



DERLEME / REVIEW

Janus kinaz (JAK) inhibitörlerinin psöriyazis ve psöriyatik artrit tedavisinde kullanımı

Use of Janus kinase (JAK) inhibitors in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis

Eslem Altın¹

¹Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kütahya, Türkiye

Abstract

Psöriyazis ve psöriyatik artrit birbirleriyle son derece ilişkili kronik, inflamatuvar ve oto-immün rahatsızlıklardır. Plak psöriyazisi ciltte eritematöz pullu plaklar ile karakterize olan bir cilt hastalığıdır. Psöriyatik artrit ise psöriyazis hastalarının 1/3'ünü etkileyen, enflame eklemlerle karakterize romatizmal bir hastalıktır. Psöriyazis ve psöriyatik artrit patogeneziindeki bu ortak temelden dolayı, tedavileri ortak bir süreci beraberinde getirebilmektedir. Çeşitli topikal ve sistemik tedaviler psöriyazis ve psöriyatik artritte güncel tedavi yöntemlerini oluşturmaktadır. Ancak bu iki komorbid hastalığın yüksek heterojenitesi ve mevcut tedavilerin dezavantajlarından dolayı alternatif ilaçların keşfi önem arz etmektedir. JAK-STAT (Janus kinase-signal transducer and activator of transcription) önemli inflamatuvar süreçlere aracılık eden bir yolaktır ve psöriyazis ve psöriyatik artritte bu sinyal yoluğu öncü bir rol oynar. JAK ailesi, JAK-1, JAK-2, JAK-3 ve Tirozin Kinaz-2 (TYK-2) olmak üzere 4 intraselüler üyeden oluşur. JAK inhibitörleri, JAK proteinlerini inhibe ederek yoluğun aktivitesini önler. Psöriyazis ve psöriyatik artrit tedavisinde potent terapötikler olması sebebiyle yapılan araştırmalar devam etmektedir. Onaylanan farmasötiklerle bu ilaç grubunun tedavideki önemleri her geçen gün artmaktadır. Bu derlemede, JAK inhibitörlerinin psöriyazis ve psöriyatik artrit tedavisindeki kullanımları hakkında bilgi verilmesi amaçlanmıştır.

Keywords: Psöriyazis, psöriyatik artrit, JAK inhibitörleri

Öz

Psoriasis and psoriatic arthritis are chronic, inflammatory and auto-immune disorders that are highly related to each other. Plaque psoriasis is a skin disease, characterized by erythematous scaly plaques on the skin. And psoriatic arthritis is a rheumatic disease that affects 1/3 of psoriasis patients, characterized by inflamed joints. Due to common basis in the pathogenesis of psoriasis and psoriatic arthritis, their treatment can bring a common process. Various topical and systemic treatments are the current treatment methods for psoriasis and psoriatic arthritis. However, because of the high heterogeneity of these two comorbid diseases and the disadvantages of current treatments, the discovery of alternative drugs is important. JAK-STAT (The Janus kinase-signal transducer and activator of transcription) is a pathway that mediates important inflammatory processes and it is believed that this signaling pathway plays a leading role in psoriasis and psoriatic arthritis. The JAK family consists of 4 intracellular members, namely JAK-1, JAK-2, JAK-3 and Tyrosine Kinase-2 (TYK-2). JAK inhibitors prevent the activity of the pathway by inhibiting JAK proteins. They are potent therapeutics for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis, therefore researchs are ongoing. Through approved pharmaceuticals, the importance of this group in treatment is increasing every day. In this review, it was aimed to provide information about the use of JAK inhibitors in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis.

Anahtar kelimeler: Psoriasis, psoriatic arthritis, JAK inhibitors

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Eslem Altın, Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kütahya, Turkey E-mail: eslem.altin@ogr.ksbu.edu.tr

Geliş tarihi/Received: 03.04.2023 Kabul tarihi/Accepted: 20.04.2024

GİRİŞ

Psöriyazis; inflamatuvar, kronik seyirli, otoimmün bir deri hastalığıdır. Genel dünya nüfusunun yaklaşık %2-3' ünü etkileyen yaygın bir hastalıktır. Hafifleyen ve nüks eden ağrılı periyotlar şeklinde görülür¹. Çevresel faktörler, otoimmünite ve kalıtsal yatkınlıklar psöriyazis etiyojisinde önemli rol oynar². Psöriyazis vulgaris (plak psöriyazis), %85 görülme sıklığı ile en çok karşılaşılan türüdür ve sıklıkla vücut ekstansör bölgelerinde, gövde ve saçlı deride ortaya çıkan eritematöz, pullu plaklar ile karakterizedir. Diğer daha az rastlanan türleri ise eritodermik, pustular, guttat, inverse, palmoplantar psöriyazistir³. Psöriyazis hastalarının 1/3' ünden fazlasında şiş, ağrılı ve sert eklem bölgeleri ile kendini gösteren psöriyatik artrit gelişir⁴. Psöriyatik artrit asimetrik oligoartrit, tırnak hastalıkları, entezit ve daktilit ile karakterizedir³. Psöriyazis olgularının %10-40' ında teşhis konulmamış psöriyatik artrit olabileceği düşünülmektedir. Psöriyazis ve psöriyatik artrit, verimliliği ve yaşam kalitesini düşüren önemli hastalıklardır⁵.

Hafif-orta şiddetli psöriyazis tedavisinde topikal kortikosteroidler, D vitamini analogları ve fototerapi tercih edilmektedir⁶. Orta-ağır olgularda ise metotreksat (MTX), siklosporin, apramilast gibi geleneksel tedaviler ve tümör nekroz faktör (TNF)-alfa inhibitörleri (Etanersept, Adalimumab), interlökin (IL)-17 inhibitörleri (Sekukinumab, İkskizumab) ve IL-23 inhibitörleri (Ustekinumab) sistemik olarak kullanılmaktadır⁷. Psöriyazis inflamasyonunda büyük ölçüde T hücre aracılı IL-23 ve IL-17 proinflamatuvar sitokinleri sorumlu tutulmaktadır⁵. IL-23, TNF-alfa ve T hücre aracılı aktivasyonu inhibe ederek etki gösteren biyolojik terapiler, geniş skalada psöriyazis hastalığı için güncel tedavi seçeneklerini oluşturur⁶. Sunulan meta-analizler sonucu, IL-17 inhibitörleri ve IL-23 inhibitörlerinin tüm TNF-alfa inhibitörleri ve konvansiyonel sentetiklerden daha etkili tedavi seçenekleri olduğu ortaya konmuştur⁷. Psöriyazis heterojenitesine hitap edecek farklı tedavi seçenekleri kendine özgü avantajlara sahiptir. Bu bağlamda tedavilerin daha etkili, ucuz, güvenilir ve ulaşılabilir olması amaçlanmakta ve alternatif tedavi çalışmaları devam etmektedir⁸.

