel (12, 13).

A szisztémás vasculitisek egy része immunkomplex-betegség, más részük granulomaképződéssel járó, obliteráló érbetegség. Ez utóbbiakat elsősorban a természetes immunitás citokinjei által mediált patogenezis jellemzi. Az óriássejtes arteritis (GCA) kritikus ischaemiás cranialis ér-

betegség, a polymyalgia rheumatica (PMR) fázisában reumatológiai jelenségeket is produkál (myalgia, váll-periarthritis és bursitisek). A vascularis dendritikus sejtek antigén és HLA-molekulák bemutatásával aktiválják a Th1-, Th17-sejteket. Ezek és a dendritikus sejtek IL-6-ot szekretálnak, amely a T-sejt-receptorhoz (TCR) való kötődés révén tovább stimulálja a Th17-sejteket,

2. táblázat. Reumatológiai Janus-kináz-gátló célzott gyógyszerhatóanyagok

Hatóanyag, ATC kód, specificitás, kiserelések*	Javallatok	Nem kívánt hatások*, közös kockázatok, figyelemztetések	Ellenjavallatok
<i>Szelektív immunszuppresszánsok – Janus-kináz- (JAK-) gátlók L04AA</i>			
<i>Tofacitinib L04AA29</i> JAK1-, JAK3- és kis mértékben JAK2-gátló 5, 10 mg, 11 mg retard	PsA, CU, JIA, RA, SPA	Idősebb betegek, az anamnézisben atheroscleroticus cardiovascularis betegség, vénás thrombosis és tüdőembolia, korábbi kezelt malignus betegség (lymphoma vagy nem melanoma bőrrák), neutropenia, lymphocytosis anamnesztikus vagy latens fertőzés (tbc, vírushepatitisek, varicella, krónikus felső légúti fertőzés, COPD, diverticulosis, gombás és opportunista fertőzések) és aktiválódásuk, renalis és hepaticus funkcióbeszűkülés, metabolizáló enzimeket (CYP3A4, CYP2C19) gátló komedikáció (verapamil, ketokonazol, eritromicin, ritonavir, amiodaron, fluvoxamin; fluoxetin, clopidogrel, flukonazol, omeprazol)	Tofacitinib és upadacitinib: Aktív tbc vagy más aktív, súlyos fertőzés, súlyos májkárosodás, terhesség, laktáció, valamint még a baricitinib mellett felsoroltak:
<i>Baricitinib L04AA37</i> JAK1 és a JAK2 enzimek reverzibilis gátlója 1, 2 és 4 mg	Baricitinib: AA, AD, RA, JIA Upadacitinib: PsA, AD, Crohn, CU, nr-axSpA, RA, SPA Filgotinib: RA, CU		Baricitinib: A készítmény hatóanyagával vagy a bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység. Terhesség
<i>Upadacitinib L04AA44</i> Szelektív JAK1-gátló** 15, 30 és 45 mg retard			Filgotinib: mint baricitinib + aktív tbc vagy más aktív, súlyos fertőzés
<i>Filgotinib L04AA45</i> Japán, EMA, FDA regisztrált JAK1-gátló** 100 és 200 mg			
<i>Peficitinib L04AA51</i> Kizárólag Japánban regisztrált és forgalmazott pan-JAK, [JAK1-, JAK2-, JAK3-, TYK2- (tirozinkináz-2-)] gátló egyben.	Peficitinib: (nincs EMA alkalmazási előírás)	Peficitinib: (nincs EMA alkalmazási előírás). Mint pan-JAK/TYK2 gátló: minden kockázat	Peficitinib: (nincs EMA alkalmazási előírás)

*Adagolás és részletes mellékhatások az alkalmazási előírások szerint.

