

Tofacitinib

Mgr. Šárka Sperottová^{1,2}, MUDr. Petra Matalová, Ph.D.¹

¹Ústav farmakologie LF UP a FN Olomouc

²Lékárna FN Olomouc

Tofacitinib, známý pod svým firemním názvem Xeljanz®, je malá molekula inhibující Janus kinázy. Ty jsou zodpovědné za přenos signálu pro aktivaci prozánětlivých – cytokinových – receptorů. Tofacitinib váže ATP a brání tak autoaktivaci Janus kináz. Využívá se při léčbě chronických zánětlivých onemocnění, jako je revmatoidní artritida, psoriatická artritida nebo Crohnova choroba. Prokazuje však účinnost i vůči dalším zánětlivým onemocněním, jako je např. juvenilní idiopatická artritida. Užívá se v dávce 5 mg 2x denně, případně 10 mg 2x denně. Při režimu s vyšší dávkou se však častěji vyskytují nežádoucí účinky typu vážných infekcí či herpes zoster.

Klíčová slova: tofacitinib, mechanismus účinku, indikace, dávkování.

Tofacitinib

Tofacitinib (Xeljanz®), is a small molecule that inhibits Janus kinases. They are responsible for signal transduction for activation of pro-inflammatory – cytokine receptors. Tofacitinib binds ATP and prevents autoactivation of Janus kinases. It is used in the treatment of chronic inflammatory diseases such as rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis or Crohn's disease. However, it is also effective against other inflammatory diseases, such as juvenile idiopathic arthritis. The recommended dosage of tofacitinib is 5 mg twice daily, or 10 mg twice daily. However, with a higher dose regimen, side effects such as serious infections or herpes zoster are more common.

Key words: tofacitinib, mechanism of action, indication, dosage.

Úvod

Tofacitinib je selektivní imunosupresivum indikované k léčbě revmatoidní artritidy, psoriatické artritidy a ulcerózní kolitidy. Patří do skupiny tsDMARDs (targeted synthetic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs), tedy cílené syntetické choroby modifikující léky. Mechanismem účinku je inhibice Janus kináz (1).

Rodina Janus kináz se skládá ze čtyř intracelulárních tyrosin kináz – JAK1, JAK2 a JAK3 a TYK2. Ty díky autofosforylaci aktivují signální transduktory a aktivátory transkripce – STATs a následně regulují signalizaci pro imunitní mediátory, jako je interferon I, interferon – γ, interleukiny 2, 4, 6, 7, 12, 15, 21, 23 a 27 (2, 3).

Mechanismus účinku

Tofacitinib je reverzibilní a kompetitivní inhibitor Janus kináz, který se váže na ATP kinázové

doméně a tím brání autofosforylaci a aktivaci JAK. Jelikož JAK nejsou aktivovány, nedojde k fosforylaci STAT a tím pádem nedojde k translokaci STAT do jádra a transkripci genu. Syntéza prozánětlivých cytokinů je tak inhibována. Tato malá molekula byla vyvinuta jako JAK3 inhibitor k imunosupresi u orgánových transplantací (4). In vitro však prokázala účinnost vůči všem JAK, preferenčně JAK1 a JAK3 (4, 5). Inhibicí heterodimerických receptorů prozánětlivých cytokinů JAK1/JAK3 je blokováno působení IL-2, 4, 6, 7, 15, 21 a také interferonu α a γ (6).

Tofacitinib se vstřebává velmi rychle, hladina v plazmě dosahuje vrcholu během půl hodiny až hodiny a do ustáleného stavu se dostane v průběhu 24–48 h. Po perorálním podání je biologická dostupnost 74 %. Distribuční objem po intravenózní aplikaci je 87 l. Přibližně 40 % látky se váže na plazmatické proteiny, převážně

na albumin. Tofacitinib se metabolizuje primárně pomocí CYP3A4 a z menší části i CYP2C19. Exkrece pak probíhá primárně přes játra. 35 % látky se vyloučí jako metabolity a celých 65 % zůstane jako nezměněná účinná látka. Jaterní clearance se rovná 70 % a renální pak 30 %. Eliminační poločas tofacitinibu je asi 3 hodiny (6).

