

# JAK-GÁTLÓK A COLITIS ULCEROSA KEZELÉSÉBEN

Dr. Taller András

Uzsoki utcai Kórház, II. Belgyógyászati Osztály

**ÖSSZEFOGLALÁS:** A gyulladásoos bélbetegségek (IBD) kezelési lehetőségei a kórélettani folyamat jobb megismerésének köszönhetően az elmúlt két évtizedben sokat változtak. A biológiai kezelés immunogenitással is járó antitestek parenteralis alkalmazását jelenti, és egyetlen citokin blokkolását teszi lehetővé. A Janus-kináz (JAK) gátlókkal egyszerre több citokin hatása is meggátolható. A JAK-gátlók a colitis ulcerosa indukciós és fenntartó kezelésére egyaránt hatásosak, jól tolerálhatók és biztonságosak. A közlemény a JAK-gátlók rövid elméleti áttekintését adja, és ismerteti az elmúlt évek során összegyűlt klinikai, gyakorlati tapasztalatokat.

**Kulcsszavak:** gyulladásoos bélbetegség, colitis ulcerosa, Janus-kináz, JAK-gátlók, tofacitinib

**Taller A: JAK INHIBITORS ROLE INT THE TREATMENT of ULCERATIVE COLITIS**

**SUMMARY:** *The treatment options for inflammatory bowel disease (IBD) changed a lot in the last two decades due to a better understanding and knowledge of the underlying pathophysiology. Biological therapy means the parenteral use of antibodies with immunogenicity and allows the blocking of only one cytokine. By using the small molecule Janus-kinase (JAK) inhibitors multiple cytokine pathways might be inhibited at the same time. JAK inhibitors are effective for induction and maintenance therapy of ulcerative colitis and are well tolerated and have a good safety profile as well. This publication gives a short overview of the pharmacological theoretical background of JAK inhibitors and describes the clinical and practical experience gathered in the past years.*

**Keywords:** *inflammatory bowel disease, ulcerative colitis, Janus kinase, JAK inhibitors, tofacitinib*

*Magy Belorv Arch 2023; 76: 167–175.*

Dr. Taller András  
taller@uzsoki.hu

DOI: 10.59063/mba.2023.76.4.2

## Bevezetés

Az immunmediált gyulladásoos betegségek (rheumatoid arthritis /RA/, a spondyloarthritis, a szisztémás lupus erythematosus /SLE/, a psoriasis, az atopiás dermatitis, a Crohn-betegség /CD/, a colitis ulcerosa /UC, ulcerative colitis/ stb.) kezelési lehetőségei az elmúlt két évtizedben sokat változtak.<sup>1</sup> Az IBD-ben (inflammatory bowel disease, gyulladásoos bélbetegség) a terápia célja a heveny és az idült gyulladás és a progresszió megfékezése, a klinikai, a biokémiai és az endoszkópos remisszió elérése.<sup>2</sup>

A terápiás lehetőségek bővülése a kórélettani folyamatok jobb megismerésének köszönhető. Az első és nagy áttörést a citokinek homeosztázisban és betegségek kialakulásában betöltött meghatározó szerepének felismerése hozta.<sup>1</sup> (A citokin kifejezés a görög cito /sejt/ és kinosz /mozgás/ szavakból ered; és jól kifejezi, hogy a sejtek közötti kommunikáció, az információkövetítés, az immunválasz szabályozása e jelző-

molekulák közvetítésével történik.) Citokineket immun és nem-immun sejtjeink egyaránt termelnek.

A biológiai szerek forradalmasították az IBD kezelését. Az anti-TNF, az integringátlók és az anticitokinek indukciós kezelésre és a remisszió fenntartására alkalmas biológiai kezelési lehetőséget jelentenek. Az anti-TNF kezelésre azonban a betegek harmada nem reagál és kb. ugyanilyen arányban tapasztalunk hatásvesztést is.<sup>3</sup> További probléma, hogy ezek a készítmények kockázati tényezői az opportunista fertőzéseknek, gyakoriak az immunszuppresszió okozta mellékhatások, és a daganatos betegség kockázatát is növelik. Ezek, a csak parenteralisan beadható nagy méretű fehérjemolekulák akár azonnali súlyos reakciókat is kiválthatnak. A bélnyálkahártya gyulladását kiváltó és szabályozó kórélettani folyamat feltehetőleg betegként részben eltérő, és ezért sem hatásos egyetlen citokin blokkolása.<sup>4</sup> Feltételezhető, hogy egy konkrét citokin blokkolása alternatív, kompenzatorikus proinflammatorikus citokin utak kialakulásához fog vezetni. Az

újabb kórélettani ismereteknek köszönhetően az IBD jövőbeli kezelése mégis egyre ígéretesebbnek látszik, egyre több új molekulából lesz hatásos gyógyszer. Ilyen új gyógyszerek a Janus-kináz gátlók (Janus kinase inhibitors, JAKi).

## Janus-kinázok

A Janus-kináz/signal transducer and activator of transcription (JAK/STAT; a STAT DNS-kötő fehérje) jelátviteli utat ma a sejtek közti kapcsolat fontos csomópontjának tartjuk. A ligand-receptor komplexhez kapcsolt JAK-okról és STAT-okról van szó. Több mint 50 citokint, növekedési, illetve kolóniastimuláló faktort ismerünk, amelyek a JAK/STAT jelátviteli utat használják. Számos betegségnek JAK/STAT hiány vagy mutáció az oka.<sup>5</sup>

A Janus-kinázok a nem jelfogó (non-receptor) sejten belüli, intracitoplazmatikus tirozinkinázok (TYK) családjába tartoznak. Aktívvá akkor válnak, amikor a citokin kapcsolódik a jelfogóhoz. A különböző citokin receptorok (jelfogók) állványfehérjeként gyűjtik maguk köré a JAK-okat. A JAK relatíve nagy fehérje, több mint 1100 aminosavból áll, és molekulatömege 120–140 kDa. Hét homológ domén azonosítható a molekulán. A karboxiterminalis JH1 a kináz domén. A JH2 kinázszerű vagy pszeudokináznak is nevezett domén, bár katalitikusan inaktív, fontos szabályozó funkciója van. Mutációk, amelyek ezt a domént érintik, megszüntethetik a kináz aktivitást.<sup>6</sup> (A Janus-kináz elnevezés részben ebből a kettősségből, részben a sejtmembránhoz kapcsolódó „kapu-funkcióból” származik.) A JH3 és JH4 közösen alkotja az SH2 domént. A 300 aminosavból álló aminoterminalis FERM (4.1 fehérje, ezrin, radixin, moesin) domént a JH6-JH7 domének alkotják. A transzmembrán receptort ért jelet a FERM domén közvetíti a katalitikus aktivitással bíró kináz doménhez.