**A szelektív JAK1-gátlás előnye, hogy a JAK3-gátlással együtt járó epithelialis és haemopoeticus sejtekre kifejtett gátló hatás és az ebből eredő mellékhatások, továbbá a JAK2-gátlás következtében létrejövő eritropoetinszignál-gátlás és a GM-CSF-gátlás jelentősen mérséklődik.

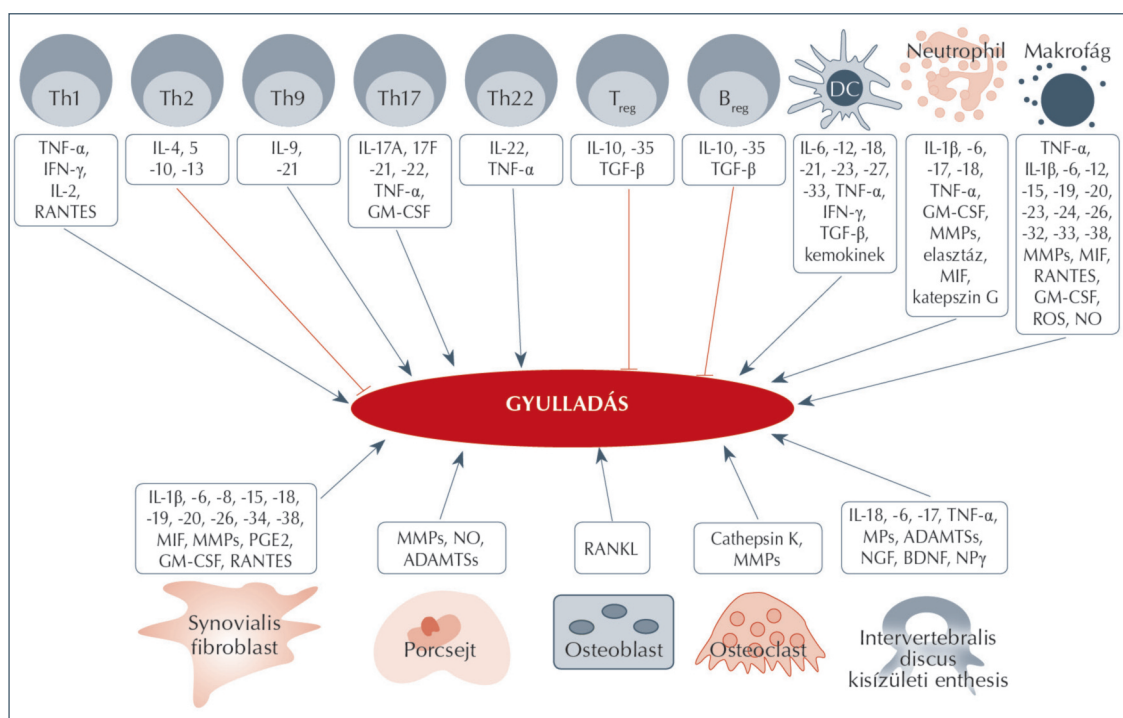
PsA: arthritis psoriatica, nr-axSpA: nem röntgen axialis spondylarthritis, CU: colitis ulcerosa, JIA: juvenilis idiopathiás arthritis, RA: rheumatoid arthritis, SPA: spondylitis ankylopoetica, AA: alopecia areata, AD: atópiás dermatitis

valamint IL-12-t és az IL-23-at is termelnek. További effektor citokinek a T-sejt-differenciáló IL-2 és az interferon- γ (IFN- γ), a Th17-sejtek által termelt citokinek közül pedig az IL-17, IL-21 és IL-22. A gyulladásos granulomaképződés fokozatai: a vasa vasorum gyulladása, a média sejtes infiltrációja és a jelzett citokinkirárlás, köztük IL-1, TNF és VEGF is, a lamina elastica interna fragmentációja és myointimalis proliferáció. Ezek végfázisa a stenosis, majd okklúzió, esetleg aneurysmaképződés (14, 15). Regisztrált biológikum a tocilizumab (csak a subcutan injekció). Off label, az irodalmi adatok alapján, szóba jöhet a rituximab, az abatacept, az IL-6-gátlók és az ustekinumab. Az utóbbinak éppen leukocytoclasticus vasculitis (más néven túlérzékenységi vagy allergiás vasculitis) lehet a nem kívánt hatása (16).

