

A JAK gátlás biztonságossága, gyakorlati kivitelezése

Practical management of JAK inhibitors: safety considerations

BELSŐ NÓRA DR.

Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar,
Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika

ÖSSZEFOGLALÁS

A Janus Kinase (JAK) gátlók egyre szélesebb körben használatosak a bőrgyógyászatban, igen hatékony terápiás eszközök az atópiás dermatitisz, a pikkelysömör, a vitiligo és az alopecia areata kezelésében. A JAK-gátlók fekete háromszög jelölést kaptak, miután egy nagyméretű, kontrollált vizsgálat igazolta, hogy a magas dózisú tofacitinibbel kezelt reumatoid artritiszes betegek fokozott biztonsági kockázatnak vannak kitéve a TNF-gátlóval kezelt betegekhez képest. Ugyanakkor a bőrgyógyászati betegségekre irányuló klinikai vizsgálatokban a JAK-gátlók esetében alacsony volt a súlyos mellékhatások kockázata. A legtöbb mellékhatás (infekciók, herpes zoster fertőzés, limfopénia, neutropénia, transzaminázszint-emelkedés) vélhetően csoporthatás miatt alakul ki. A JAK-gátlók alapvetően nem fokozzák az artériás/vénás tromboembólia (ATE/VTE) események, gasztrointesztinális perforáció és a malignus elváltozások kialakulásának kockázatát. Összességében a JAK-gátlók biztonságosan alkalmazhatók, bár a forgalomba hozatalt követő farmakovigilanciái vizsgálatok kulcsfontosságúak a biztonságosság további értékelése szempontjából.

Kulcsszavak:

JAK-gátlók – biztonságosság – mellékhatások

SUMMARY

Janus Kinase (JAK) inhibitors are increasingly used in dermatology and serve as highly effective therapeutic options for the treatment of atopic dermatitis, psoriasis, vitiligo, and alopecia areata. JAK inhibitors received a black box warning after a large, controlled study confirmed that rheumatoid arthritis patients treated with high-dose tofacitinib are exposed to a higher safety risk compared to those receiving TNF inhibitor treatment. However, in clinical trials focusing on dermatologic conditions, the risk of serious adverse events of JAK inhibitors was low. Most adverse effects (such as infections, herpes zoster infection, lymphopenia, neutropenia, and elevated transaminase levels) are likely due to a class effect. JAK inhibitors do not inherently increase the risk of arterial/venous thromboembolic (ATE/VTE) events, gastrointestinal perforation, or malignant disorders. Overall, JAK inhibitors can be used safely; however, post-marketing pharmacovigilance studies remain crucial for further safety assessment.

Key words:

JAK inhibitors – safety – side effects

A JAK-gátlókat először 2012-ben engedélyezték a reumatoid artritisz kezelésére, és azóta számos gyulladásos, autoimmun és mieloproliferatív betegség kezelésére is alkalmazzák. Az utóbbi években egyre nagyobb szerepet kaptak egyes immunmediált bőrgyógyászati kórképek, így az atópiás dermatitisz, a pikkelysömör, az alopecia areata és a vitiligo kezelésében. A deucravacitinib, egy tirozin kináz 2 (TYK2) enzim gátló a felnőttkori plakkos pikkelysömör, az abrocitinib és az upadacitinib, két JAK1-gátló az atópiás dermatitisz (AD) indikációban törzskönyvezett. A ruxolitinib, egy topikális JAK1/2-gátló AD és vitiligo kezelésében engedélyezett. A JAK1/2-gátló baricitinib alopecia areata (AA) és AD indikációban, a JAK3-gátló ritlicitinib súlyos AA kezelésében került engedélyeztetésre.