A jelátvitel foszforilálások kaszkádján (többlépcsős rendszeren) át történik. Amint citokin kapcsolódik a receptorhoz, a jelfogó dimerizálódik, illetve térszerkezete úgy változik, hogy bekövetkezhet a kapcsolódó két JAK foszforilációja. Az aktiválódott JAK foszforilálja a receptort. Ezt követően tud az SH2 doménhez kapcsolódni a STAT fehérje, amely ekkor foszforilá-

lódva szintén aktiválódik. Mivel minden receptorszárhoz egy JAK kapcsolódik, nemcsak a JAK-ok fognak párban, jellemzően heterodimer formában működni, hanem a STAT fehérjék (amelyekből 6 izoformát ismerünk) is. A foszforilálódást követően a két STAT fehérje leválik a jelfogó-JAK-komplexről és összekapcsolódva egymással belépnek a sejtmagba, ahol befolyásolják a génátíródást. A génexpresszió következménye citokintermelődés lesz.

Emlősökben négy JAK izoforma, a JAK1, JAK2, JAK3 és a tirozinkináz2 (TYK2) ismert.<sup>6</sup> A JAK1, JAK2 és TYK2 enzimek szinte minden sejtben kifejeződnek, de a JAK3 döntően a haemopoetikus sejtekben expresszálódik. A receptorok és a hozzájuk kapcsolódó JAK izoformák szerkezete szabja meg, hogy az adott jelfogóhoz melyik citokin képes kapcsolódni (1. táblázat).<sup>7</sup>  $\gamma$  láncrésszel ( $\gamma$ c) bír az IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 és az IL-21; gp130 közös receptor alegységgel bír az IL-6, IL-11, oncostatin M, LIF (leukaemia inhibitor faktor), G-CSF (granulocita kolóniastimuláló faktor) és az interferonok (IFN). A jelátvitel olyan alapvető biológiai folyamatokat szabályoz, mint sejtjelhalás, sejt differenciálódás, a homeosztázis fenntartása stb. A receptor szerkezetétől és a hozzá kapcsolódó JAK és STAT izoformáktól függően más és más válaszreakció jön létre.<sup>8</sup> A válasz lehet antivirális, anti(miko)bakteriális, féregellenes, tumoreellenes, befolyásolhatja a haemopoésist, a csontmetabolizmust, lehet gyulladáscellenes, de vezethet gyulladáshoz és akut fázis reakcióhoz is. Aktív UC-ben mind a négy JAK izoforma szerepet játszik a jelátvitelben.<sup>5</sup>

## Janus-kináz-gátlók

A JAK-gátlók kismolekulák, ATP kompetitív vegyületek, amelyek a kináz domént gátolják. A biológiai képzítmények és a JAKi-ok számos ponton jelentős különbséget mutatnak (2. táblázat). A mindössze néhány szénatom hosszúságú JAK-gátló molekulák ezt a jelátviteli utat a kezdet kezdetén, a citokin receptorhoz kapcsolódásának pillanatában képesek blokkolni. Ezért a teljes folyamat megszakad és nem jön létre a proinflammatorikus citokin termelődés. A JAKi-ok egyszerre több citokin jelátviteli utat is gátolnak.

A JAK-gátlóknak ma már két generációjáról be-

1. táblázat. Janus-kináz izoformák és kapcsolódó citokinek

JAK izoforma	Mely citokinek jeleit fogja?
JAK1	$\gamma$ c, gp130, IFN
JAK2	IL-3, gp130, IFN- $\gamma$ , hormonszerű citokinek (EPO, GH, prolaktin, trombopoetin)
JAK3	$\gamma$ c
TYK2	IL-12, bakteriális lipopoliszaccharid

EPO: eritropoetin, GH: growth hormone, növekedési hormon, gp130: ilyen láncrésszel bíró citokin, IFN: interferon, IL: interleukin, JAK: janus-kináz, TYK: tirozinkináz,  $\gamma$ c:  $\gamma$  chain, azaz  $\gamma$ -láncrésszel bíró citokin

2. táblázat. A biológiai terápiás készítmények és a JAK-gátlók összehasonlítása

	Biológiai kezelés	JAKi (tofacitinib)
Összetétel	fehérje	szerves kismolekula
Molekulatömeg	> 1 kDa	< 700 Da
Alkalmazás	parenteralis (iv., sc.)	per os
Hol hat	extracellularisan	intracellularisan
Hatásmechanizmus	hosszantartó blokkolás, kimerítés (block)	reverzibilis enzimgátlás (inhibit)
Specifititás	nagy	kicsi/változó
Immunogén	igen	nem
Gyógyszerszint monitorozás	ajánlott	nem kell
Felezési idő	9–25 nap	3 óra
Biológiai hozzáférhetőség	50–100%	74%
Biotranszformáció és elimináció	fehérjekatabolizmus	májon át 70%, vesén át 30%
Child-Pugh C májelégtelenség	-	nem adható
Veseelégtelenség (GFR<30 ml/min)	-	csökkentett dózis

szélhetünk. Az első generációs JAK-gátlók (tofacitinib, baricitinib, ruxolitinib, oclacitinib) pan-JAK gátlók, ezért nagyszámú citokin jelátvitelt gátolnak és ezen pleiotrop hatás miatt szerteágazóak a mellékhatások is. Az újabb generációsok (filgotinib, upadacitinib, peficitinib, fedratinib, itacitinib) viszont szelektivebb, célzott hatású gátló készítmények és ezért a mellékhatás profil is kedvezőbb.<sup>9</sup> Bár az újabbak célzottan gátolnak, valamelyest azért ezek is pan-JAK gátlók, csak a gátlás erősségében jelentősebbek a különbségek, mint az első generációsok esetében. Az *in vitro* mért farmakológiai paramétereiktől az *in vivo* kísérletek során tapasztaltak némileg eltérnek. Ennek oka lehet, hogy a különböző jelátviteli utakat az egyes készítmények eltérő mértékben és ideig gátolják. A szelektív enzimblokkolás más-más citokin jelátviteli utak gátlását eredményezi. A szelektivitás *in vitro* dóziszfüggő, de nagyobb dózisok esetén megszűnik a szelektív hatás. Az *in vivo* szelektivitást további tényezők is befolyásolhatják. A célzott hatást az is nehezíti, hogy ugyanazt a JAK-ot és ugyanazt a STAT-ot több citokin is aktiválhatja.<sup>1</sup> A tofacitinib gátló hatása a JAK1-re tízszer nagyobb, mint a JAK2-re. A filgotinib huszonnyolcszor szelektivebben hat a JAK1-re, mint a JAK2-re. A legszelektivebbnek jelenleg az upadacitinib tekinthető, 74-szer erősebb JAK1 gátlással, mint JAK2 gátló hatással.<sup>8</sup> A farmakoninetikai profiljuk dóziszfüggő. A tofacitinib és az upadacitinib elsődlegesen a májban metabolizálódnak a citokróm P450 3A4 (CYP3A4) és a CYP2D6 enzimeken. A filgotinib karboxileszteráz útján metabolizálódik, ami aktív metabolit képződésével jár. A filgotinib gyorsan felszívódik és két fázisban ürül: kb. 6 óra alatt a filgotinib és 23 óra alatt az aktív metabolitja. Az UC-ben FDA (Food and Drug Administration) és EMA (European Medical Agency) engedéllyel bíró három JAKi jellemzőit a 3. táblázat foglalja össze.