JAK-STAT (Janus Kinaz – Sinyal Dönüştürücü Transkripsiyon Aktivatörü); sitokinler ve hücre membranından nükleusa sinyal taşıyan moleküller tarafından kullanılan bir hücre içi sinyal yolağıdır.

JAK ailesi JAK-1, JAK-2, JAK-3 ve Tirozin Kinaz 2 (TYK-2) olmak üzere 4 intraselüler üyeden oluşurken; STAT ailesi de STAT1-STAT5a/5b-STAT-6 olmak üzere 7 üyeden oluşur⁹. JAK-STAT sinyal yolağı; hücre farklılaşması, proliferasyonu, apoptozisi ve immün regülasyonu dahil önemli biyolojik süreçlere aracılık eder¹⁰. Psöriyazis etiyojisinde de önemli rolü olan sitokin aracılı bir inflamasyon sürecini indükler. JAK inhibitörleri, hücre içi JAK proteinlerini inhibe eden ve böylece JAK-STAT sinyal yolağının aktivitesini engelleyen küçük molekülü ilaç grubudur¹¹. JAK inhibitörlerine ilişkin güncel çalışmalar, inflamatuvar ve neoplastik hastalıklar üzerine yoğunlaşmaktadır¹⁰. IL-23 reseptörü sinyal transdüksiyonu için, JAK-2 ve TYK-2 heterodimerine bağlanır. Bu da JAK'ların psöriyazis patogeneziindeki rolü ve JAK inhibitörlerinin potansiyel terapötik oluşunu daha anlaşılır kılar¹¹.

Psöriyazis ve psöriyatik artrit tedavisindeki yaygın kullanım konvansiyonel sentetik veya biyolojik (hastalığı modifiye eden antiromatizmal ilaç: ksDMARD-bDMARD) grubudur. Ancak bu ilaçların yan etkileri çok fazla olmakla beraber oldukça pahalıdır. JAK inhibitörleri, "hedefe yönelik sentetik DMARD" grubuna dahil olup ksDMARD-bDMARD grubu ilaçların yetersiz kaldığı durumlarda alternatif tedavi olarak ön plana çıkmaktadır. Bu grubun, biyolojik DMARD grubuna göre daha az enfeksiyona yol açtığı da gösterilmiştir⁴.

Bu potansiyel terapötiklerin literatüre kazandırılması önem arz etmektedir⁴. Bu derlemede JAK inhibitörlerinin psöriyazis ve psöriyatik artrit tedavisindeki kullanımlarının sunulması amaçlanmıştır.

PSÖRİYAZİS

Psöriyazis, kronik, ağrılı, hastanın yaşam kalitesini oldukça düşüren bir hastalıktır. Her yaşta ortaya çıkabileceği gibi 50-69 yaş grubunda daha belirgin gözükür. Psöriyazis etiyojisi tam aydınlatılmamış olsa da çeşitli predispozan faktörler söz konusudur². Psöriyazis (PsO) ile ilişkili genetik temeller, immün cevabı içeren biyolojik süreçler ve çevresel faktörlerle de birleşip hastalığın zeminini oluşturur¹². Psöriyatik plak ve lezyonlu deride enflamatuvar hücrelerin birikmesi ile akantozis (epidermal hiperplazi) ve parakeratozis görülür¹¹. Deride meydana gelen inflamasyona neovaskularizasyon da eşlik eder. PsO patogenezi, bir travma veya non-spesifik uyarılma

sonucu meydana gelebileceği gibi; stres, enfeksiyon, ilaç kullanımı ile de tetiklenebilir¹².

PsO hastalığı, Psöriyazis Alan and Şiddet İndeksi (PAŞİ)' ne göre hafif, orta ve şiddetli olarak sınıflandırılır¹¹. Vücut yüzeyinin %3'ünden azını etkileyen PsO olguları hafif, %3-10 arası olgular orta, %10'dan fazlasını etkileyenler ise şiddetli olarak adlandırılır¹³. Hafif şiddette topikal tedavi yeterli olabilirken orta ve şiddetli olanlarda sistemik tedavi başlatılır¹¹. Hafif-orta şiddette psöriyazis tedavisinde vitamin D analogları, fototerapi ve glukokortikoid gibi topikal tedavilerin kombinasyonu kullanılabilir. Orta-ağır şiddetli olgularda küçük molekülü ilaç grupları ve biyolojik ilaçlar sistemik tedavide kullanılır. Psöriyatik artrit ile komorbid olgularda, tedavi planlaması iki hastalığı kapsayacak şekilde yapılmalıdır¹².

MTX, siklosporin A ve retinoidler küçük molekülü ilaç grubunda yer alan geleneksel tedavi yöntemleridir. MTX, DNA sentezini bloke eden bir folik asit analogudur. Siklosporin A, T hücre inhibisyonu yaparak immünsüprese özellik gösterir. Retinoid, keratinosit proliferasyonunu ve farklılaşmasını regüle eden A vitamini türevidir. Psöriyazis tedavisindeki olumlu etkileri ve yan etkilerini kapsayan çeşitli çalışmalar mevcuttur¹².

PsO patogenezinde yardımcı T hücre (Th) aracılı otoimmün yanıt oluşur¹². IL-23/Th-17/IL-17 yolu PsO'teki en kritik yolu oluşturur¹⁴. TNF- α /IL-23/IL-17 hattı da T hücre aracılı PsO oluşumunda önemli bir görev üstlenir¹².