A Janus-kinázok gátlásának lehetőségei a gyulladásos és autoimmun betegségek kezelésében

A JAK-STAT struktúrák terápiás gátlása a kismolekulájú enzimgátlók specificitásának és hatékonyságának függvénye. E tulajdonságaik eredője azonban a terápiás és nem kívánt hatások együttes megjelenése. A JAK/STAT rendszer gátlóit, specificitásukat, regisztrált indikációikat a 2. táblázat mutatja be.

Az első generációs JAK-gátlók (tofacitinib és baricitinib) többféle JAK-ot gátlanak (JAK1, JAK2, JAK3), különböző erősséggel. A TYK2 tirozinkinázra minimális mértékben hatnak. További JAK-gátlókat regisztráltak, a peficitinib



3. ábra. Proinflammatorikus citokintermelés az ízületeken kívül, majd az ízületi rezidens sejtek aktiválódása után az ízületben

(csak Japánban regisztrált) pan-JAK-gátló (JAK1, JAK2, JAK3, TYK2), az upadacitinib szelektív JAK1-gátló, filgotinib szintén JAK1-gátló (gyenge JAK2- és TYK2-hatással, EMA-regisztrációval, de hazánkban nem forgalmazott). A tofacitinib, a baricitinib és az upadacitinib a szakmai és finanszírozási irányelveknek megfelelően alkalmazhatók (2).

Hatásosságukat számos fázis III. vizsgálat és postmarketing obszervációs vizsgálat igazolta. Bizonyított, hogy DMARD-naiv és a hagyományos vagy biológiai betegségmódosítókra nem kielégítő választ adó betegekben is az egyes készítmények azonos mértékben hatásosak. Monoterápiában adva, azaz hagyományos betegségmódosítók, például metotrexát nélkül is ugyanolyan a terápiás hatásuk.

Speciális kedvező JAK-gátló (baricitinib és tofacitinib) hatás a gyulladásos fájdalom csökkentése rheumatoid arthritisben és arthritis psoriaticában. A feltételezések szerint ez az IL-6 „többletfájdalom”-okozó központi idegrendszeri hatásának gátlásával függhet össze (17–20).

Új kockázatok a napi terápiában

A biológiai terápia legnagyobb kockázatát továbbra is a fertőzések jelentik, kisebb mértékben a célzott, tDMARD-ok esetében is. A bioprote-

interápiák kapcsán a tankönyvi fejezet és a publikált irányelvek/ajánlásokban foglaltakhoz képest új kockázatok nem merültek fel. A közelmúltban azonosított új kockázatot a behurcolt, vagy helyi új hepatitis E-fertőzés vagy aktiválódás bioproteinell kezelte különböző arthritises betegekben (21). A malignitási és autoimmun kockázatok a gyakorlat számára nem bizonyultak jelentősnek, a megbízható törzskönyvekbe felvett biohasonlókval nincsenek aggályok. A korszerű megközelítés az előszűrés és a kezelés alatti ellenőrzés kiterjesztése időben és a teendőkben: a folyamatos infekciókontroll.