### Tofacitinib

A tofacitinib bár erőteljesebben gátolja a JAK1-et és a JAK3-t, mint a másik két izoformát valójában pan-JAK-gátló, amely a pro-inflammatorikus IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-12, IL-15, IL-21 citokinek és az IFN- $\gamma$  hatását gátolja.<sup>10, 11</sup> Az FDA 2018-ban az OCTAVE vizsgálatra alapozva törzskönyvezte közepsúlyos és súlyos UC-re.<sup>12, 13, 14</sup> A vizsgálat felépítése alapján nemcsak az válaszolható meg, hogy hatásos és biztonságos-e a készítmény, hanem arra is választ kapunk, hogy mi lesz a dóziscsökkentésnek és a kezelés felfüggesztésének a következménye. Indukciós és fenntartó kezelésre egyaránt hatásos. Nyolc héten át napi 2x10 mg dózisban folytatott kezelésre klinikai válasz (response) a betegek 55–60%-ában volt, remisszióba közel ötödük került és 30%-nál találtak nyálkahártya-gyógyulást. A székletszám és a végbélvérzés már a kezelés harmadik napján szignifikánsan különbözött a placebo csoporttól (28,8% vs 17,9%, ill. 32% vs 20,1%).<sup>12, 13, 14, 15</sup> Ez a hatás független attól, hogy a betegek előzetesen részesültek-e anti-TNF kezelésben, vagy sem. A napi 2x10 mg-os kezelés 16 héten át folytatható, de hosszabban nem. A második 8 hétben az addig nem reagálók felénél lesz klinikai válasz és a 16 hét végére a betegek háromnegyedénél lesz eredményes a kezelés. Ebben a 16 héten át tartó kezelést igénylő csoportba nagyobb eséllyel kerülnek azok, akik korábban anti-TNF kezelést kaptak. Klinikai válasz várható azoknál is, akik, ha nem is kielégítően, de úgy reagáltak a kezelésre, hogy közben a szteroid leépítését is lehetett folytatni. Az indukciós kezelés további folytatása nem lesz eredményes azoknál, akik az első 8 hétben egyáltalán nem reagáltak, és akiknél a szteroid dózisa nem volt megfelelő mértékben csökkenthető. A személyre szabott döntést segíti a klinikai aktivitás felmérése és a biomarkerek (CRP, FCP) alakulásának követése. A re-

3. táblázat. UC-re FDA és EMA engedéllyel bíró JAK-gátlók

	Tofacitinib	Filgotinib	Upadacitinib
Kémia	C <sub>16</sub> H <sub>20</sub> N <sub>6</sub> O	C <sub>21</sub> H <sub>23</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S	C <sub>17</sub> H <sub>19</sub> F <sub>3</sub> N <sub>6</sub> O
Csúcs- és egyensúlyi koncentráció	0,5-1 óra; 48 óra	0,5-5 óra; 48 óra	2-4 óra, 4 nap
Felezési idő	<3 óra	7 óra; aktív metabolit: 19 óra	4-14 óra
Biológiai hozzáférhetőség	74%	3%; aktív metabolit: 92%	79%
Clearance	Máj: 65-70% Vese: 30% Bél: 0%	Máj: 85% - metabolit: Vese: 10% - metabolit: Bél: 5% - metabolit	Máj: 34% Vese: 24% Bél: 40%
Metabolizmus	citokróm P450 CYP3A4 és CYP2C19	Bélben karboxileszteráz, aktív JAK1 szelektív metabolit (GS-829845), 1:10 hatékonyság	CYP3A4; CYP2D6
Gyógyszer-kölcsönhatás	etokonazol, flukonazol, rifampin	-	ketokonazol, flukonazol, klaritromycin, grépfrút rifampin
Vesekárosodás	GFR<30: felelni	GFR <50: felelni; <15: Ø	GFR <30: csökkenteni (1x30 mg, ill. 1x15 mg)
Májkárosodás	Child B: felelni; Child C: Ø	adható	Child C: Ø
Klinikai vizsgálat	UC - OCTAVE	UC - SELECTION CD - FITZROY	CD - CELEST ACHIEVE-UC
Indukcióra	2x10 mg 8 + 8 héten át	200 mg 10 + 12 héten át	1x45 mg 8 + 8 héten át
Fenntartó kezelés	2x5 mg	200 mg	15 mg vagy 30 mg

CD: Crohn-betegség, CYP: citokróm P, UC: colitis ulcerosa

misszió fenntartása 2x5 mg-mal biztosítható.<sup>16</sup> A remisszió elérését követően, ha volt, a szteroidkezelést fokozatosan le kell építeni.

Napi 2x5 mg-ra csökkentve egy év múlva a betegek 84%-ánál fennmarad a remisszió. Relapsus nagyobb eséllyel következik be a korábban anti-TNF refraktereknél. A gyógyszerleirat szerint fenntartó kezelésre a még hatásos legkisebb dózis javasolt. A dózis csökkentését követően szoros monitorozás szükséges. A dózis-csökkentés miatt relabáló, vagy az állandó napi 10 mg kezelés mellett fellángolást elszenvedőknél a dózis napi 20 mg-ra történő megemlése a betegek egy részénél ismét visszahozza a remissziót. Első esetben egy év múlva a betegek kétharmadánál lesz klinikai válasz, utóbbi esetben pedig a betegek fele fog reagálni.

A mindennapokban a kezelés felfüggesztését betegség, várandósság, mellékhatás, társbetegség, műtét, fertőzés, terápiahűség hiánya, gazdasági ok stb. is szükségessé teheti. A kezelés felfüggesztésére a hatásvesztes fél éven belül kialakul; és 12 hónap múlva mindössze a betegek ötöde marad remisszióban. Napi 2x10 mg tofacitinibbel újratekve a terápiát két hónapon belül a betegek harmada-fele kerül ismét remisszióba. Mivel

nem minden betegnél lesz hatásos a kezelés újratekése, annak felfüggesztése komoly mérlegelést igényel. Javasolt nemcsak a klinikai állapot felmérése és a biomarkerek meghatározása, hanem endoszkópia is. Ez alól kivétel a várandósság.