Biyolojiklerin temel mekanizması, IL-23/Th17 hattını veya TNF-alfa sinyal yolunu inhibisyona dayanır. Etanersept, adalimumab, infliksimab, sertolizumab; TNF-alfa inhibitörleri sınıfına dahil psöriyazis ilaçlarıdır. Ustekinumab, guselkumab, risankizumab, tildrakizumab; IL-23 aktivitesini inhibe eden monoklonal antikorlardır¹². FDA tarafından onaylanmış üç IL-17 inhibitörü ilaç; sekukinumab, iksekizumab, brodalumab orta-ağır psöriyazis olgularının tedavisinde kullanılır. Bimekizumab ve netakimab, inceleme altındaki diğer IL-17 inhibitörleridir¹⁴. Bu biyolojikler, psöriyazis tedavisinde kullanımı onaylanan veya onay aşamasında olan ilaçlardır¹².

TNF, IL-12/IL-23, IL-17 sitokinlerini hedefleyen biyolojik ilaçlar onay almıştır ancak her hastada efektif bir ilaçla tedavi sürecinden bahsedilemez¹.

PSÖRİYATİK ARTRİT

Psöriyatik artrit (PsA), PsO olgularının %10 ile %40'ında görülür. Kas-iskelet sistemini etkileyen heterojen bir hastalıktır^{15, 16}. Cilt ve sinovyum hiperplazisi ve eklem deformasyonu mevcut olup aksiyel ve periferik eklemlerde ağrı, şişlik ve hassasiyet ile karakterizedir¹⁷. PsA, spondilartitler (SpA) grubunda sınıflandırılır. Entezit ve daktilit görülme sıklığı ile diğer alt SpA alt gruplarından ve romatoid artrit (RA) ayrılır¹⁸. Daktilit ise el ve ayak parmaklarında görülen iltihaplanma olup PsA teşhisini kolaylaştırır¹⁹. PsA hastalarında %50' ye varan oranlarda daktilit görüldüğü saptanmıştır²⁰. PsO varlığı, onkoliz ve entezit, RA açısından negatiflik ve daktilit; Psöriyatik Artrit Sınıflandırma Kriterleri (CASPAR) kapsamında değerlendirilir¹⁶.

PsA'nın geliştiği sinovyum ve PsO deri lezyonlarında aynı T hücre klonlarının olması bu iki hastalığın ortak antijene yanıt olarak ortaya çıktığını gösterir¹⁷. IL-23, Th-17 ekspansiyon ve hücre devamlılığını sağlar²¹. Th-17 farklılaşmasını artırıp osteoklast prekürsörlerini indüklediğinden osteoklastta indirekt bir rol oynar²². IL-17 ve TNF molekülleri de kemik yıkımını pozitif yönde destekleyerek PsA etiyopatogenezinde merkezi bir rol oynar²². TNF molekülünün IL-23/IL-17 hattındaki kritik önemi doğrultusunda anti-TNF ilaçlar ve IL-17A ve IL-23 nötralizasyonuna yönelik ilaçlar iki hastalığın tedavisindeki güncel kullanımlardır¹⁷. IL-23 inhibitörü sınıfına dahil ustekinumab; IL-17 sınıfına dahil sekukinumab, iksekizumab ve brodalumab, PsO tedavisindeki başarılı rolünün yanı sıra PsA'te de olumlu etkinliği kanıtlanmış ilaçlardır¹⁶.

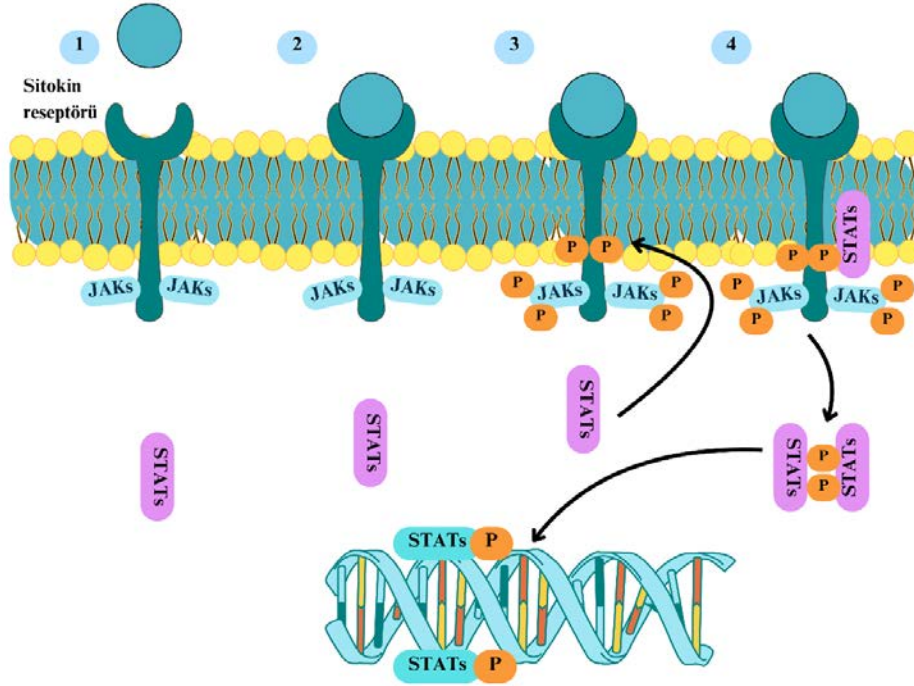
JAK İNHİBİTÖRLERİ

JAK proteinleri, JAK-1, JAK-2, JAK-3 ve TYK-2 olmak üzere dört çeşittir. JAK inhibitörleri bu dört intraselüler molekülün aktivasyonunu ve JAK-STAT sinyal yolunu bloke ederek çalışan küçük molekülü bir ilaç grubudur. Hücre dışı sitokinleri ve reseptörlerini hedef alan biyolojiklerin aksine, JAK inhibitörleri hücre içi sinyal iletimini inhibe ederek etkinlik gösterir¹¹.

Hücre dışı ligandların (sitokinler), reseptörlerine bağlanması üzerine, tip 1 ve tip 2 sitokin reseptörleri ile ilişkili hücre içi JAK proteinleri aktiveleşir ve hücre içi STAT proteinlerini fosforile ederek nükleusta direkt olarak gen regülasyonuna yol açacak bir sinyal kaskadını tetikler⁹. İlk olarak, sitokinler eşleştikleri

membran reseptörlerine bağlanır ve dimerize eder, sonrasında JAK proteinleri reseptöre bağlanır ve fosforile eder. Reseptörlerin katalitik domainlerinde bulunan tirozin rezidüleri fosforile edilir ve çevredeki aminoasitler için bir kenetlenme bölgesi oluşturulur. STAT proteinleri ise SH-2 domaini sayesinde

kenetlenme bölgesine alınır ve bu rezidürlere bağlanır. Son olarak fosforile olan dimerize aktif STAT proteinleri, gen regülasyonu için nükleusa aktarılır ve burada spesifik DNA elementleri ile birleşir (Resim 1)¹⁰.