Ezek a szerek a citokin-receptorokhoz kapcsolódó JAK-STAT jelút gátlásával csökkentik a gyulladásos folyamatokat, ezzel hatékony alternatívát kínálva a hagyományos immunszuppresszív kezelésekkel szemben. A JAK-STAT út vonal számos hormon, növekedési faktor, kolóniastimuláló faktor és citokin működésében vesz részt, szerepe rendkívül sokrétű. A mellékhatások összefügghetnek azzal, hogy melyik JAK-gátló melyik izoenzimeket és melyik citokint gátolja (1). A JAK2-n szignalizáló eritropoetin, trombopoetin, granulocita- és granulocita-makrofág kolóniastimuláló faktor révén alakulhat ki JAK-gátló indukálta hemoglobinszint csökkenés, trombocitózis vagy trombocitopénia vagy neutropénia. A JAK1-en és JAK2-n keresztül ható interleukin-6 lipid vagy transzaminázszint emelkedést okozhat. Az interferon-a/b, illetve g gátlás az

infekciók (herpes zoster, tuberkulózis) gyakoribb előfordulását eredményezheti. Standard dózisban a gátlás specifikus, nagyobb adagban a szelektivitás eltűnhet, így bizonyos mellékhatások nagyobb adagoknál kifejezettebben jelentkezhetnek (2). Mindazonáltal átfogó vizsgálatok igazolták, hogy a JAK-gátlók biztonsági profilja elfogadhatónak tekinthető (3-5).

A trombotikus mellékhatások kockázata

Epidemiológiai vizsgálatok kimutatták, hogy a reumatoid arthritiszes (RA) betegeknél magasabb a vénás tromboembólia (VTE) előfordulási rátája a kontrollpopulációhoz képest (4.7% vs 2.5%) (6). Ezzel szemben a felnőtt AD populációban nem találtak összefüggést az AD és a vénás tromboembólia (VTE) kockázata között, valamint az AD-ben szenvedőknél alacsony VTE előfordulási arányt észleltek (7). Az ORAL-SURVEILLANCE vizsgálatban a tofacitinib biztonságosságát elemezték. 4362 olyan mérsékelt vagy súlyos RA beteget vizsgáltak, akik korábban metotrexát (MTX) kezelésre refrakternek bizonyultak. A résztvevők 50 év felettiiek voltak, és legalább egy kardiovaszkuláris rizikófaktorral rendelkeztek. A magasabb tofacitinib dózissal kezelt betegeknél magasabb incidenciát figyeltek meg a vénás tromboembólia (VTE) és a tüdőembólia (PE) kialakulásában (8). Egy nagy elemszámú post-hoc biztonságossági analízis alapján tofacitinibbel kezelt RA, pszoriázis (PsO) és pszoriázisos arthritis (PsA) betegeknél a VTE és PE kockázata azoknál a betegeknél volt magasabb, akik már eleve kardiovaszkuláris vagy tromboembóliás rizikófaktorokkal rendelkeztek (9). Egy több adatbázison alapuló elemzés szerint a baricitinibbel kezelt betegeknél a VTE kockázata magasabb volt a TNF-gátlókhöz képest (incidenciaráta: 1,51; 95% CI 1,10–2,08) (10).

A JAK-gátlókkal végzett vizsgálatok atópiás dermatitiszben alacsonyabb VTE előfordulási arányt mutatnak, mint a reumatoid arthritisz vizsgálatokban, és ezek a VTE esetek elsősorban a kockázati tényezőkkel rendelkező betegeknél és magasabb dózisok mellett jelentkeztek. A baricitinib esetében a VTE-t 2531 beteg közül 2-nél figyeltek meg 2247 betegév (PY) alatt (0,09 esemény/100 PY), mindkét esetben a magasabb, 4 mg-os dózisonál (11). Az abrocitinib vizsgálatok során a VTE előfordulási aránya 0,3 esemény/100 PY volt (1428 PY). A VTE-esetek a magasabb, 200 mg-os dózis mellett fordultak elő, főként olyan betegek körében, akiknél kockázati tényezők, például idősebb életkor, elhízás, a közelmúltban végzett műtét vagy VTE-előzmény álltak fenn (12). Az upadacitinib vizsgálatokban a VTE aránya kevesebb mint 0,1/100 PY volt. A VTE-esetek a 15 mg-os és 30 mg-os dózisoknál fordultak elő (2788 PY), olyan betegeknél, akiknek VTE-re korábbi pozitív anamnéziséjük és fokozott tromboembóliás kockázati tényezőik voltak (13).