Indikace

Tofacitinib je indikován k léčbě revmatoidní artritidy, psoriatické artritidy a ulcerózní kolitidy. Revmatoidní artritida (RA) je chronické autoimunitní onemocnění charakterizované systémovým zánětem, synovitidou a destrukcí kloubů (7). Riziko rozvoje RA ovlivňují až z 50 % genetické faktory. V průmyslových zemích postihuje artritida 0,1–1,1 % dospělých, nejčastěji ženy a starší jedince. Léčivý první volby jsou antirevmatika modifikující onemocnění, známá jako DMARDs.

Lékem první volby je methotrexát, případně jeho kombinace z ostatními léčivy ze skupiny. Tofacitinib se nasazuje při intoleranci léčiv první volby nebo pokud nedošlo ke zlepšení klinické i laboratorní aktivity RA při standardní léčbě (8).

Psoriatická artritida (PsA) je chronické zá-
nětlivé onemocnění často spojené s psoriá-
zou kůže (5). Tato imunitou zprostředkovaná
porucha postihuje periferní klouby stejně jako
axiální skelet. Mezi další projevy patří daktyli-
tida, entezitida, postižení nehtů, dále únava,
zánět duhovky atd. (3). Psoriatická artritida se
vyskytuje u 1–3 % populace, nemocní s psori-
ázou tvoří až 42 % pacientů s PsA. Ženy i muže
postihuje stejně, vyšší je však výskyt u kavkaz-
ské populace (9).

Ulcerózní kolitida patří spolu s Crohnovou
chorobou mezi nespecifická zánětlivá onemoc-
nění gastrointestinálního traktu. Je charakte-
rizována střídáním zánětlivých atak, kdy dochází
k bolestem břicha, defekací hlenu, průjmů a kr-
váčení do stolice (4, 10). Incidence onemocně-
ní kolísá od 0,5 do 24,5 na 100 tisíc obyvatel.
Nejvyšší počet nových případů je v Severní
Americe, v západní a střední Evropě (10).

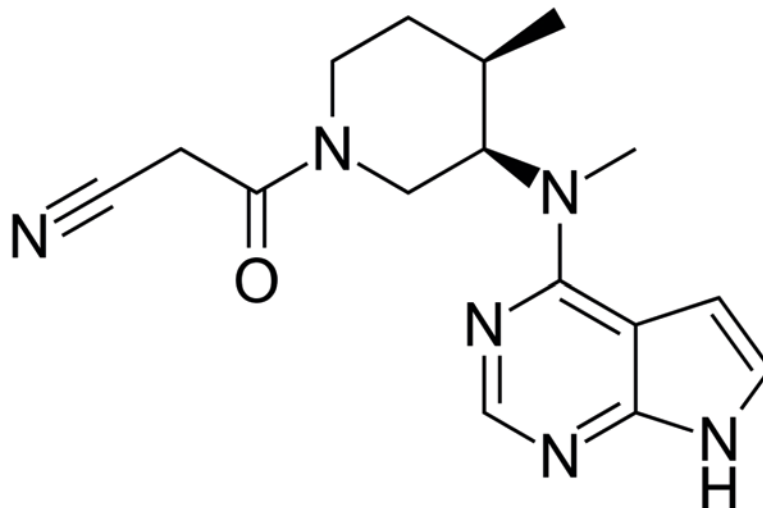
V posledních letech se zkoumá účinnost
tofacitinibu na ovlivnění dystrofie nehtů, refrak-
terní polymyozitidy nebo alopecia areata a ji-
ných dermatologických onemocnění (11, 12,
13). Dystrofie nehtů je heterogenní onemoc-
nění kůže, které může být spojené s psoriázou
či psoriatickou artritidou. Téměř 50 % pacientů
trpících ohrazenou ztrátou vlasů – alopecia
areata – vykazuje i postižení nehtů (11). Léčba
tofacitinibem prokazuje účinek na oba stavy po
cca 4měsíční terapii (12). V literatuře je popsán
případ úspěšné terapie polymyozitidy tofaciti-
nibem (13).

Další nemocí, pro kterou se zkouší účinnost
tofacitinibu, je systémová juvenilní idiopatická ar-
tritida. Toto chronické revmatické onemocnění po-
stihuje asi 70 ze 100 tisíc dětí a adolescentů. 5–10 %
pacientů trpících juvenilní idiopatickou artritidou
má její systémovou formu. Tato může mít v případě
závažných komplikací (např. syndrom aktivovaných
makrofágů) vysokou mortalitu. U pacientky, která
neodpovídala na standardní léčbu, byl nasazen
tofacitinib. Kompletní remise bylo dosaženo po 3
měsících, po půl roce nebyla zjištěna žádná aktivita
nemoci nebo nežádoucí účinky (14). Tato ukázka
možností využití tofacitinibu dává podnět k další-
mu výzkumu a schválení nových indikací.