Speciális reumatológiai/immunológiai kockázat jelent meg az onkoimmunológiai checkpoint-gátlás területén. Az antigénprezentáló sejt (APC) lehet a dendritikus sejt, a makrofág és a tumorsejt is. A T-sejt-aktiváláshoz szükséges kostimulációgátlás (CTLA4 fúziós fehérje, abatacept) tükröképeként koinhibíciós immunológiai szinapszis struktúra is működik. Ezt célozzák a tumorpropagációt gátló monoklonális ellenanyagok. A T-sejt-aktiváló markerek (az APC hisztokompatibilitási komplexe, MHC vs. T-sejt-receptor, TCR és a B7-2 vs. CD28 markerek) mellett gátló receptor-ligand struktúrák kiegyensúlyozó szerepet töltenek be. Ilyen a programozott sejthalál 1 (programmed cell death 1) T-sejt-receptor és a komplementer APC/tumorsejt ligand PDL-1 és PDL-2, a tumorgátló adjuváns

immunterápia monoklonális ellenanyagai (ipilimumab, anti-CTLA4; nivolumab és pembrozilumab, anti-PD-1). Ezek alkalmazása során szervellenes autoimmun reakciókat figyeltek meg (22, 23). A „gátlás gátlása” hipotézis alapján fejlesztett PD-1-stimuláló monoklonális ellenanyag (peresolimab) viszont éppen emiatt segítheti a tumorpropagációt, ami a klinikai alkalmazás jelentős kockázata (24, 25).

A Janus-kináz-gátlók kockázatait a célsejten expresszált citokin/receptor komplexhez kapcsolt JAK/STAT kombináció jeladása nyomán indukált sejttevékenység határozza meg. Az egyes terápiás enzimgátlók specificitása és gátló hatásuk erőssége ezt az aktuális sejttevékenységet módosítja, kívánt és nem kívánt kimenetekként. Az egyes szerek hatásossága a proinflammációs citokinek visszaszorításával mérhető, ugyanakkor a más sejteken működő citokinek az azonos JAK-enzimek párhuzamos gátlása miatt mellékhatásokat fejtenek ki. Jelenleg a tudományos érdeklődés középpontjában a JAK-gátlók biztonságossága áll.

A kiterjesztett fázis III. vizsgálatok biztonságossági adatai alapján a malignus tumorok előfordulási gyakorisága, a súlyos infekciók (kivéve a tbc-t), a herpes zoster – varicella zoster vírus (VZV) – okozta megbetegedés előfordulásának aránya magasabb ezen készítmények alkalmazása mellett, mint a bioprotein biológikumok esetében (26, 27).

Az EMA (European Medicines Agency) farmakovigilancia-értékelése is megállapította, hogy a TNF-gátlókhöz képest a krónikus gyulladásos betegségek (beleértve az RA-t is) kezelésére már a gyakorlatban alkalmazott JAK-gátlókhöz a cardiovascularis események (MACE), a vénás thromboemboliás események (VTE), a rosszindulatú daganatok, a súlyos fertőzések és az összes okból bekövetkező halálozás nagyobb kockázata társul. Az EMA arra a következtetésre jutott, hogy ezek az azonosított kockázatok a krónikus gyulladásos betegségek kezelésére jóváhagyott összes JAK-gátlóra egyaránt vonatkoznak. Ezek a gyógyszerek (tofacitinib, baricitinib, upadacitinib és filgotinib) kockázati betegek (lásd 2. táblázat Figyelmeztetések) esetében csak akkor alkalmazhatók, ha nem állnak rendelkezésre megfelelő kezelési alternatívák (28).

A gyógyszerhatóságok vénás thromboemboliás (VTE) kockázati figyelmeztetéseit az alapozza meg, hogy a szisztémás gyulladásokban, elsősorban idős, komorbid rheumatoid arthritises betegekben, előző vénás thrombosisok mellett önmagában is jelentős a VTE gyakorisága (29, 30). Nagyszámú vizsgálatot felölelő metaanalízisek és klinikai közlemények mutatták be, hogy a