Resim 1. JAK-STAT yolu dört aşamalı bir sinyalleşme sürecinden oluşur. (1) Sitokin reseptöre bağlanır, reseptör molekülleri dimerleşir. JAK'lar aktive olur ve birbirlerini fosforiller. (2) STAT'lar, fosforile tirozin rezidüleri bağlanma bölgesine çekilir. (3) STAT'lar fosforile edilir, aktive edilir ve dimerleşirler. (4) STAT-STAT dimerleri çekirdeğe taşınır ve gen ekspresyonunu düzenler.

PsO'te ekstraselüler haberleşme basamağında bulunan önemli sitokinler (IL-23, IL-17 gibi), JAK proteinlerinin rol oynadığı bir intraselüler aktifleşme sürecini başlatır. JAK inhibitörlerinin kullanımı; sinyal yolu ve gen transkripsiyonunu inhibe ederek psöriyatik inflamasyonu azaltır¹¹.

JAK moleküllerinin hepsi birbirinden farklı reseptörler kullandığından dolayı bireysel selektiflikleri söz konusudur⁹. Çeşitli klinik araştırmalarda birinci nesil pan-JAK inhibitörleri (3 veya 4 JAK proteinini inhibe eden) ve yeni nesil selektif JAK inhibitörlerinin kullanımları araştırılmıştır²³. Selektif olmayan pan-JAK

inhibitörlerinin daha yüksek enfeksiyon insidansı ve sitopeni gibi yan etkilerinden dolayı, ikinci nesil selektif JAK inhibitörleri tasarlanmıştır²⁴.

PsO ve PsA patogenezindeki çoğu sitokin JAK-STAT sinyal yolunda rol oynar. Yapılan in vitro çalışmalar ve hayvan modellerine de dayanarak JAK-STAT sinyal yolunun PsA inflamasyonundaki majör komponentlerden biri olduğu düşünülüyor²³. Bu bağlamda bu iki hastalığın tedavisindeki mevcut biyolojiklerin dezavantajları da göz önüne alındığında, JAK inhibitörleri PsO ve PsA için potent bir tedavi seçeneği olarak karşımıza çıkmaktadır¹¹.

PSO VE PSA TEDAVİSİNDE JAK İNHİBİTÖRLERİ

PsO tedavisinde deukrvasitinib

Deukrvasitinib, 2022 yılında FDA (ABD Gıda ve İlaç Dairesi) tarafından PsO tedavisi için onaylanan, iyi tolere edilebildiği belirtilen oral, selektif ve birinci sınıf bir TYK-2 inhibitörüdür. PsA için faz 3 araştırmaları devam etmektedir^{5, 25}. Deukrvasitinib'in TYK-2' ye olan yüksek selektivitesi, daha az seçici inhibitörlere göre yan etkilerini sınırlandırır ve umut verici bir ajan olmasını sağlar²⁶.

PsO'te Deukrvasitinib etkinliğinin araştırıldığı 12 haftalık, randomize, çift-kör, plasebo kontrollü bir faz 2 çalışmasında, 267 psöriyazis hastası; gün aşırı 3 mg, günlük 3 mg, günde 2*3 mg, günde 2*6 mg ve günlük 12 mg Deukrvasitinib uygulanmak üzere 5 gruba ve plasebo kontrol grubuna 1:1:1:1:1 oranlarını karşılayacak şekilde randomize dağıtılmıştır. 12. haftada plasebo grubun %7'si, Deukrvasitinib verilen gün aşırı 3 mg doz grubun %9'u, günlük 3 mg doz grubun %39'u, günlük 2*3 mg doz grubun %69'u, günlük 2*6 mg Deukrvasitinib verilen grubun %67'si ve günlük 12 mg Deukrvasitinib verilen grubun %75'i PASİ-75 yanıtına ulaşmışlardır. Günlük 3 mg, günlük 2*3 mg, günlük 2*6 mg ve günlük 12 mg Deukrvasitinib dozu alan gruplarda plaseboya göre istatistiksel anlamlılık saptanmıştır^{27,28}.

52 haftalık iki büyük çaplı faz 3 araştırmasında (POETYK PSO-1 ve POETYK PSO-2) PsO hastalarında Deukrvasitinibin etkinlik ve güvenliği plasebo gruplarıyla kıyaslanmıştır. Araştırma PSO-1'de 666 ve PSO-2'de 1020 olmak üzere totalde 1686 hasta ile yürütülmüştür. Hastalar günlük 6 mg Deukrvasitinib ve plasebo için 2:1 oranlarında randomize edilmiştir. 16. haftada her iki çalışmada da plasebo alan hastalar Deukrvasitinib alan gruba geçmişlerdir. Her iki çalışmada da, Deukrvasitinibin 16. haftada plasebodan belirgin şekilde daha etkili olduğu, Deukrvasitinib alan hastaların yaklaşık %59 ve %54'ünün (sırasıyla PSO-1 ve PSO-2) plasebo alan yaklaşık % 13 ve %10'a kıyasla bir PASİ-75 yanıtına ulaştığı gösterilmiştir. 24. haftada Deukrvasitinib alan grup yaklaşık %69 ve %59 oranlarında PASİ-75 cevabıyla üstünlüğünü korumuştur. 52 haftalık çalışmanın sonunda, 1221 hasta uzatma çalışmasına alınmıştır. Deukrvasitinib kullanan hastaların, PASİ-75 ve PASİ-90 skorlarına ulaşan yüzdelерinin arttığı

paylaşılmıştır. Her iki çalışmada da Deukrvasitinibin güvenliği ve iyi tolere edilebilirliği kanıtlanmıştır. Deukrvasitinib, FDA onayıyla PsO tedavisinde güncel bir yaklaşım rolünü almıştır^{26,29,30}.

PsO tedavisinde tofasitinib

Tofasitinib, güçlü bir JAK-1/3 inhibitörüdür. Ancak JAK-2 ve TYK-2 üzerinde de etkinliğe sahip olduğundan Pan-JAK inhibitörü olarak kabul edilir³¹. 2012 yılında RA, 2017 yılında PsA için onay almıştır³². Tofasitinibin PsO tedavisinde kullanımı üzerine için faz 1/2/3 çalışmaları değerlendirilmektedir³³.