A JAK-gátló kezelés megkezdése előtt javasolt a VTE-kockázati tényezők mérlegelése: VTE a kórelőzményben, 65 év feletti életkor, trombofilia előfordulása (pl. Leiden mutáció), a közelmúltban végzett műtét, immobilizáció,

kezeletlen magasvérnyomás, elhízás, dohányzás, dagantos betegség, terhesség és egyéb immunmediált gyulladásos betegségek az anamnézisben.

Fertőzések

A JAK1/2 gátlása modulálja a sejtes citotoxicitást az interferon- γ jelátviteli útvonal blokkolása révén, ennek eredményeként csökkenhet az immunrendszer hatékonysága bizonyos fertőző ágensek, például vírusok és intracelluláris baktériumok eliminálásában, gyakori adverz reakció az orális Candidiasis is.

Az RA betegek körében végzett klinikai vizsgálatokban a leggyakoribb fertőzések a következők voltak: orrgaratgyulladás, felső légúti fertőzések, gastroenteritisz és bronhitisz (14).

Herpes zoster

A tofacitinibbel kezelt betegek körében a herpes zoster (HZ) gyakorisága (IR 3,9) volt (15). A baricitinib esetében az IR 3,2 volt, minden eset bőrre lokalizált, gyakrabban jelentkezett napi 4mg esetén. Összesen 9%-ban alakult ki multidermatomás herpes zoster (16). Az upadacitinib integrált elemzése során a herpes zoster gyakorisága a napi 15mg, illetve 30mg mellett 3,5, illetve 6,2 volt (17). Ennek megfelelően az EULAR legújabb ajánlásai a HZ elleni védőoltás alkalmazását javasolják reumás betegségben szenvedő betegek számára (18-19). A HZ kialakulásának kockázatát tovább növelheti a glükokortikoidok vagy metotrexát (MTX) együttes alkalmazása (20).

Az abrocitinibbel és upadacitinibbel kezelt AD-s betegek „head-to-head” vizsgálatokban magasabb HZ incidenciát mutattak, mint a dupilumabbal kezelt betegek (21-22). A HZ fertőzések előfordulása az AD-ban szenvedőknél orális JAK-gátló kezelés alatt kevesebb mint 3%-os volt, és a legtöbb eset enyhe vagy mérsékelt lefolyású volt (23). Az ekcéma herpetikum (EH) előfordulása a baricitinib-kezelés mellett dózisfüggő volt az AD-s betegek körében (11). Magasabb EH előfordulási arányokat találtak az abrocitinib vizsgálatokban (placebóval összehasonlítva), valamint az upadacitinib vizsgálatokban (dupilumabbal összehasonlítva), ez nem mutatott dózisfüggést és az összesített előfordulási ráta alacsony volt (21, 24).

Tuberkulózis

A JAK-gátló kezelés fokozhatja a Mycobacterium tuberculosis fertőzés iránti fogékonyságot. Atópiás dermatitiszben szenvedő betegek esetében azonban a baricitinib, abrocitinib vagy upadacitinib alkalmazása mellett nem, vagy csak ritkán jelentettek TB-eseteket (24, 11, 21).

Daganatok

A JAK/STAT útvonal tartós gátlásával kapcsolatos egyik fő aggodalom a rosszindulatú daganatok kialakulásának lehetősége. Mind az I. típusú, mind a II. típusú

interferonok kulcsszerepet játszanak az immunoediting folyamatában, amely elengedhetetlen az antitumorális immunválasz szempontjából. A fázis II és III vizsgálatok autoimmun betegségek esetében nem mutattak összefüggést a tofacitinib kezelés és a daganatos betegségek fokozott kockázata között (25). Ugyanakkor az ORAL-SURVEILLANCE vizsgálat megnövekedett daganatkockázatot mutatott ki tofacitinibbel kezelt betegeknél. A leggyakrabban megfigyelt daganattípusok a tüdőrák és a limfóma voltak (8). AD vizsgálatban baricitinib esetén a rosszindulatú daganatok (NMSC kivételével) incidenciaráta (IR) 0,22/100 betegév (PY) volt, szemben a placebo-csoportban megfigyelt 0,66/100 PY értékkel (11). Abrocitinib-vizsgálatokban a rosszindulatú daganatok (NMSC kivételével) IR-je 0,1/100 PY (24), az upadacitinib esetében a 15 mg-os dózissal 0,1/100 PY, míg a 30 mg-os dózissal 0,5/100 PY volt (13).