JAK-gátlók alkalmazása mellett ez a kockázat még kifejezettebb (31–33). Az ismert kockázatokon túlmenően, a JAK-gátlás VTE szövődményére a JAK/STAT jeltovábbítás széles funkcionális spektruma és az enzimgátlók eltérő specificitása és erőssége adhat magyarázatot. A JAK/STAT jeladás által közvetített többféle citokin egymással párhuzamosan prothromboticus és antithromboticus hatásokat indukál. A többféle JAK-gátló beavatkozás az egyensúly megbomlására vezet (34). Ezenkívül a JAK/STAT rendszer közvetíti myeloproliferatív differenciálódást, a vörösvérsejt- és trombocytaképzést is, amely a JAK2 génhez és enzimhez kötött (35). A JAK/VTE paradoxon abban áll, hogy a JAK-gátlás egyszerre okozhat trombocytosist és VTE-t, másrészt JAK2-gátlás (ruxolitinib, momelotinib) révén terápiásan kedvező hatást a myeloproliferatív kórképekben (36). Összességében: a VTE kockázata valamennyi JAK-gátló esetében fennáll.

Laboratóriumi paraméterek tekintetében a jellemző eltérések voltak, a kismértékű hemoglobinszűkenedés, az abszolút neutrophil granulocyták és lymphocytaszám-csökkentés, az ALT és az AST-emelkedés, átmeneti trombocytaszám-emelkedés, kismértékű átmeneti szérumkreatinin-emelkedések, az LDL/HDL emelkedés változatlan LDL/HDL aránnyal. Az abszolút neutrophil- és lymphocytaszám-csökkentés igényel szoros ellenőrzést. A JAK-gátlók speciális mellékhatásprofiljuk miatt különös figyelemmel követendő (37, 38).

A célzott terápiák közeljövője

A célzott terápia mai spektrumát a biohasonlók egyenértékűségének klinikai és finanszírozási elfogadása, a biotechnológia fejlődése (a bioproteingyártás új növényi platformjai, a sejtmentes fermentáló közeg és a sorozatgyártás helyett a folyamatos kibocsátás (continuous versus batch production) határozza meg. A fejlődés fő irányai az indikációk kiterjesztése, új indikációk, új célpontok meghatározása, új terápiás molekulák fejlesztése. Ez utóbbiakban a mesterséges intelligencia igénybevétele szükséges követelmény. Mindez biztosítja a bevezetésben megfogalmazott transzlációs medicina érvényesülését a célbetegségek klinikumában.

Az indikációkiterjesztés egyik példája a TNF-gátlók (jelenleg adalimumab) és az IL-17-gátló (secukinumab) megjelenése a hidradenitis suppurativa kezelésében. A hidradenitis suppurativa az acne különböző formáit jelenti, amely a spondylarthritis formakör része. A reumatoló-

giában ismert megjelenési formája a SAPHO szindróma keretében (Sacroileitis, Arthritis, Palmo-plantar pustulosis, Hyperostosis, Osteitis) (39, 40). Új célpontok a B-sejtek aktiválásában szerepet játszó ligand-receptor párosok, mint a B-sejt CD40 és T-sejt CD40L ligand. A daprolizumab pegilált anti-CD40L, amely az SLE kezelésében juthat szerephez, valamint több, a CD22 B-sejt transzmembrán marker ellen fejlesztett monoklonális ellenanyag, köztük az epratuzumab. A plazmacitoid dendritikus sejteken expresszáldó dendritikus sejt antigén 2 (BDCA2) interferontermelést indukál a B-sejtekben, így része az SLE és más szisztémás autoimmun kórképek patogenezisének. A litifilimab BDCA2-hez kötődő humanizált monoklonális antitest célpontja (41, 42).

A PD-1-PDL-1 koinhibíciós struktúrában a T-sejteken expresszált PD-1-gátló receptor stimulálása a peresolimab ellenanyaggal ígéretes biológiai terápiás eszköz a rheumatoid arthritis biológiai terápiájában (24). Hasonló lehetőség a TNF-analóggént TL1A (TNF-like 1A citokin) protein

gátlása. Ez a természetes immunitás sejtjeiben termelődik szövetkárosító triggerekre és a D3 sejthalálreceptorhoz kötődve aktiválja a TRADD útvonalat (TNFR-receptorhoz kapcsolt D3 domén indukálta kinázaskaskád és transzkripció). A TNF-gátlókkal analóg módon gátolható, várhatóan azokkal egyező hatássalossággal.