K. Papp ve arkadaşları tarafından Tofasitinibin orta-şiddetli plak PsO'li hasta grubundaki etkinliğinin araştırıldığı 12 haftalık, randomize, çift-kör, plasebo kontrollü bir faz 2b çalışmasında; 197 hasta günlük 2*2 mg, 2*5 mg veya 2*15 mg olmak üzere Tofasitinib dozajları ve plasebo grubuna 1:1:1:1 oranlarında random dağıtılmıştır. 12. haftada plasebo grubuna göre (%2) sırasıyla günde iki kere 2 mg, 5 mg, 15 mg gruplarında %25, %41 ve %67 oranlarında PASİ-75 skoru elde edilmiştir. Tüm Tofasitinib dozajlarında plaseboya göre istatistiksel olarak anlamlı bulgular ortaya konmuştur. 12. haftada herhangi bir Tofasitinib dozu ile muamele edilen hastaların %22.1'si PASİ-90 skoruna ulaşmış ve plaseboya göre istatistiksel anlamlılık elde edilmiştir³⁴.

C. Mamolo ve arkadaşları tarafından yürütülen bir başka 12 haftalık, randomize, çift-kör, plasebo kontrollü bir faz 2b çalışmasında 197 PsO'li hasta günlük iki kere 2 mg, 5 mg veya 15 mg olmak üzere Tofasitinib dozajları ve plasebo grubuna 1:1:1:1 oranlarında randomize edilmiştir. 12. haftada K. Papp ve arkadaşlarının çalışmasındaki oranlarla eşleşen sonuçlar elde etmişlerdir³⁵.

Kim Papp ve arkadaşları tarafından PsO'li hasta grubu üzerinde Tofasitinib etkinliği araştırılan iki randomize, plasebo kontrollü, faz 3 çalışmasında PASİ \geq 12, PGA (Hekimin Global Değerlendirmesi) skoru orta-şiddetli ve BSA (Vücut Yüzey Alanı) değeri \geq 10 olan totalde 1861 hasta, yürütülen OPT Pivotal 1 (n=901) ve OPT Pivotal 2 (n=960) çalışmalarında, günde iki kere olacak şekilde Tofasitinib 10 mg, Tofasitinib 5 mg ve plasebo gruplarına 2:2:1 oranlarında randomize dağıtılmıştır. Tofasitinib ve plasebo grupları karşılaştırıldığında sırasıyla, günde iki kere Tofasitinib 5 ve 10 mg ve plasebo grupları olmak üzere OPT Pivotal 1 için yaklaşık %40, %59 ve %6 oranlarında; OPT Pivotal 2

için yaklaşık %46, %60 ve %11 oranlarında PAŞİ 75'ten yüksek skor sonuçları elde edilmiştir ve plaseboya göre hepsi istatistiksel anlamlılık göstermiştir. PGA cevabına bakıldığında da günde iki kere 5 mg ve 10 mg dozlarında Tofasitinib ile tedavi edilen hastaların plasebo grubuna göre PGA cevabına daha çok ulaştığı görülmüştür. Sırasıyla, günde iki kere Tofasitinib 5 ve 10 mg ve plasebo grupları olmak üzere OPT Pivotal 1 için yaklaşık %42, %59 ve %9 oranlarında; OPT Pivotal 2 için yaklaşık %46, %59 ve %11 oranlarında PGA yanıtı verdiği görülmüştür. Her iki çalışmada da her iki Tofasitinib dozu da güvenlik açısından iyi tolere edilmiştir³⁶. Oral kullanımı, organ toksisitesine yol açmaması, diğer biyolojiklere göre düşük maliyeti sebebiyle orta-şiddetli PsO tedavisinde umut vadeci bir ajandır³⁷.

PsO tedavisinde barisitininib

Barisitininib, FDA ve EMA (Avrupa İlaç Ajansı) tarafından RA tedavisi için onay almış ve AA tedavisinde de kullanılan bir selektif, oral JAK-1/2 inhibitörüdür³⁸. 12 haftalık, randomize, çift-kör, plasebo kontrollü bir faz 2b çalışmasında 271 orta-şiddetli PsO hastası, günde bir kere 2, 4, 8, 10 mg oral Barisitininib veya plasebo uygulanmak üzere 1:2:2:2:1 oranlarında randomize dağıtılmıştır. 12 hafta sonunda 8 mg ve 10 mg Tofasitinib uygulanmış hastalarda plasebo grubuna kıyasla, sırasıyla yaklaşık %43, %54,1 ve %17 oranlarında PAŞİ-75 skoruna ulaşılmıştır. 12 hafta sonunda 8 mg ve 10 mg Barisitininib uygulanan hastalar plasebo grubuna göre istatistiksel anlamlılık göstermiş ve PAŞİ-75 skorun üzerine (PAŞİ-90) çıkmışlardır. 2 mg Barisitininib verilen grup hariç tüm gruplarda plaseboya göre istatistiksel anlamlılık ve PAŞİ-50 üzeri skor saptanmıştır. 12 haftalık çalışmanın bitiminde çalışmayı bırakmamış hastalar PAŞİ skorlarına göre gruplandırılmış ve yeniden randomize edilerek çalışma devam ettirilmiştir. 24 haftalık total çalışmada %81'den fazla hastada PAŞİ-75 skoru elde edilmiştir. Barisitininibin PsO hastalığında etkinlik ve güvenliği belirtilmiş olup bulunan anlamlı sonuçlar doğrultusunda orta-şiddetli sedef hastalarında Barisitininibin bir tedavi seçeneği olarak araştırılmasının devam etmesi desteklenmektedir³⁹.