A klinikai vizsgálatok során a JAK-gátló kezelés megkezdése után rosszindulatú daganatok előfordulási rátája magasabb volt, különösen idősebb betegek esetében. Összességében a JAK-gátlóhoz társuló malignitási kockázat alacsonynak tűnik, azonban hosszú távú követés szükséges.

Kardiovaszkuláris események kockázata

Az ORAL-SURVEILLANCE vizsgálat eredményei szerint a tofacitinib kezelés során magasabb volt a súlyos kardiovaszkuláris események, például a szívinfarktus és a stroke kockázata, különösen 65 év felettiéknél, dohányosoknál és egyéb kardiovaszkuláris kockázati tényezőkkel rendelkező betegeknél (26). A súlyos kardiovaszkuláris események (MACE) előfordulási aránya az upadacitinib klinikai vizsgálataiban 15 mg-os dózis mellett 0,1/100 betegév (PY), míg 30 mg-os dózis esetén <0,1/100 PY volt (13). A baricitinib MACE előfordulási aránya 0,17/100 PY volt (11). Az abrocitinib AD-ban végzett klinikai vizsgálatok eredményei alapján a MACE incidenciaráta 0,18/100 PY volt (24).

Teratogén hatás és termékenység

A JAK-gátlók már a terhesség elején átjutnak a placentán. Patkányokban a tofacitinib teratogén és magzatkárosító hatásának bizonyult, amikor az emberi adagok többszörösét alkalmazták (27). A JAK-gátlók terhesség és szoptatás alatti biztonságosságát nagy betegcsoportokon még nem vizsgálták, ezért jelenleg alkalmazásuk ezeknél a betegeknél nem ajánlott.

Gasztrintesztinális mellékhatások

JAK-gátlóval kezelt RA betegeknél előfordult bélperforáció (28), ilyen esetet atópiás dermatitiszben szenvedő betegeknél nem figyeltek meg. Hasi fájdalom, hasmenés, émelygés és hányás előfordult orális JAK-gátló kezelések során. Az émelygés és hányás leggyakrabban abrocitinib-kezelés során jelentkezett, különösen serdülőkorú betegeknél,

és dózisfüggőnek bizonyult. A hányinger a kezelés első hetében fordult elő, és átlagosan 15 nap alatt megszűnt (11).

Akne vulgaris

Az akne előfordulása atópiás dermatitisz indikációban az egyik leggyakrabban jelentett bőrgyógyászati mellékhatás. A JAK-gátlók AD klinikai vizsgálataiban során az akne előfordulási gyakorisága dózisfüggő tendenciát mutatott, az abrocitinib, upadacitinib és baricitinib kezelést követően a betegek körülbelül 5%, 3% és 9%-ánál jelentkezett. A legmagasabb, napi 30 mg-os upadacitinib dózist alkalmazó betegek akár 17%-ánál is megfigyeltek aknés elváltozásokat. Az akne enyhe vagy közepes súlyosságú és helyi kezelésekkel hatékonyan kontrollálható volt (15).

Laboratóriumi eltérések

Lipidek

Tofacitinib, baricitinib és upadacitinib alkalmazása során összkoleszterin, LDL és HDL és trigliceridek dózisfüggő emelkedését figyelték meg. A lipidszintek az első 12 hétben emelkedtek, majd stabilizálódtak (29). Bár a lipidszintek emelkedése önmagában aggodalomra adhat okot, egyes tanulmányok szerint a HDL-koleszterin emelkedése kompenzálhatja a kardiovaszkuláris kockázatot.

Hematológiai mellékhatások

Mivel számos hematopoetikus növekedési faktor, köztük az eritropoetin (EPO), trombopoetin (TPO) és granulocita-kolónia stimuláló faktor (G-CSF) a JAK2 útvonalon keresztül fejti ki hatását, nem meglepő, hogy a JAK-gátlók alkalmazása a során a vérképben eltéréseket észlelünk. Ruxolitinibbel, baricitinibbel vagy upadacitinibbel kezelt betegeknél anémia kialakulását írták le (30). Tofacitinib alkalmazásakor ezzel szemben a hemoglobinszint emelkedését figyelték meg magasabb dózis esetében, alacsonyabb dózissal ezt a hatást nem észlelték (31).