Előzetes anti-TNF kezeléstől függetlenül 36 hónap, sőt hét év múlva is megmarad a hatás.<sup>12</sup> A vizsgálatba került betegeknél ez szteroidmentes remissziót jelentett, hisz a szteroidot le kellett építeni.

Taxonera és mtsai 17 „való-világ vizsgálat” meta-analízisét végezték el, amelyben 1162 UC beteget követtek.<sup>17</sup> A 8. hétre 34,7%, a 16. hétre 47% került remisszióba és a 36. héten 38,3% volt remisszióban. A kortikoszteroid-mentes remissziót öt vizsgálatban rögzítették, és a következőképpen alakult: 38,4%, 44,3% illetve 33,6% és az 52. héten 31%. A tofacitinib kezelést olyan betegek kapták, akik előzetesen már részesültek anti-TNF kezelésben; mindössze 11,6% volt biológiailag naiv.

Akut súlyos UC (ASUC) esetén az intravénás szteroid, az infliximab és a ciklosporin alkalmazható bélmentő kezelésként, de a betegek 30%-a ennek ellenére colectomiára kerül. Berinstein és mtsai 40 biológiai

kezelésen lévő és ASUC miatt szteroidkezelésre szoruló beteg kezelését egészítették ki tofacitinibbel.<sup>18</sup> A napi 2x10 mg nem, de a 3x10 mg protektívnek bizonyult.

### Biztonságosság

Az IBD számos betegségnek (fertőzés, rosszindulatú daganatos betegségek, NMSC /non-melanoma skin cancer, bőrrák/, VTE /vénás tromboembólia/, CV /kardiovaszkuláris/ morbiditás) rizikófaktora. A szteroid, a thiopurinok és az anti-TNF kezelés igazoltan fokozza az opportunista fertőzések és a herpes zoster valószínűségét, különösen akkor, ha kombinációban kapják a betegek ezeket a kezeléseket. A szintén immunmoduláns hatású JAKi-ok is fokozhatják ezt a kockázatot.

Az OCTAVE vizsgálatban 6,8 éven át követtek 1157 beteget. A teljes periódusban 5 halálesetet (0,4%) jegyeztek fel: 1 aorta dissectio, 1 myeloid leukaemia, 1 angiosarcoma hepatis, 1 melanoma malignum és 1 tüdőembólia. A leggyakoribb mellékhatás a fejfájás, a nasopharyngitis, a légúti infekció, a hányinger és az arthralgia voltak. Néhány alkalommal észleltek gyógyszerérzékenység, idiosyncrasia okozta urticariát és angiooedemát. Mellékhatás (AE és SAE) ritkán jelentkezett. Taxonera metaanalízisében a súlyos nem kívánt hatás 8,9 volt 100 betegévenként.

**Laboreltérések.** Az anaemia, a leukopenia és a thrombocytopenia a JAK2-gátlás következménye, ugyanis ezen keresztül érvényesül az eritropoetin hatás és a JAK2-nek szerepe van a haematopoesisben is. Jellemzően a kezelés megkezdését követően rövid időn belül lép fel a mérsékelt és reverzibilis pancytopenia. A kezelés 90 g/l alatti hemoglobin, kevesebb mint 0,5 G/l lymphocytá, illetve kevesebb mint 1 G/l neutrophil sejtszám alatt nem kezdhető meg. Dóziscsökkenés, vagy a kezelés átmeneti felfüggesztése szükséges 80 g/l alatti hemoglobin szint és/vagy 20 g/l-t meghaladó hemoglobin csökkenés, 1 G/l abszolút neutrophil, illetve 0,5 G/l alatti lymphocytá szám esetén. Laborkontroll a 4. és 8. héten, majd három havonta javasolt.

Magas szérum aminoszterozid értékek közel az esetek harmadában észlelhetők és szintén átmenetiek és ritkán haladják meg a normál érték felső határának háromszorosát. A vizsgálat előtt teljes vérkép és májenzim meghatározás javasolt. A kreatinkináz eltérést néha gyengeség és myalgia kísérheti. A szérum kreatinin emelkedhet, de szervkárosodás nem mutatható ki. (A lipideltéréseket lásd lentebb.)

**Fertőzések.** Az egyéb immunosuppresszív gyógyszerekhez hasonlóan a JAKi kezelés sem kezdhető meg aktív súlyos vagy krónikus rekuráló fertőzések esetén. Leggyakoribb fertőzés a herpes zoster infekció. Általában egy vagy két dermatoma érintett, de kialakulhat disszeminált és opportunista infekció is. Napi 20 mg összdózis tofacitinib esetén gyakoribb az övsömör. Rizikótényezők a 65 év feletti életkor, a megelőző anti-TNF kezelés, az egyidejű szteroidkezelés és ázsiai rassz. Antivirális kezelésre az érintettek 85%-a

meggyógyul. A nem komplikált esetekben legalább 7 napos per os, a komplikáltakban intravénás kezelés javasolt. A JAKi terápiát felfüggeszteni csak ritkán szükséges. Súlyos (kórházi kezelést vagy parenteralis antibiotikumot igénylő) fertőzés az OCTAVE vizsgálatban 0,9% volt. A húgyúti fertőzések és a tüdőgyulladás fordult elő leggyakrabban, de volt cellulitis, appendicitis, diverticulitis, invazív gombafertőzés (histoplasmosis, cryptococcosis), CMV hepatitis és CMV colitis is és hepatitis B vírus reaktivációt is feljegyeztek. Tüdőgyulladás esetén atípusos kórokozóra kell gondolni. Az opportunista fertőzés 2x10 mg tofacitinib esetén gyakoribb.

A kezelés megkezdése előtt a tuberculosis kizáró (QuantiFeron teszt javasolt) és szükséges a HBV státusz tisztázása (HBsAg, anti-HBs és anti-HBc) is. Krónikus HBV fertőzöttek JAKi kezelésben nem részesülhetnek. Azoknál a krónikus HBV fertőzötteknél, akiknél a JAKi kezelés nem halasztható egyidejű antivirális kezelést és/vagy profilaxist lehet folytatni. A HCV tesztelés sem mellőzhető. A pozitív HCV RNS teszt aktív HCV fertőzöttségre utal és ilyenkor JAKi kezelés nem folytatható, csak a HCV kezelés befejezését követően. HIV-re elegendő a rizikócsoportokat tesztelni.