PsO tedavisinde abrositinib

Abrositinib, 2022 yılında FDA tarafından AD tedavisi için onay almış ve psöriyazis tedavisi üzerindeki çalışmalarının hala devam ettiği bir JAK-1 inhibitörüdür⁴⁰. 2018'de G. J. Schmieder ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği 4 haftalık randomize, çift-kör, plasebo kontrollü bir faz 2

araştırmasında 59 orta-şiddetli PsO hastası plasebo, günde 200 mg, günde 400 mg ve günde iki kere 200 mg Abrositinib doz gruplarına 1:1:2:2 oranlarında randomize edilmiştir. 4 haftada sırasıyla plasebo, 200 mg, 400 mg ve 2*200 mg dozlarında %17, %17, %50 ve %60 oranlarında PAŞİ-75 skoruna ulaşılmıştır. 2*200 mg dozun terapötik etkileri 1. haftadan itibaren görülmeye başlanmıştır. Abrositinib uygulanan dozlarda plaseboya göre istatistiksel anlamlılık görülmüştür. Abrositinib genellikle iyi tolere edilmiştir ancak enfeksiyon ve hiperkolesterolemi gibi hafif-orta yan etkilerle karşılaşmıştır. Bu çalışmada 2*200 mg dozu tedavide en etkili doz olsa da yan etki ve sitopenilerin daha yüksek olması, sonraki gerçekleştirilecek araştırmalarda günde bir kere olan Abrositinib dozlarının uygulamasının tercih edilebileceğini düşündürdü. Abrositinibin psöriyazis semptomlarını hafiflettiği ve iyi tolere edildiği görülmüştür⁴¹.

PsA tedavisinde deukravitininib

PsA'te Deukravitininib etkinliğinin araştırdığı Philip J. Mease ve arkadaşları tarafından yapılan randomize, çift-kör, plasebo kontrollü bir faz 2 araştırmasında ≥ 6 ay aktif PsA'i bulunan 203 hasta 1:1:1 oranlarında günde bir kere plasebo, 6 mg ve 12 mg Deukravitininib olmak üzere randomize dağıtılmıştır. Yan etkilerden dolayı çalışmayı tamamlayamayan hastalar hariç 180 kişi 16 haftalık çalışmayı tamamlamıştır. 16. haftada ACR-20 yanıtına ulaşan hastalar plaseboya kıyasla (%31.8) sırasıyla 6 mg ve 12 mg gruplar için yaklaşık %53 ve %63'tür. Ayrıca ACR-50, ACR-70 ve HAQ-DI yanıtına ulaşan hastalar, her Deukravitininib grubu için plaseboya göre anlamlı bulunmuştur. Çalışma başlangıcında ≥ 3 BSA PsO olgusuna sahip olan hastaların 16. haftada PAŞİ-75 skoruna ulaşıldığı da görülmüştür ve istatistiksel olarak anlamlılık bulunmuştur. Deukravitininib alan hastalarda entezitin istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaldığı görülmüştür⁴².

PsA tedavisinde upadasitinib

Upadasitinib (Upa), FDA tarafından 2019 yılında onay almış aktif RA, PsA, atopik dermatit gibi hastalıklarda kullanılan bir JAK-1 selektif inhibitörüdür. Diğer TNF blokörlerinin etkisiz kaldıkları tedavilerde PsA tedavisi için kullanılırlar⁴³.

24 haftalık çift-kör, randomize, plasebo kontrollü bir faz 3 çalışmasında 642 PsA hastası, günde 15 mg veya günde 30 mg Upa ve 24. haftada günde 15 mg veya 30 mg Upa olarak devam ettirilmek üzere plasebo gruplarına 2:2:1:1 oranlarında randomize dağıtılmıştır. 12. haftada 15 mg, 30 mg ve plasebo kullanan hastalar sırasıyla yaklaşık %57, %64 ve %24

oranlarında Amerikan Romatoloji Derneği (ACR) 20 skoruna ulaşmıştır. 24. haftada Minimal Hastalık Aktivitesi (MDA) başarısına ulaşma oranları yaklaşık plaseboya (%3) kıyasla 15 mg için %25, 30 mg için %29 olup her ikisi için de sonucuna ulaşmıştır. Genel olarak, 24. haftada yan etkiler plasebo ve 15 mg grup için daha az, 30 mg grup için daha fazla bulunmuştur. Ciddi enfeksiyonların oluşma oranı yaklaşık olarak plasebo ve 15 mg grup için %0.5 ve 30 mg grup için %2.8 olarak saptanmıştır. Günde bir kez 15 mg ve 30 mg Upa alan grubun, PsA'nın tüm klinik alanlarında ACR-20 yanıtına göre plaseboya karşı hızlı iyileşmeler gösterdiği görülmüştür. Upa için RA'da gözlemlenenlere kıyasla yeni bir güvenlik sinyali tanımlanmamıştır⁴⁴.

PsA tedavisinde tofasitinib

PsA'te Tofasitinib etkinliğini araştıran Peter Nash ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen 6 aylık çift-kör, plasebo kontrollü iki büyük çaplı faz 3 araştırmasında (OPAL BROADEN ve OPAL BEYOND) Tofasitinibin etkinlik ve güvenliği plasebo gruplarıyla kıyaslanmıştır. Araştırma OPAL BROADEN'da 316 ve OPAL BEYOND'da 394 olmak üzere önceki sentetik DMARD veya anti-TNF tedavilerine yanıt

vermeyen toplamda 710 hasta ile yürütülmüştür. OPAL BROADEN'da hastalar; günlük 2*5 mg veya günlük 2*10 mg Tofasitinib alan grup, iki haftada bir subkutanöz 40 mg adalimumab alan (karşılaştırıcı) grup ve 3. haftada 5 mg veya 10 mg Tofasitinib gruplarına devredilmek üzere plasebo alan grup olacak şekilde 5 gruba sırasıyla 2:2:2:1:1 oranlarında randomize edilmiştir. OPAL BEYOND'da ise günlük 2*5 mg veya günlük 2*10 mg Tofasitinib, 3. haftada 5 mg veya 10 mg Tofasitinib gruplarına devredilmek üzere plasebo gruplarına olmak üzere 4 gruba sırasıyla 2:2:1:1 oranlarında randomize edilmiştir. 3. haftada ACR-20 yanıtına ulaşan hastalar, plaseboya göre (%28), 5 mg ve 10 mg Tofasitinib dozları için sırasıyla %50 ve %53 oranlarındadır. Bunun yanı sıra, 3. ayda ACR-50 ve ACR-70 yanıtları, günde iki kere Tofasitinib 5 ve 10 mg alan hastalarda, plaseboya göre istatistiksel anlamlılık göstermiştir. ACR-20, 50, 70 yanıtları için plaseboya kıyasla bulunmuştur. Tofasitinib 5 mg ve 10 mg alan hastaların büyük çoğunluğu 3. ayda PAŞİ-75 skoruna ulaşmıştır. Entezit indeksine göre 3. ayda her iki Tofasitinib grubu için de plaseboya kıyasla büyük derecede azalma gözlenmiştir. Tofasitinibin periferik artrit, psöriyazis ve entezit gibi olgularda büyük gelişmeler gösterdiği belirtilmiştir⁴⁵.