Számos, különböző specificitású JAK-gátló áll a fejlesztés különböző stádiumaiban.

Összegzés

A gyulladásos reumatológiai betegségek teljes, vagy a teljeshez közelítő remissziója a betegek jelentős részében napjainkra megvalósult cél. Ez a célzott terápia gyakorlati alkalmazásának köszönhető. Az immunológiai, farmakológiai és informatikai tudomány exponenciális fejlődése lehetővé teszi, hogy az érintett betegek egyre nagyobb hányada élhesse meg a betegség terheinek minimálisra csökkenését és teljes értékű életet élhessen.

Irodalom

- Schett G, Elewaut D, McInnes IB, Dayer J-M, Neurath MF. How cytokine networks fuel inflammation: Toward a cytokine-based disease taxonomy. *Nat Med* 2013;19:822-4. <https://doi.org/10.1038/nm.326>
- Zarrin AA, Bao K, Lupardus P, Vucic D. Kinase inhibition in autoimmunity and inflammation. *Nat Rev Drug Discov* 2021;20:39-63. <https://doi.org/10.1038/s41573-020-0082-8>
- McInnes IB, Gravallese EM. Immune-mediated inflammatory disease therapeutics: past, present and future. *Nat Rev Immunol* 2021;21:680-6. <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00603-1>
- Blandizzi C, Gionchetti, Armuzzi A, Caporali R, Chimentì P, Zimac R, et al. The role of Tumour Necrosis Factor in the pathogenesis of Immune Mediated Diseases. *Int J Immun Pharm* 2014;27:1-10. <https://doi.org/10.1177/039463201402705101>
- Schett G, McInnes IB, Neurath MF. Reframing Immune-Mediated Inflammatory Diseases through signature cytokine hubs. *N Engl J Med* 2021;385:628-39. <https://doi.org/10.1056/nejmrta1909094>
- Gravallese EM, Firestein GS. Rheumatoid arthritis – common origins, divergent mechanisms. *N Engl J Med* 2023;388:529-42. <https://doi.org/10.1056/NEJMra2103726>
- Castro CTD, Queiroz MJD, Albuquerque FC, Brandão CC, Gerlack LF, Pereira DCR, et al. Real-world effectiveness of biological therapy in patients with rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol* 2022;13:927179. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.927179>
- Sharip A, Kunz J. Understanding the pathogenesis of spondyloarthritis. *Biomolecules* 2020;10:1461. <https://doi.org/10.3390/biom10101461>
- Fitzgerald O, Ogdie A, Chandran V, Coates LC, Kavanaugh A, Tillet W, et al. Psoriatic arthritis. *Nat Rev Dis Primers* 2021;7:59. <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00293-y>
- So A, Martinon F. Inflammation in gout: mechanisms and therapeutic targets. *Nat Rev Rheumatol* 2017;13:639-47. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2017.155>
- Obricca B, Sorohan B, Tuta L, Ismail G. Advances in lupus nephritis pathogenesis: from bench to bedside. *Int J Mol Sci* 2021;22:3766. <https://doi.org/10.3390/ijms22073766>
- Alunno A, Padjen I, Fanouriakis A, Boumpas DT. Pathogenic and therapeutic relevance of JAK/STAT signaling in systemic lupus erythematosus: Integration of distinct inflammatory pathways and the prospect of their Inhibition with an oral agent. *Cells* 2019;8:898. <https://doi.org/10.3390/cells8080898>
- Parodis I, Gatto M, Sjöwall C. B cells in systemic lupus erythematosus: Targets of new therapies and surveillance tools. *Front Med* 2022;9:952304. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.952304>
- Almarzouqi SJ, Morgan ML, Lee AG. Treatment of giant cell arteritis. *Curr Opin Ophthalmol* 2015;26:469-75. <https://doi.org/10.1097/ICU.0000000000000201>
- Aletaha D. Polymyalgia rheumatica – from search for efficacy to choice of strategy. *N Engl J Med* 2023;389:1328-9. <https://doi.org/10.1056/NEJMe2309384>
- Serling-Boyd N, Wallace ZS. Management of primary vasculitides with biologic and novel small molecule medications. *Curr Opin Rheumatol* 2021;33:8-14. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000756>
- Fautrel B, Zhu B, Taylor PC, van de Laar M, Emery P, De Leonardi F, et al. Comparative effectiveness of improvement in pain and physical function for baricitinib versus adalimumab, tocilizumab and tofacitinib monotherapies in rheumatoid arthritis patients who are naïve to treatment with biologic or conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs: a matching-adjusted indirect comparison. *RMD Open* 2020;6:e001131. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2019-001131>
- Serizawa K, Tomizawa-Shinohara H, Miyake S, Yogo K, Matsumoto Y, et al. Interleukin-6: evolving role in the