A JAK1 és JAK3 kulcsszerepet játszanak a limfociták túlélésében és érésében, ezért minden JAK-gátló alacsonyabb limfocita számot eredményezhet. A limfocitaszám monitorozása ajánlott, mivel a limfopénia enyhén megnövekedett fertőzési kockázattal járhat. Ezért a JAK-gátló kezelést fel kell függeszteni, ha a limfocitaszám <1,0×10⁹ sejt/L.

A trombocitózis a betegségaktivitást tükrözi RA-s betegek esetében, és a gyulladás csökkentése általában a vérlemezkeszám csökkenésével jár. Tofacitinib-kezelés mellett a trombocita szám csökkenését, baricitinib-kezelés esetén kezdeti trombocitaszám-emelkedést figyeltek meg, azonban ez nem volt összefüggésbe hozható a VTE fokozott kockázatával (1).

Egyéb laboratóriumi eltérések

Mérsékelt kreatininszint-emelkedést minden JAK-gátló klinikai vizsgálat során észleltek, azonban ezek nem jártak

vesekárosodással vagy végstádiumú vesebetegséggel, általában tünetmentesek voltak, és nem vezettek rhabdomyolysis kialakulásához. Minden forgalomban lévő JAK-gátló esetében enyhe transzamináz-emelkedést figyeltek meg. Ezek az eltérések a dózis csökkentése vagy a kezelés leállítása után rendeződtek. Ajánlott a májfunkció rendszeres ellenőrzése a kezelés megkezdése után és a terápia során (1).

Összefoglalás

A JAK-gátlás hatékony és ígéretes lehetőség a bőrgyógyászati betegek kezelésében, de alkalmazásuk szigorú betegmonitorozást igényel (1. táblázat). Bevezetésük előtt elengedhetetlen a rizikótényezők felmérése, ideértve az életkort, a vénás tromboembóliás események előfordulását, a malignitás fennállását, a kardiovaszkuláris állapotot, a vesefunkciót, a májműködést, a terhességet és szoptatást, valamint az immunrendszer kompetenciáját. Bevezetés előtt javasolt átfogó laborvizsgálatok elvégzése, TBC, hepatitis B, hepatitis C vírus és HIV szűrés. A betegségkontroll elérése után a terápia a lehető legalacsonyabb hatásos dózissal folytatandó, mivel a klinikai vizsgálatok során észlelt mellékhatások jelentős része dóziszfüggő. A lokális JAK-gátlók alkalmazása, például krémek formájában a bőrgyógyászatban vagy inhalátorokként a légzőszervi betegségek kezelésében, egy alternatív megközelítést kínál a JAK-gátlók mellékhatásainak csökkentésére.

A betegek számára kihívást jelenthet a kezeléssel kapcsolatos információk megértése, mivel gyakran találkoznak ellentmondó adatokkal, és a kockázatok megbeszélésére is korlátozott idő áll rendelkezésre. Ezen akadályok leküzdésére ajánlott megközelítések közé tartozik az egyszerű nyelvezet használata, megbízható források biztosítása, valamint oktatási anyagok nyújtása (32).

Összességében a JAK-gátlók biztonságosan alkalmazható, hatékony terápiás eszközök. Fokozott óvatossággal alkalmazhatók, különösen 65 év felettiéknél, kardiovaszkuláris kockázattal rendelkezőknél, dohányosoknál és daganatra hajlamos betegeknél, VTE kockázat esetén szintén körültekintés szükséges, és lehetőség szerint a dózis csökkentése ajánlott (33).