A kezelés megkezdése előtt az oltottsági állapot felmérésére és a szükséges védőoltások megadása javasolt. JAKi kezelés idején élő kórokozót tartalmazó oltást a beteg nem kaphat; ezt legalább két héttel a kezelés megkezdése előtt kell beadni. Inaktivált zoster vakcina adható, de annak hatásossága bizonytalan. A Herpes zoster, Herpes simplex és a CMV reaktiváció lehetőségével számolni kell. Ilyen esetekben a JAKi kezelést a tünetek fennállásának idejére fel kell függeszteni.

**VTE:** Mivel rheumatoid arthritisben 50 év felettiéknél, akiknél legalább egy kardiovaszkuláris rizikótényező is volt a napi 2x10 mg tofacitinib kezelés ötször nagyobb vénás tromboembólia rizikót jelentett, mint az anti-TNF terápia, az FDA kiemelt figyelmeztetésként (boxed warning) jelölte meg ezt a kockázatot.<sup>19</sup> UC-ben ilyen mértékű kockázatot nem észleltek. Az OCTAVE vizsgálatban (1157 beteg, 2581,3 betegév) 4 tüdőembólia és egy mélyvénás thrombosis fordult elő. Mind az öt beteg kockázati csoportba tartozott: megelőző mélyvénás thrombosis és tüdőembólia, phlebothrombosis és stroke, orális fogamzásgátló, metasztatizáló tumoros betegség. Még a súlyos fellángolás esetén – amely a VTE rizikófaktora – sem fordult elő tromboembólia. Napi 2x5 mg tofacitinib mellett fokozott kockázatot nem tapasztaltak. Nem tudni, hogy a fokozott kockázatot maga a gyógyszer, az alapbetegség, egyéni rizikótényezők, vagy ezek együttese okozza-e. A kórelőzményben szereplő VTE, fokozott alvadékonyság, a tervezett kezelést megelőző nagyobb trauma és műtét, három hónapon belül zajlott szívinfarktus, társuló szívbetegség, rosszindulatú daganatos betegség, mozgáskorlátozottság, orális fogamzásgátló vagy hormonpótló kezelés, dohányzás, túlsúly és 50 év feletti életkor

mind kockázati tényezők, ezért ilyen esetekben minél előbb javasolt a 2x5 mg-os adagolásra rátérni.

**MACE** (major cardiovascular events, major kardiovaszkuláris események, azaz akut coronaria szindróma, szívinfarktus, aorta dissectio, agyvérzés): Annak ellenére, hogy a krónikus gyulladással járó állapotokban (IBD, RA stb.) nagyobb az esélye a szív-érrendszeri betegségek kialakulásának, az OCTAVE vizsgálatban ilyen csak ritkán (0,6%) fordult elő. A MACE gyakorisága megegyezett az anti-TNF kezeléskor észlelttel.

**Hyperlipidaemia.** A hyperlipidaemia dóziszfüggő és reverzibilis. A gyógyszer elhagyását követően a lipid-szintek normalizálódnak. Az OCTAVE vizsgálatban ez a laboreltérés a MACE gyakoriságát nem növelte. Terápiamódosítást nem igényel, sztatinkezelés mellett a JAKi kezelés folytatható. A vizsgálat során 7,7%-ban vezettek be emiatt sztatinkezelést és a sztatinkezelésen lévők 1,9%-ában történt dóziszemelés. Laborvizsgálat a kezelés megkezdése előtt és utána 4 és 8 hét múlva javasolt.

**Rosszindulatú daganatos betegségek:** Az onkológiai betegeket a gyógyszervizsgálatokból kizárták, ezért nem tudható, hogy lezajlott vagy aktuálisan is folyó kemoterápia mellett alkalmazható-e JAKi kezelés. Számszerűleg több daganatos betegséget jelentettek, mint a placebo karon, de a különbség nem volt jelentős. A közel 7 éves követés során a klinikai vizsgálatban csak ritkán fordult elő tumoros megbetegedés és a kockázat nem volt nagyobb, mint amit a biológiai kezelése során tapasztaltak (IR 0,75 vs 0,63), és ez függetlennek bizonyult a kezelés időtartamától is. Az UC rizikófaktora az NMSC-nek (non-melanoma skin carcinoma, non-melanoma bőrrák) és a thiopurin kezelés igazoltan fokozza ezt, de az egyéb alkalmazott terápiák nem. Tofacitinib esetén a rizikó nem tért el az anti-TNF kezelés során tapasztaltaktól. Nem-NMSC malignoma (CRC, emlőrák, méhnyakrák, péniszrák, sarcoma, cholangiocarcinoma, non-Hodgkin lymphoma, melanoma malignum, tüdőrák) a napi 10 mg-mal kezelt csoportban 4%, ill. a napi 20 mg-ot szedők körében 2,3% volt, míg az NMSC (basocellularis carcinoma, laphámrák) 0,68, ill. 0,75% volt.<sup>12</sup>

**Várandósság:** Várandósság és szoptatás idején alkalmazott JAKi kezeléssel nagyon kevés humán adattal rendelkezünk. Nem vizsgálták, hogy a humán placentán átjut-e a JAKi, de lévén kismolekula feltételezhető, hogy átjut. Jelenleg tudásunk állatkísérleteken alapul. Állatkísérletekben (amelyek során a humán dózis többszörösét adták) a JAK-gátlók teratogénnek bizonyultak, ezért fertilis korú nőknek fogamzásgátlást javasolnak egészen az utolsó tabletta beszedését követő 4–6 hétig; de arra is figyelni kell, hogy a fogamzásgátlók mellett fokozott a tromboembóliás események kockázata.<sup>7</sup> A tofacitinib a laktáló patkányok tejébe átjut. Emberre vonatkozóan ilyen adat nincs, de elővigyázatosságból jelenleg szoptatás idején a JAKi ellenjavallt.

Deepak és mtsai 301 fertilis korú tofacitinibvel kezelt UC betegről számolnak be, köztük várandósokról is. Tizenegy várandósságban az anya, 14-ben pedig az apa állt tofacitinib kezelés alatt. A várandósság kimeneteléről 19 esetben volt adat: 15 esetben egészséges gyermek született, 2 spontán elvetélt és 2 esetben megszakították a terhességet.<sup>20</sup>

Emberben nem tapasztalták, de állatokban a filgotinib gátolta a spermatogenezist. Bár a gyógyszerek felezési ideje rövid, négy héttel a tervezett fogantatás előtt a JAKi elhagyását javasolják.

**Időskor:** Mivel időskorban JAKi mellett fokozott a fertőzésveszély, a VTE és a mortalitás is, ezért JAKi kezelés csak akkor javasolt, ha más hatásos alternatíva nincs.

