

INHIBITORI JANUS KINAZA: KOLIKI SU RIZICI NJIHOVE PRIMJENE – ISKUSTVA HEMATOLOGA

Rajko Kušec

Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Klinička bolnica Dubrava Zagreb, Hrvatska

U posljednjem desetljeću za liječenje reumatoidnog artritisa (RA) postali su dostupni inhibitori Janus kinaza (JAKis) tofacitinib te drugi (baricitinib, upadacitinib, filgotinib) koji su se pridružili skupini bioloških lijekova koji imaju tzv. modificirajuće djelovanje na bolest (bDMRDs), a nakon liječenja metoreksatom. U kliničkim studijama tofacitiniba i baricitiniba pojavili su signali vezani za sigurnosni profil JAKi-a u smislu moguće povišenog rizika za ozbiljne infekcije, malignome te tromboembolijske događaje. Ovo je rezultiralo od strane FDA iniciranim kliničkim studijama usporedbe tofacitiniba i inhibitora TNFa, pri čemu su rezultati sugerirani mogući povišeni rizik za veće kardiovaskularne događaje (MACEs), malignome i oportunističke infekcije povezane sa tofacitinibom u usporedbi s TNFi. Temeljem ovih iskustava EMA je izdala napatuk o propisivanju JAKi-a, pri čemu ograničenja mogu imati značajan utjecaj na kliničku praksu. Potrebno je međutim spomenuti da postoje brojne studije koje nisu potvrdile povišenu učestalost kardiovaskularnih događaja, malignoma ili ozbiljnih infekcija u liječenju s JAKi-a u odnosu na TNFi-e. Preispitujući striktne EMA kriterije za kardiovaskularni rizik pokazano je da je koristeći drugi validirani skor, Expanded Risk Score in RA (ERS-RA), moguće vrlo dobro procijeniti kardiovaskularni rizik bolesnika za kvalificiranje terapijom JAKi-a. Zanimljivo je, pak, s druge strane iskustvo hematologa u primjeni inhibitora Janus kinaza gdje je odobrena indikacija bolest primarne i sekundarne mijelofibroze te policitemija vera u drugoj liniji liječenja. Iako po definiciji somatske mutacije (JAK2 ekson 12/14) kao neoplazme, iz mnogih aspekata biologije ovih bolesti vidljive su sličnosti s imunološkim proliferacijama: sklonosti razvoju tromboza, veća učestalost drugih tumora, uz razlike u dominantnoj splenomegaliji i značajnim defektima hematopoeze. Primjena ruksolitiniba te novo registriranih fedratiniba, pakritiniba i momelotiniba značajno su unaprijedili liječenje ovih neoplazmi, no slično iskustvu u reumatologiji opažamo povišenu incidenciju oportunističkih infekcija i ne-melanomskog raka kože. Inhibitori Janus kinaze su vrlo vrijedan i rastući terapijski segment kako u reumatologiji tako i hematologiji, a sakupljena iskustva omogućuju nam pravilan odabir bolesnika kao i njihovo sigurnije liječenje.

Ključne riječi: janus-kinaza inhibitori, sigurnost, hematološke bolesti

Izjava o sukobu interesa: nema sukoba interesa