- management of neuropathic pain in neuroimmunological disorders. *Inflamm Regen* 2021;41:34. <https://doi.org/10.1186/s41232-021-00184-5>
19. Simon LS, Taylor PC, Choy EH, Sebba A, Quebee A, Knoppe KL, et al. The Jak/STAT pathway: A focus on pain in rheumatoid arthritis. *Semin Arthr Rheum* 2021;51:278284. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2020.10.008>
 20. Dougados M, Taylor PC, Bingham CO, et al. The effect of tofacitinib on residual pain in patients with rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. *RMD Open* 2022;8:e002478. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2022-002478>
 21. Pischke S, Peron J-M, von Wulffen M, von Felden J, Höner zu Siederdisen Ch, Fournier S, et al. Chronic hepatitis E in rheumatology and internal medicine patients: a retrospective multicenter European cohort study. *Viruses* 2019;11:186. <https://doi.org/10.3390/v11020186>
 22. Ramos-Casals M, Brahmer JR, Callahan MK, Flores-Chávez A, Keegan N, Khamasta MA, et al. Immune-related adverse events of checkpoint inhibitors. *Nat Rev Dis Primers* 2020;6:38. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-0160-6>
 23. Szekanecz E, Szekanecz Z. Az onkológiában alkalmazott immunchekpointgátló terápiák autoimmun mellékhatásai: patogenezis, klinikum és terápia. *Orv Hetil* 2019;160:887-95. <https://doi.org/10.1556/650.2019.31392>
 24. Tuttle J, Drescher E, Simón-Campos JA, Emery P, Greenwald M, Kivitz A, et al. A phase 2 trial of peresolimab for adults with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2023;388:1853-62. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2209856>
 25. Mullard A. PD1 agonist antibody passes first phase II trial for autoimmune disease. *Nature Reviews Drug Discovery* 2023;22:526-7. <https://doi.org/10.1038/d41573-023-00087-9>
 26. Winthrop KL, Cohen SB. Oral surveillance and JAK inhibitor safety: the theory of relativity. *Nat Rev Rheumatol* 2022;18:301-4. <https://doi.org/10.1038/s41584-022-00767-7>
 27. Ytterberg SR, Bhatt DL, Mikuls TR, Koch GG, Fleischmann R, Rivas JL, Germino R, Menon S, Sun Y, Wang C, Shapiro AB, Kanik KS, Connell CA, ORAL Surveillance Investigators. Cardiovascular and cancer risk with tofacitinib in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2022;386:316-26. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2109927>
 28. European Commission Pharmacovigilance Risk Assessment Committee. Janus-kinase inhibitors (JAKi). <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/janus-kinase-inhibitors-jaki>
 29. Molander V, Bower H, Frisell T, Delcoigne B, Di Giuseppe D, Askling J, et al. Venous thromboembolism with JAK inhibitors and other immune-modulatory drugs: a Swedish comparative safety study among patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2021;80:169-75. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-218419>