**COVID:** A COVID ma megkerülhetetlen probléma. Vannak már tofacitinibvel kapcsolatos adataink is. A SECURE.IBD regiszterben 37 tofacitinibvel kezelt és közben COVID-ossá vált UC beteget követve úgy találtak, hogy a COVID kimenetelét illetően a tofacitinib nem rizikótényező, és a tromboembólia kockázata sem fokozódott.<sup>21</sup>

Child-Pugh C stádiumú májbetegségben ellenjavallt a JAKi. Veseelégtelenségben, 30 ml/min alatti GFR esetén a vesén át ürülő hatóanyagok fele dózisban adhatók.

## Filgotinib

A filgotinib szelektív JAK1-gátló, JAK2-re alig van hatása. Mind a UC, mind a CD kezelésére hatásos, bár utóbbira egyelőre még nincs befogadva.

A SELECTION vizsgálatban 659 biológiai naiv és 689 korábban biológiai kezelésen lévő UC beteg került.<sup>22</sup> Napi 200 mg filgotinib szignifikánsan hatásosabb volt, mint a 100 mg. Tizenegy hetes indukciós kezelésre a biológiai naiv betegek 26,1%-a, a biológiai kezelésben részesültek 11,5%-a került remisszióba. Napi 200 mg-os fenntartó kezelés mellett az 58. héten 37,2% volt remisszióban. A mellékhatásprofil kedvező volt, nem különbözött a placebócsoporttól. Középsúlyos és súlyos UC kezelésre a filgotinibet az EMA és az FDA is befogadta.

A FITZROY vizsgálatban 174 CD vett részt. A napi 200 mg filgotinib mellett a 10. hétre a betegek 47%-a került remisszióba. Anti-TNF naivokon a kezelés ennél is hatásosabb volt, 60% került remisszióba. A másodlagos végpontokban (mély remisszió, endoszkópos remisszió és nyálkahártya-gyógyulás) szignifikáns különbség viszont nem volt. A kezelés biztonságosnak látszik, kevés nem kívánt hatást tapasztaltak, de valamivel többet, mint a placebócsoportban.<sup>23</sup>

## Upadacitinib

Az upadacitinib szintén szelektív JAK1-gátló. Az UC-ACHIEVE vizsgálatban 250 immunuszuppresszív vagy biológiai kezelésre intoleráns vagy refrakter UC beteg vett részt.<sup>24</sup> Nyolc hetes indukciós kezelésre, bár már

napi 15 mg-mal is elérhető a remisszió, napi 1x45 mg ajánlott; a remisszió 14,3, ill. 19,6%-nak adódott. Endoszkópos válasz és nyálkahártya gyógyulás is elérhető; 7,5 mg-os dózissal 14,9%-ban, 45 mg-ossal 35,7%-ban. A remisszió fenntartására a 15 mg ugyanolyan hatékonynak bizonyult, mint a 30 mg. A mellékhatásprofil kedvező, 3,6%-ban fordul elő. Gyakoribb a mellékhatás a 65 év feletteknél, a dohányosoknál, az immobil, ágyhoz kötött betegeknél, a kórházi kezelést igénylőknél, az egyidejű szteroidkezelésre szorulóknál és az exsiccalt betegek esetében. Erre a betegcsoportra a hatóanyagot az FDA 2022 márciusában befogadta, de a mellékhatásokat illetően a tofacitinibhez hasonló figyelmeztetésekkel.

A CELEST vizsgálatban 220 immunosuppresszív vagy biológiai kezelésre refrakter CD beteg vett részt. A klinikai remisszióban placebóhoz viszonyítva szignifikáns különbség nem volt, de a napi 2x24 mg indukciós kezeléssel az endoszkópos remisszió elérhető és fenntartható volt. A kezelés biztonságos, nem tért el érdemben az egyéb JAKi-ok esetében tapasztaltaktól.<sup>25</sup>

### Brepocitinib és Ritlecitinib

A brepocitinib JAK1/TYK2, a ritlecitinib JAK3/TEC gátló (tyrosine kinase expressed in hepatocellular carcinoma). A VIBRATO fázis 2b vizsgálatban mindkét készítmény dózisfüggő módon hatásosnak és biztonságosnak bizonyult, gyorsan, 2 hét alatt kialakuló hatással. Ezt a két JAKi-t is középsúlyos és súlyos UC-ben vizsgálták (150 ritlecitinib, 142 brepocitinib és 25 placebo kezelt egyén).<sup>26</sup>

### Izencitinib

Az izencitinib bélszelektív pan-JAKi, amelyről középsúlyos és súlyos UC-ben fázis Ib vizsgálati eredmények állnak rendelkezésre.

### A JAK-gátlók helye az IBD kezelésében

Az UC kezelésére eleinte az aminoszalicilátok (5-ASA) és a kortikoszteroid (CS) készítmények álltak rendelkezésre. A purinanalógok, a metotrexát, a ciklosporin és egyéb immunosuppresszív gyógyszerek megjelenése tette lehetővé a szteroidspóroló kezeléseket. A biológiai terápia megjelenésével túlléphetünk a tüneti kezelésen, megfogalmazódhatott a célértékre történő kezelés, a treat-to-target. A biológiai kezelés parenterálisan beadható antitesteket, nagyméretű fehérjemolekulákat jelent, amelyekkel mindig csak egyetlen egy konkrét extracelluláris citokin, a TNF, vagy valamelyik interleukin blokkolható. Éveken át tartó klinikai vizsgálatot követően 2018 óta elérhetők a mindennapi gyakorlat számára is az intracellulárisan ható, a JAK-STAT jelátviteli utat gátló, egyszerre több citokint is blokkolni képes, kiszámítható farmakokinetikájú, nem-immunogén kismolekulák, a Janus-kináz (JAK) gátlók.

A szteroidfüggő és a szteroid, illetve immunosuppresszív kezelésre refrakter vagy intoleráns betegek további kezelése ma mégsem tekinthető megoldottnak. A gyakorló gastroenterológus számos kezelési lehetőség közül választhat, de nincsenek olyan randomizált klinikai vizsgálatok, amelyek segítenék a megfelelő kezelés megválasztásában. A hivatalos ajánlás ma úgy szól, hogy JAKi azon középsúlyos és súlyos UC betegek kezelésére használható, akiknél a konvencionális, vagy a biológiai terápiára nem volt megfelelő válasz, vagy akik ezen kezeléseket nem tolerálták, vagy akiknél hatásvesztés lépett fel. A vizsgálatokból azonban tudjuk, hogy a JAKi-ok anti-TNF kezelésre refrakter és anti-TNF naiv UC-ben egyaránt hatásosak mind indukciós kezelésre, mind a remisszió fenntartására.