	Kezelés előtt	4-12 héttel a kezelés után	3-6 havonta
TBC	x		
HBV/HCV	x		
HIV	x		
Teljes vérkép	x	x	x
Vesefunkció	x	x	x
Májfunkció	x	x	x
Lipidek	x	x	évente

1. táblázat

Laboratóriumi monitorozási iránymutatás

IRODALOM

- Bonelli M, Kerschbaumer A, Kastrati K és mtsai.: Selectivity, efficacy and safety of JAKinibs: new evidence for a still evolving story. *Ann Rheum Dis.* (2024) 83, 139-160. DOI: 10.1136/ard-2023-223850
- Szekanecz Z., Maya H Buch, Christina Charles-Schoeman és mtsai.: Efficacy and safety of JAK inhibitors in rheumatoid arthritis: update for the practising clinician. *Nature reviews. Rheumatology* (2024) 20 (2), 101-115. DOI: 10.1038/s41584-023-01062-9
- Wollenhaupt J, Silverfield J, Lee EB és mtsai.: Safety and efficacy of tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, for the treatment of rheumatoid arthritis in open-label, longterm extension studies. *J Rheumatol.* (2014) 41(5), 837-52. DOI: 10.3899/jrheum.130683
- Taylor PC, Weunblatt ME, Burmester GR és mtsai.: Cardiovascular safety during treatment with Baricitinib in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol.* (2019) 71(7), 1042-1055. DOI: 10.1002/art.40841
- Genovese MC, Smolen JS, Takeuchi T és mtsai.: Safety profile of Baricitinib for the treatment of rheumatoid arthritis over a median of 3 years of treatment: an updated integrated safety analysis. *The Lancet.* (2020) 2(6), e347-e357. DOI: 10.1016/S2665-9913(20)30032-1
- Chung W-S, Peng C-L és mtsai.: Rheumatoid arthritis increases the risk of deep vein thrombosis and pulmonary thromboembolism: a nationwide cohort study. *Ann Rheum Dis.* (2014) 73(10), 1774-80. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-203380
- Meyers KJ, Silverberg JI, Rueda MJ és mtsai.: Risk of venous thromboembolism among patients with atopic dermatitis: a cohort study in a US administrative claims database. *Dermatol Ther.* (2021) 11(3), 1041-1052. DOI: 10.1007/s13555-021-00538-4
- Ytterberg SR, Bhatt DL, Connell CA és mtsai.: Cardiovascular and cancer risk with tofacitinib in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* (2022) 386(4), 316-326. DOI: 10.1056/NEJMoa2109927
- Mease P, Charles-Schoeman C, Cohen S és mtsai.: 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. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-216761
- Salinas CA, Louder A, Polinski J és mtsai.: Evaluation of VTE, MACE, and serious infections among patients with RA treated with Baricitinib compared to Tnfi: A multi-database study of patients in routine care using disease registries and claims databases. *Rheumatol Ther.* (2023) 10(1), 201-223. DOI: 10.1007/s40744-022-00505-1
- Bieber T, Thyssen JP, Reich K és mtsai.: Pooled safety analysis of baricitinib in adult patients with atopic dermatitis from 8 randomized clinical trials. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2021) 35(2), 476-485. DOI: 10.1111/jdv.16948
- Pfizer. *Prescribing information: CIBINQO.* Available from: https://cdn.pfizer.com/pfizercom/USPI_Med_Guide_CIBINQO_Abrocitinib_tablet.pdf
- Abbvie. *Prescribing information: RIVOQ.* Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/211675s002s0051bl.pdf
- Strand V, Ahadié S, French J és mtsai.: 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) 15, 17:362. DOI: 10.1186/s13075-015-0880-2
- Guttmann-Yassky E, Teixeira HD, Simpson EL és mtsai.: Once-daily upadacitinib versus placebo in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (Measure Up 1 and Measure Up 2): Results from two replicate double-blind, randomized controlled phase 3 trials. *Lancet.* (2021) 397(10290), 2151-2168. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00588-2