Tab. 1. Farmakokinetika tofacitinibu

Farmakokinetika tofacitinibu				
Absorpce	Vrchol koncentrace v plazmě	0,5–1 h	Steady-state	24–48 h
Distribuce	Biologická dostupnost	74 %	Distribuční objem	87 l
	Vazba na plazmatické proteiny	40 %		
Metabolismus	Primárně	CYP3A4	Sekundárně	CYP2C19
Eliminace	Játra	70 %	Ledviny	30 %
	Metabolity	35 %	Čistá látka	65 %
	Eliminační poločas	3 h		

Obr. 1. Struktura tofacitinibu



3-[(3R,4R)-4-methyl-3-[methyl(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]piperidin-1-yl]-3-oxopropanenitrile

Dávkování

Doporučená dávka u revmatoidní artritidy
a psoriatické artritidy je 5 mg dvakrát denně.

U ulcerózní kolitidy je doporučená dávka
10 mg podávaných dvakrát denně k indukci
po dobu 8 týdnů a 5 mg podávaných dva-
krát denně jako udržovací léčba. U pacientů,
u nichž nedojde do 8. týdne k léčebnému
přínosu, může být podávání indukční dávky
10 mg dvakrát denně prodlouženo na dal-
ších 8 týdnů (tj. celkem 16 týdnů), po kterých
následuje podávání 5 mg dvakrát denně jako
udržovací léčba.

Redukce dávky:

U pacientů s nízkým absolutním počtem
lymfocytů nebo neutrofilů je v závislosti na la-
boratorních výsledcích potřeba dávku redukovat
nebo léčbu přerušit.

U pacientů se závažným renálním selhá-
váním (clearance pod 30 ml/min) a středně
závažným poškozením jater je potřeba dávku
redukovat následujícím způsobem:

- Redukce na 5 mg jednou denně v případě,
že indikovaná dávka je 5 mg dvakrát denně.
- Redukce na 5 mg dvakrát denně v případě,
že indikovaná dávka je 10 mg dvakrát denně.

Podání je kontraindikováno u pacientů
s aktivní tuberkulózou, vážnými či oportunními
infekcemi, pacientů s vážným selháním jater
a u těhotných a kojících žen (6).

Lékové interakce

Denní dávku tofacitinibu je třeba snížit na
polovinu u pacientů, kteří užívají léky patřící
k silným inhibitorům cytochromu CYP3A4
(např. ketokonazol) a u pacientů užívajících
souběžně 1 nebo více léčivých přípravků,
které vedou ke středně silné inhibici CYP3A4
a zároveň k silné inhibici CYP2C19 (např. flu-
konazol) následovně:

- Dávku tofacitinibu je nutno snížit na 5 mg
jednou denně u pacientů užívajících 5 mg
dvakrát denně.
- Dávku tofacitinibu je nutno snížit na 5 mg
dvakrát denně u pacientů užívajících 10 mg
dvakrát denně (16).

Nežádoucí účinky

Všeobecně je tofacitinib dobře snášen.
V dlouhodobých studiích byl výskyt nežádou-
cích účinků až u 69,6 % pacientů. Jedná se hlavně
o nazofaryngitidu (19,1 %), infekce horních dý-
chacích cest (17,9 %), bronchitidu (12,6 %) a in-

fekce vylučovacích cest (12,5 %). Také se může objevit bolest hlavy, průjem či nauzea (6).

Mezi virová onemocnění vyskytující se při léčbě tofacitinibem patří herpes zoster. Herpes virus napadá 3,9 % pacientů, vyšší incidence byla pozorována u pacientů asijského původu (6). Incidence infekcí a herpes zoster je hlavně rozdíl mezi dávkou tofacitinibu 5 mg 2× denně a 10 mg 2× denně. Zatímco ostatní nežádoucí účinky zůstávají relativně vyrovnané, vážné infekce po dávce 5 mg 2× denně postihnou 1,9 % pacientů, u dávky 10 mg 2× denně je to už 3,0 %. Pro herpes zoster je rozdíl téměř dvojnásobný, 2,2 % u 5 mg režimu a 4,1 % u 10 mg (7).