Tablo 1. Deukravasitinib, Tofasitinib, Barisitinib, Abrositinib ve Upadasitinib ilaçların hedeflediği JAK ve tedavi endikasyonlarını kapsayan FDA onayları tabloda verilmiştir.

İLAÇ İSMİ	HEDEFLenen JAK	FDA ONAYI
DEUKRAVASITINIB	TYK-2	PSO
TOFASITINIB	JAK-1/2/3, TYK-2	RA/PSA
BARISITINIB	JAK-1/2	RA
ABROSITINIB	JAK-1	AD
UPADASITINIB	JAK-1	RA/PSA

SONUÇ VE ÖNERİLER

PsO ve PsA, birbirlerine komorbid heterojen iki hastalık grubudur. Her hasta bireyde hastalığın seyri farklılık gösterdiği için tedavi seçenekleri, tedavi

süreçleri ve tedaviye yanıt da farklı olmaktadır. PsO ve PsA şiddetine göre, topikal veya sistemik tedaviler tercih edilmektedir. Bu iki hastalığın etiopatogenezinin bakıldığında T hücre aracılı immün reaksiyon, IL-17, IL-23 ve TNF-alfa gibi önemli inflamatuvar sitokinlerin yer aldığı görülmektedir. Bu

sebeple bu inflamatuvar süreçleri inhibe eden biyolojik, konvansiyonel sentetik ve hedefe yönelik sentetik DMARD grubu ilaçlar, bu iki hastalığın tedavisindeki en güncel yaklaşımları oluşturmaktadır. Hedefe yönelik sentetik DMARD grubuna dahil olan JAK inhibitörleri, PsO ve PsA tedavisinde alternatif bir tedavi seçeneği oluşturmaktadır. Biyolojik ve konvansiyonel sentetik grubuna göre daha az enfeksiyona yol açması ve maliyet açısından avantajlıdır. JAK inhibitörlerinin PsO ve PsA tedavisindeki potent ve anlamlı etkilerinden dolayı umut vadeden ajanlar olduğu düşünülmektedir. FDA tarafından onaylanmış JAK inhibitörleri PsO ve PsA dahil çeşitli inflamatuvar hastalıkların tedavileri için endikasyona sahiptir. Bu aileye mensup yeni üyelerin bulunması ve hastalıklar üzerindeki tedavi etkinliğinin araştırılması önem arz etmektedir. Mevcut bilgiler doğrultusunda JAK inhibitörlerinin PsO ve PsA tedavisinde kullanımları üzerine klinik araştırmaların devam etmesi önerilmektedir.

Yazar Katkıları: Çalışma konsepti/Tasarımı: EA; Veri toplama: EA; Veri analizi ve yorumlama: EA, MK; Yazı taslağı: EA; İçeriğin eleştirel incelenmesi: EA; Son onay ve sorumluluk: EA; Teknik ve malzeme desteği: EA; Süpervizyon: EA; Fon sağlama (mevcut ise): yok.

Etik onay: Çalışma bir derleme çalışması olduğu için etik onaya ihtiyaç yoktur.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

Teşekkür: Bu çalışmanın başlangıcından itibaren benden desteğini ve tecrübelerini esirgemeyen, her türlü konuda ve sorumda bana yardımcı olan Sayın Hocam Doç. Dr. Ayşe Koçak Sezgin'e teşekkürlerimi bir borç bilirim.

KAYNAKLAR

- Sluczanowska-Głabowska S, Ziegler-Krawczyk A, Szumilas K, Pawlik A. Role of Janus kinase inhibitors in therapy of psoriasis. *J Clin Med*. 2021;10:4307.
- WHO. Global Report On Psoriasis: 2016. Geneva, WHO.
- Hawkes JE, Chan TC, Krueger JG. Psoriasis pathogenesis and the development of novel targeted immune therapies. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140:645-53.
- Sarabia S, Ranjith B, Koppikar S, Wijeratne DT. Efficacy and safety of JAK inhibitors in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Rheumatol*. 2022;6:71.
- Martin G. Novel Therapies in Plaque Psoriasis: A Review of Tyrosine kinase 2 inhibitors. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2023;13:417-35.
- Torres T, Filipe P. Small molecules in the treatment of psoriasis. *Drug Dev Res*. 2015;76:215-27.
- Alpsoy E, Ergun T, Şendur N. Tüm Yönleriyle Psoriasis. *Ankara, Türk Dermatoloji Derneği Yayınları*. 2020;7.
- Doğan B. Psoriasisde kullanılan tedavi seçenekleri, sistemik tedavi seçenekleri, gelecekteki tedaviler. In *Tüm yönleriyle psoriasis* (Eds E Alpsoy, T Ergun, N Şendur). Ankara, Türk Dermatoloji Derneği Yayınları. 2020;7.
- Damsky W, King BA. JAK inhibitors in dermatology: The promise of a new drug class. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76:736-44.
- Xin P, Xu X, Deng C, Liu S, Wang Y, Zhou X et al. The role of JAK/STAT signaling pathway and its inhibitors in diseases. *Int Immunopharmacol*. 2020;80:106210.
- Kvist-Hansen A, Hansen PR, Skov L. Systemic treatment of psoriasis with JAK inhibitors: A review. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2020;10:29-42.
- Rendon A, Schäkel K. Psoriasis Pathogenesis and Treatment. *Int J Mol Sci*. 2019;20:1475.
- Armstrong AW, Gooderham M, Warren RB, Papp KA, Strober B, Thaçi D et al. Treatment of plaque psoriasis with deucravacitinib (POETYK PSO-1 study): a plain language summary. *Immunotherapy*. 2023;15:963-73.
- Mosca M, Hong J, Hadel E, Hakimi M, Liao W, Bhutani T. The role of IL-17 cytokines in psoriasis. *Immunotargets Ther*. 2021;10:409-18.
- Ocampo DV, Gladman D. Psoriatic arthritis. *F1000Res*. 2019;8: F1000 Faculty Rev-1665.
- Coates LC, Helliwell PS. Psoriatic arthritis: state of the art review. *Clin Med (Lond)*. 2017;17:65-70.
- Şendur ÖF. Psoriasis ve psoriatik artrit ilişkisi. In *Psoriatik Artrit* (Ed K Nas):36-41. İstanbul, İstanbul Tıp Kitabevleri, 2021.
- Solmaz, D, Akar S. Psoriatik artritte entezit ve daktilit. In *Psoriatik Artrit* (Ed K Nas):47-51. İstanbul, İstanbul Tıp Kitabevleri. 2021;47
- Veale DJ, Fearon U. The pathogenesis of psoriatic arthritis. *Lancet*. 2018;391:2273-84.
- Kishimoto M, Deshpande GA, Fukuoka K et al. Clinical features of psoriatic arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2021;35:101670.
- Nas K. (Edited by). *Psoriatik Artrit*. Çevik R, Em S. Psoriatik artritün genetiği. İstanbul Tıp Kitabevleri. 2021;7-14.
- Stober C. Pathogenesis of psoriatic arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2021;35:101694.
- Jamilloux Y, El Jammal T, Vuitton L, Gerfaud-Valentin M, Kerever S, Sève P. JAK inhibitors for the treatment of autoimmune and inflammatory diseases. *Autoimmun Rev*. 2019;18:102390.
- Chen M, Dai SM. A novel treatment for psoriatic arthritis: Janus kinase inhibitors. *Chin Med J (Engl)*. 2020;133:959-67.
- PubChem. Deucravacitinib.. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/134821691>. (Accessed 19.09.2023).
- Estevinho T, Lé AM, Torres T. Deucravacitinib in the treatment of psoriasis. *J Dermatolog Treat*. 2023;34:2154122.