16. *Smolen JS, Genovese MC, Takeuchi T és mtsai.*: 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. DOI: 10.3899/jrheum.171361
17. *Cohen SB, van Vollenhoven RF, Winthrop KL és mtsai.*: Safety profile of upadacitinib in rheumatoid arthritis: integrated analysis from the SELECT phase III clinical programme. *Ann Rheum Dis.* (2020) *80*(3), 304-311. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-218510
18. *Furer V, Rondaan C, Heijstek MW és mtsai.*: Update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* (2020) *79*(1), 39-52. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-215882
19. *Nash P, Kerschbaumer A, Dörner T és mtsai.*: Points to consider for the treatment of immune-mediated inflammatory diseases with Janus kinase inhibitors: a consensus statement. *Ann Rheum Dis.* (2021) *80*(1), 71-87. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-218398
20. *Burmester GR, Curtis JR, Yun h és mtsai.*: An integrated analysis of the safety of tofacitinib in Psoriatic Arthritis across Phase III and long-term extension studies with comparison to real-world observational data. *Drug Saf.* (2020) *43*(4), 379-392. DOI: 10.1007/s40264-020-00904-9
21. *Blauvelt A, Teixeira HD, Simpson EL és mtsai.*: Efficacy and safety of upadacitinib vs dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: a randomized clinical trial. *JAMA Dermatol.* (2021) *157*(9), 1047-1055. DOI: 10.1001/jamadermatol.2021.3023
22. *Adas MA, Alvey E, Cook E és mtsai.*: The infection risks of JAK inhibition. *Expert Rev Clin Immunol.* (2022) *18*(3), 253-261. DOI: 10.1080/1744666X.2022.2014323
23. *Chang PH, Huang SF, Chang PS és mtsai.*: Safety considerations of systemic Janus kinase inhibitors in atopic dermatitis applications. *J Dermatol.* (2021) *48*(11), 1631-1639. DOI: 10.1111/1346-8138.16116
24. *Simpson EL, Silverberg JJ, Nosbaum A és mtsai.*: Integrated safety analysis of abrocitinib for the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis from the phase II and phase III clinical trial program. *Am J Clin Dermatol.* (2021) *22*(5), 693-707. DOI: 10.1007/s40257-021-00618-3
25. *Kremer JM, Bingham CO, Cappelli LC és mtsai.*: Postapproval comparative safety study of tofacitinib and biological Disease-Modifying Antirheumatic drugs: 5-year results from a United States-based rheumatoid arthritis Registry. *ACR Open Rheumatol.* (2021) *3*(3), 173-184. DOI: 10.1002/acr2.11232
26. *Tanaka Y, Luo Y, O'Shea JJ és mtsai.*: Janus kinase-targeting therapies in rheumatology: a mechanism-based approach. *Nat Rev Rheumatol.* (2022) *18*(3), 133-145. DOI: 10.1038/s41584-021-00726-8
27. *Gisbert JP, Chaparro M és mtsai.*: Safety of new Biologics (Vedolizumab and ustekinumab) and small molecules (tofacitinib) during pregnancy: A review. *Drugs.* (2020) *80*(11), 1085-1100. DOI: 10.1007/s40265-020-01346-4
28. *Samuel C, Cornman H, Kambala A és mtsai.*: A review on the safety of using JAK inhibitors in dermatology: clinical and laboratory monitoring. *Dermatol Ther.* (2023) *13*(3), 729-749. DOI: 10.1007/s13555-023-00892-5
29. *Kremer JM, Genovese MC, Keystone E és mtsai.*: Effects of baricitinib on lipid, apolipoprotein, lipoprotein particle profiles in a phase 2b study of patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol.* (2017) *69*(5), 943-952. DOI: 10.1002/art.40036
30. *Smolen JS, Genovese MC, Takeuchi T és mtsai.*: 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. DOI: 10.3899/jrheum.171361
31. *Schulze-Koops H, Strand V, Nduaka C és mtsai.*: Analysis of hematological changes in tofacitinib-treated patients with rheumatoid arthritis across phase 3 and long-term extension studies. *Rheumatology (Oxford).* (2017) *56*(1), 46-57. DOI: 10.1093/rheumatology/kew329
32. *Teixera A, Duong J, Parraga S és mtsai.*: Presenting JAK inhibitor safety information to dermatology patients. *JEADV Clin Pract.* (2024) 1-9. DOI: 10.1002/jvc2.551
33. *Haag C, Alexis A, Aoki V és mtsai.*: A practical guide to using oral Janus kinase inhibitors for atopic dermatitis from the International Eczema Council. *Br J Dermatol.* (2025) *192*(1), 135-143. DOI: 10.1093/bjd/ljae342

Érkezett: 2025.03.10.

Közlésre elfogadva: 2025.03.17.