Singh és mtsai úgy találták, hogy az anti-TNF refrakterek számára a tofacitinib és az ustekinumab egyaránt hatásos, jobb, mint a vedolizumab.<sup>27</sup> Holland regiszter adatok szerint az anti-TNF refrakterek számára a vedolizumabnál előnyösebb a tofacitinibkezelés: hamarabb és nagyobb eséllyel kerültek szteroidmentes és biokémiai remisszióba, mint a vedolizumab kezelésen lévők. Fertőzés és egyéb súlyos mellékhatás tekintetében a tofacitinib és a vedolizumab nem különbözött.<sup>28</sup> A remisszió fenntartására a tofacitinib a biológiai készítményeknél jobbnak tűnik.<sup>29</sup>

A kezelés megválasztásánál figyelembe kell venni a betegség súlyosságát, a társbetegségeket, az életkort, a megelőző kezeléseket, a hatás kialakulásához szükséges időt, és mérlegelni kell a beteg szempontjait, kórállását is.

A tofacitinibbel szerzett való-világ adatok talán a klinikai vizsgálati eredményeknél is biztatóbbak. Míg Taxonera és mtsai metaanalízise szerint a betegek 90%-a korábban biológiai kezelésben részesült, kétharmaduk mind anti-TNF-re, mind vedolizumabra refrakternek bizonyult, addig az OCTAVE vizsgálatban a megelőző vedolizumab kezelés kizárási kritérium volt és csak a betegek 50%-a volt anti-TNF refrakter, 50%-uk anti-TNF naiv volt. Ez azt jelenti, hogy a való-világ betegek nehezebben kezelhető UC betegek voltak, mint a klinikai vizsgálatban követettek. A való-világ adatok szerint 8 hét után egyharmaduk és 12 hét után a betegek fele került remisszióba és kb. kétharmaduknál volt klinikai válasz.<sup>17</sup>

### Összegzés

A szövethártya- és immun és nem immunsejtek közötti folyamatos és dinamikus kölcsönhatás következménye, amelyet a gyulladáshoz vezető citokinek közvetítenek.<sup>30</sup> A citokinek az IBD-ben zajló kórélettani folyamat kulcsszereplői, ezért van a betegség kezelésében blokkolásuknak meghatározó szerepe. IBD-ben az immunválasz minden egyes lépésében JAK-STAT jelátvitelhez kötött citokinjelfogó interakcióról van szó.<sup>8</sup> Az ismert szelektivitású molekulákkal folytatott gyógyszervizsgálatok sikerei és kudarcai is hozzájárul-

tak az IBD kórfolyamatának jobb megértéséhez. A pan-JAKi-ok UC-ben hatásosak, de CD-ben nem, a JAK1-szelektív gátlók viszont CD-ben látszanak ígértesnek. Ez a felismerés, akár a két IBD kórereditének jobb megértéshez is vezethet.<sup>1</sup>

A JAK-nak szerepe van a sejtek növekedésében, érésében, differenciálódásában, a haemopoesisben, ezért a JAK-gátlók – mivel egyszerre, ugyan eltérő mértékben, de több jelátviteli utat is blokkolnak – nem kívánt hatásokkal is járhatnak. A klinikai és a rendelkezésre álló való-világ vizsgálatok szerint mégis nagyon kedvező a JAKi-ok mellékhatás profilja. A gyógyszer gyors eliminációja előnyös, különösen akkor, ha sürgősen el kell hagyni a kezelést, mint például fertőzés, máj- vagy veseelégtelenség idején. A szájon át adható JAKi-ok hatékonyak, hatásuk gyorsan kialakul, egyénre szabott adagolást tesznek lehetővé, fél-életidejük rövid és velük szemben immunogenitás nem alakul ki.

A JAK-gátlók minden olyan kórképben használhatók, amelyekben fokozott a JAK-STAT aktivitás, amelyekben emelkedett a JAK-függő citokinek szintje, és amelyekben JAK-STAT mutáció fennáll. Ma autoimmun betegségek, rosszindulatú daganatos betegségek, GVHD betegség és fertőzőes betegségek kezelésére alkalmazhatók.<sup>5</sup>

Tofacitinib javasolt közép súlyos és súlyos UC-ben, azoknak, akik a megelőző kezelésekre nem reagáltak megfelelően, akikben hatásvesztés lépett fel vagy akik nem tolerálták a biológiai vagy a konvencionális kezelést. Napi 2x10 mg 8–16 héten át javasolt indukciós, és napi 2x5 mg fenntartó kezelésre. Napi 2x10 mg adaggal folytatott fenntartó kezelés esetén a VTE kockázat megnő. CD-ben sem indukciós, sem fenntartó kezelésre nem volt a placebónál alkalmasabb a tofacitinib.<sup>1</sup>

Jelenleg a JAKi kezeléssel ott tartunk, mint 15–20 évvel ezelőtt a biológiai kezelések bevezetésekor; vannak már klinikai vizsgálati adataink, de csak korlátozott tapasztalatunk van a mindennapi gyakorlati alkalmazásukról. Azathioprin és JAKi kombinációról egyelőre adataink nincsenek, mert a gyógyszervizsgálatokban ez kizáró ok volt. JAKi és biológiai készítmény egyidejű alkalmazásáról sincsenek adataink. A JAKi és a bélszelektív vedolizumab a súlyos IBD-re elméleti megfontolások alapján ígértes lehetne, de adat egyelőre ilyen kezelésről sincs.<sup>8</sup>

Az IBD kezelése jellemzően nem monoterápia. A JAKi-ok és az újabb gyógyszerek a közeljövőben a kezelési algoritmusok újragondolását tehetik szükségesé. Az IMID kórképek (immun mediated inflammatory diseases) kezelésében elképzelhető, hogy a JAKi-ok az anti-TNF-eknél is szélesebb körben lesznek alkalmazhatók.

## Irodalom

1. **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**: 71-87. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218398.