 30. Lauper K, Iudici M, Mongin D, Bergstra SA, Choquette D, Codreanu C, et al. Effectiveness of TNF-inhibitors, abatacept, IL6- inhibitors and JAK-inhibitors in 31 846 patients with rheumatoid arthritis in 19 registers from the 'JAK-pot' collaboration. *Ann Rheum Dis* 2022;81:1358-66. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2022-222586>
 31. Rajasimhan S, Pamuk O, Katz JD. Safety of Janus-kinase inhibitors in older patients: a focus on the thromboembolic risk. *Drugs Aging* 2020;37:551-8. <https://doi.org/10.1007/s40266-020-00775-w>
 32. Yates M, Mootoo A, Adas M, Bechman K, Rampes S, Patel V, et al. Venous thromboembolism risk with JAK inhibitors: a meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2021;73:779-88. <https://doi.org/10.1002/art.41580>
 33. Zhang J, Li W, Gong M, Gu Y, Zhang H, Dong B, et al. Risk of venous thromboembolism with Janus-kinase inhibitors in inflammatory immune diseases: a systematic review and metaanalysis. *Front Pharmacol* 2023;14:1189389. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1189389>
 34. Kotyla PJ, Engelmann M, Gienza-Stokłosa J, Wnuk B, Islam MA. Thromboembolic adverse drug reactions in Janus-kinase (JAK) inhibitors: does the inhibitor specificity play a role? *Int J Mol Sci* 2021;22:2449. <https://doi.org/10.3390/ijms22052449>
 35. Grozovsky R, Giannini S, Falet H, Hoffmeister KM. Novel mechanisms of platelet clearance and thrombopoietin regulation. *Curr Opin Hematol* 2015;22:445-51. <https://doi.org/10.1097/MOH.0000000000000170>
 36. Schieber M, Crispino JD, Stein B. Myelofibrosis in 2019: moving beyond JAK2 inhibition. *Blood Cancer J* 2019;9:74. <https://doi.org/10.1038/s41408-019-0236-2>
 37. Szekanecz Z, Hamar A, Soós B. A JAK gátlók biztonságossági szempontjai rheumatoid arthritisben. *Immunológiai Szemle* 2021;13:1-16.
 38. Nash P, Kerschbaumer A, Dörner T, Dougados M, Fleischmann RM, Geissler K, et al. Points to consider for the treatment of immunemediated inflammatory diseases with Janus-kinase inhibitors: a consensus statement. *Ann Rheum Dis* 2021;80:71-87. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-218398>
 39. Richette P, Molto A, Viguier M, Dawidowicz K, Hayem G, Nassif A, et al. Hidradenitis suppurativa associated with spondyloarthritis – results from a multicenter national prospective study. *J Rheumatol* 2014;41:3. <https://doi.org/10.3899/jrheum.130977>
 40. Włodarek K, Ponikowska M, Matusiak L, Szepletowski JC. Biologics for hidradenitis suppurativa: an update. *Immunotherapy* 2019;11:45-59. <https://doi.org/10.2217/imt-2018-0090>
 41. Furie RA, van Vollenhoven RF, Kalunian K, Navarra S, Romero-Diaz J, Werth VP, et al. Trial of anti-BDCA2 antibody litifilimab for systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2022;387(10):894-904. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2118025>
 42. Choy YM, Furie RA. The development of litifilimab (BIIB 059) for cutaneous and systemic lupus erythematosus. *Immunotherapy* 2024;1:15-20. <https://doi.org/10.2217/imt-2023-0086>