27. Kim, Lori S.; Wu, Jashin J.; Han, George. Deucravacitinib for psoriasis. *Curr Derm Rep.* 2021;10:1-5.
28. Papp K, Gordon K, Thaçi D, Morita A, Goodheram M, Foley P et al. Phase 2 trial of selective Tyrosine kinase 2 inhibition in psoriasis. *N Engl J Med.* 2018;379:1313-21.
29. Armstrong A, Gooderham M, Warren RB, Papp K, Strober B, Thaçi D et al. Pos1042 efficacy and safety of deucravacitinib, an oral, selective tyrosine kinase 2 (tyk2) inhibitor, compared with placebo and apremilast in moderate to severe plaque psoriasis: results from the phase 3 poetyk pso-1 study. *Ann Rheum Dis.* 2021;80:795.1–96.
30. Strober B, Thaçi D, Sofen H, Kircik L, Gordon KB, Foley P et al. Deucravacitinib versus placebo and apremilast in moderate to severe plaque psoriasis: Efficacy and safety results from the 52-week, randomized, double-blinded, phase 3 Program for Evaluation of TYK2 inhibitor psoriasis second trial. *J Am Acad Dermatol.* 2023;88:40-51.
31. Aydın F, Şahin G. JAK-STAT inhibitörleri ve dermatolojide kullanımları. *Dermatoz.* 2018;9.1:1-10.
32. Roskoski R Jr. Deucravacitinib is an allosteric TYK2 protein kinase inhibitor FDA-approved for the treatment of psoriasis. *Pharmacol Res.* 2023;189:106642.
33. Azevedo A, Torres T. Tofacitinib: a new oral therapy for psoriasis. *Clin Drug Investig.* 2018;38:101-12.
34. Papp KA, Menter A, Strober B, Langley RG, Buonanno M, Wolk R, et al. Efficacy and safety of tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in the treatment of psoriasis: a Phase 2b randomized placebo-controlled dose-ranging study. *Br J Dermatol.* 2012;167:668-77.
35. Mamolo C, Harness J, Tan H, Menter A. Tofacitinib (CP-690,550), an oral Janus kinase inhibitor, improves patient-reported outcomes in a phase 2b, randomized, double-blind, placebo-controlled study in patients with moderate-to-severe psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014;28:192-203.
36. Papp KA, Menter MA, Abe M, Elewski B, Feldman SR, Gottlieb AB, Langley R et al. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, for the treatment of chronic plaque psoriasis: results from two randomized, placebo-controlled, phase III trials. *Br J Dermatol.* 2015;173:949-61.
37. Şentürk N. Tofacitinib. *Turkderm-Turk Arch Dermatol Venereol.* 2022;56:67-9.
38. Zhang J, Qi F, Dong J, Tan Y, Gao L, Liu F. Application of baricitinib in dermatology. *J Inflamm Res.* 2022;15:1935-41.
39. Papp KA, Menter MA, Raman M, Disch D, Schlichting DE, Gaich C, et al. A randomized phase 2b trial of baricitinib, an oral Janus kinase (JAK) 1/JAK2 inhibitor, in patients with moderate-to-severe psoriasis. *Br J Dermatol.* 2016;174:1266-76.
40. Food and Drug Administration. <https://www.fda.gov/drugs/new-drugs-fda-cders-new-molecular-entities-and-new-therapeutic-biological-products/new-drug-therapy-approvals-2022>. (Accessed 17.08.2023).
41. Schmieder GJ, Draelos ZD, Pariser DM, Banfield J, Cox L, Hodge M et al. Efficacy and safety of the Janus kinase 1 inhibitor PF-04965842 in patients with moderate-to-severe psoriasis: phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Dermatol.* 2018;179:54-62.
42. Mease PJ, Deodhar AA, van der Heijde D, Behrens F, Kivitz AJ, Neal J et al. Efficacy and safety of selective TYK2 inhibitor, deucravacitinib, in a phase II trial in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2022;81:815-22.
43. PubChem. Upadacitinib. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/58557659> (Accessed 20.08.2023).
44. Mease PJ, Lertratanakul A, Anderson JK, Papp K, Van den Bosch F, Tsuji S et al. Upadacitinib for psoriatic arthritis refractory to biologics: SELECT-PsA 2. *Ann Rheum Dis.* 2021;80:312-20.
45. Nash P, Coates LC, Fleischmann R, Fleishmann R, Papp KA, Gómez-Reino JJ et al. Efficacy of tofacitinib for the treatment of psoriatic arthritis: Pooled analysis of two phase 3 studies. *Rheumatol Ther.* 2018;5:567-82.