2. **Turner D, Ricciuto A, Lewis A és mtsai:** International organization for the study of IBD. STRIDE-II: an update on the selecting therapeutic targets in inflammatory bowel disease (STRIDE) initiative of the international organization for the study of IBD (IOIBD): determining therapeutic goals for treat-to-target strategies in IBD. *Gastroenterology* 2021; **160**: 1570-1583. doi: 10.1053/j.gastro.2020.12.031.
3. **Roda G, Jharap B, Neeraj N és mtsai:** Loss of response to anti-TNFs: definition, epidemiology, and management. *Clin Transl Gastroenterol* 2016; **7**: e135. doi: 10.1038/ctg.2015.63.
4. **Neurath MF:** Cytokines in inflammatory bowel disease. *Nat Rev Immunol* 2014; **14**: 329-342. doi: 10.1038/nri3661.
5. **Hu X, Li J, Fu M és mtsai:** The JAK/STAT signaling pathway: from bench to clinic. *Signal Transduct Target Ther* 2021; **6**: 402. doi: 10.1038/s41392-021-00791-1.
6. **Yamaoka K, Saharinen P, Pesu M és mtsai:** The Janus kinases (Jaks). *Genome Biol* 2004; **5**: 253.1-253.6. doi: 10.1186/gb-2004-5-12-253.
7. **Reddy V, Cohen S:** JAK inhibitors: What is new? *Curr Rheumatol Rep* 2020; **22**: 50. doi: 10.1007/s11926-020-00931-6.
8. **Salas A, Hernandez-Rocha C, Duijvestein M és mtsai:** JAK-STAT pathway targeting for the treatment of inflammatory bowel disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2020; **17**: 323-337. doi: 10.1038/s41575-020-0273-0.
9. **O'Shea JJ, Gadina M:** Selective Janus kinase inhibitors come of age. *Nat Rev Rheumatol* 2019; **15**: 74-75. doi: 10.1038/s41584-018-0155-9.
10. **Danese S, Grisham M, Hodge J és mtsai:** JAK inhibition using tofacitinib for inflammatory bowel disease treatment: a hub for multiple inflammatory cytokines. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2016; **310**: G155-G162. doi: 10.1152/ajpgi.00311.2015.
11. **López-Sanromán A, Esplugues JV, Domčenech E:** Pharmacology and safety of tofacitinib in ulcerative colitis. *Gastroenterol Hepatol* 2021; **44**: 39-48. doi: 10.1016/j.gastrohep.2020.04.012.
12. **Sandborn WJ, Lawendy N, Danese S és mtsai:** Safety and efficacy of tofacitinib for treatment of ulcerative colitis: final analysis of OCTAVE Open, an open-label, long-term extension study with up to 7.0 years of treatment. *Aliment Pharmacol Ther* 2022; **55**: 464-478. doi: 10.1111/apt.16712.
13. **Kutschera M, Novacek G, Reinisch W és mtsai:** Tofacitinib in the treatment of ulcerative colitis A position paper issued by the Inflammatory Bowel Disease Working Group of the Austrian Society of Gastroenterology and Hepatology (ÖGGH). *Wien Klin Wochenschr* 2023; **135**: 1-13. doi: 10.1007/s00508-022-02110-2.
14. **Irving PM, Leung Y, Dubinsky MC:** Review article: guide to tofacitinib dosing in patients with ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2022; **56**: 1131-1145. doi: 10.1111/apt.17185.
15. **Hanauer S, Panaccione R, Danese S és mtsai:** Tofacitinib induction therapy reduces symptoms within 3 days for patients with ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019; **17**: 139-147. doi: 10.1016/j.cgh.2018.07.009.
16. **Sandborn WJ, Su C, Sands BE és mtsai:** Tofacitinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2017; **376**: 1723-1736. doi: 10.1056/NEJMoa1606910.



17. **Taxonera C, Olivares D, Alba C:** Real-world effectiveness and safety of tofacitinib in patients with ulcerative colitis: Systematic review with meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2022; **28**: 32-40. doi: 10.1093/ibd/izab011.
18. **Berinstein JA, Sheehan JL, Dias M és mtsai:** Tofacitinib for biologic experienced hospitalized patients with acute severe ulcerative colitis: a retrospective case-control study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021; **19**: 2112–2120. doi: 10.1016/j.cgh.2021.05.038.
19. **Ma C, Panaccione R, Xiao Y és mtsai:** REMIT-UC: real world effectiveness and safety of tofacitinib for moderate-to-severely active ulcerative colitis. A Canadian IBD research consortium multicenter national cohort study. *Am J Gastroenterol* 2023 Feb 24; doi: 10.14309/ajg.0000000000002129. Online ahead of print.
20. **Deepak P, Alayo QA, Khatiwada A és mtsai:** Safety of tofacitinib in a real-world cohort of patients with ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021; **19**: 1592–1601. doi: 10.1016/j.cgh.2020.06.050.
21. **Agrawal M, Brenner EJ, Zhang X és mtsai:** Characteristics and outcomes of IBD patients with COVID-19 on tofacitinib therapy in the SECURE-IBD registry. *Inflamm Bowel Dis* 2021; **27**: 585-589. doi: 10.1093/ibd/izaa303.
22. **Feagan BG, Danese S, Loftus EV és mtsai:** Filgotinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis (SELECTION): a phase 2b/3 double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2021; **397**: 2372–84. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00666-8.
23. **Vermeire S, Schreiber S, Petryka R és mtsai:** Clinical remission in patients with moderate-to-severe Crohn’s disease treated with filgotinib (the FITZROY study): results from a phase 2, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2017; **389**: 266-275. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32537-5.
24. **Sandborn WJ, Ghosh S, Panes J és mtsai:** Efficacy of upadacitinib in a randomized trial of patients with active ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2020; **158**: 2139-2149. doi: 10.1053/j.gastro.2020.02.030
25. **Al-Bawardy B, Shivashankar R, Proctor DD:** Novel and emerging therapies for inflammatory bowel disease. *Front Pharmacol* 2021; **12**: 651415 doi: 10.3389/fphar.2021.651415.
26. **Sandborn WJ, Danese S, Leszczyszyn J és mtsai:** Oral ritilecitinib and brepocitinib for moderate-to-severe ulcerative colitis: Results from a randomized, phase 2b study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2023; S1542-3565(23)00007-1. doi: 10.1016/j.cgh.2022.12.029.
27. **Singh S, Fumery M, Sandborn WJ és mtsai:** Systematic review with network meta-analysis: first- and second-line pharmacotherapy for moderate-severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2018; **47**: 162-175. doi: 10.1111/apt.14422.
28. **Straatmijer T, Biemans VBC, Visschedijk M és mtsai:** Superior effectiveness of tofacitinib compared to vedolizumab in anti-TNF-experienced ulcerative colitis patients: A nationwide Dutch registry study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2023; **21**: 182-191. doi: 10.1016/j.cgh.2022.04.038.
29. **Kucharzik T, Koletzko S, Kannengiesser K és mtsai:** Ulcerative colitis – diagnostic and therapeutic algorithms. *Dtsch Arztebl Int* 2020; **117**: 564-574. doi: 10.3238/arztebl.2020.0564.

Levelezési cím: Dr. Taller András  
 Uzsoki Utcai Kórház a Semmelweis Egyetem Oktató Kórháza,  
 II. Belgyógyászati Osztály  
 1145 Budapest, Uzsoki u. 29–41.  
 e-mail: taller@uzsoki.hu