Tofacitinib může také způsobit mírné zvýšení hladiny lipidů, což může vést k vyš-

šímu riziku kardiovaskulárních onemocnění (7). V dubnu 2019 bylo Státním ústavem pro kontrolu léčiv vydáno varování před užíváním vyšších než doporučených dávek tofacitinibu, a to kvůli zvýšenému výskytu plicních embolií při dávkování 10 mg dvakrát denně, místo doporučených 5 mg. Režim s 10 mg je schválen pouze u ulcerózní kolitidy. Stejně upozornění vydal i americký Úřad pro kontrolu potravin a léčiv. Dávka 10 mg 2× denně by neměla být předepisována u pacientů se srdečním selháním, s vrozenými koagulopatiemi, s předchozím výskytem žilních trombembolismů, u žen užívajících kombinovanou HAK, u pacientů s malignitami a u pacientů s plánem většího chirurgického zákroku (15, 17).

Závěr

Tofacitinib je kompetitivní inhibitor Janus kináz. Přednostně blokuje JAK1 a JAK3. Užívá se k léčbě zánětlivých onemocnění, většinou tam, kde selhala léčiva první volby. Běžné je dávkování 5 mg dvakrát denně, nezávisle na jídle. Dvojnásobná dávka, 10 mg 2× denně, je schválena pouze u ulcerózní kolitidy. V jiných případech není použití vyšší dávky doporučováno kvůli čtenějším plicním emboliím, také se při tomto dávkování častěji objevují vážné infekce a herpes zoster. Tofacitinib prokázal potenciál k léčbě dalších nemocí, jako je juvenilní idiopatická artritida či alopecia areata. Rozšíření seznamu indikací je předmětem dalšího výzkumu.

Dedikace: IGA_LF_2019_011

LITERATURA

1. Tofacitinib Citrate. Micromedex® (electronic version). IBM Watson Health, Greenwood Village, Colorado, USA. Available at: <https://www.micromedexsolutions.com.ezproxy.is.cuni.cz/micromedex2/librarian/PFDefaultActionId/evidenceexpert.DoiIntegratedSearch?navitem=topHome&isToolPage=true#>
2. Sandborn WJ, Su C, Panes J. Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med*. 2017 May 4; 376(18).
3. Abdulrahim H, Sharlala H, Adebajo AO. An evaluation of tofacitinib for the treatment of psoriatic arthritis. *Expert Opin Pharmacother*. 2019 Aug 28; 1–8.
4. Tran V, Shammam RM, Sauk JS, Padua D. Evaluating tofacitinib citrate in the treatment of moderate-to-severe active ulcerative colitis: design, development and positioning of therapy. *Clin Exp Gastroenterol*. 2019 May 2; 12: 179–191.
5. Wang TS, Tsai TF. Tofacitinib in psoriatic arthritis. *Immunotherapy*. 2017 Nov; 9(14): 1153–1163.
6. Dhillon S. Tofacitinib: A Review in Rheumatoid Arthritis. *Drugs*. 2017 Dec; 77(18)
7. Wollenhaupt J, Lee EB, Curtis JR, Silverfield J, Terry K, et al. Safety and efficacy of tofacitinib for up to 9.5 years in the treatment of rheumatoid arthritis: final results of a global, open-label, long-term extension study. *Arthritis Res Ther*. 2019 Apr 5; 21(1)
8. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TW. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2010 Sep 25; 376(9746): 1094–1108.
9. Šedová L. Psoriatická artritida v ambulanci praktického lékaře. *Med. Pro Praxi* 2007; 3: 109–112.
10. Gabalec L. Ulcerózní kolitida – klasifikace, diagnostika, léčba a kvalita života. *Interní Med*. 2009; 11(6): 276–281.
11. Jaller JA, Jaller JJ, Jaller AM, Jaller-Char JJ, Ferreira SB et al. Recovery of nail dystrophy potential new therapeutic indication of tofacitinib. *Clin Rheumatol*. 2017 Apr; 36(4): 971–973.
12. Ibrahim O, Bayart CB, Hogan S, Piliang M, Bergfeld WF. Treatment of Alopecia Areata With Tofacitinib. *JAMA Dermatol*. 2017 Jun; 153(6): 600–602.
13. Babaoglu H, Varan O, Atas N, Satis H, Salman R et al. Tofacitinib for the Treatment of Refractory Polymyositis. *J Clin Rheumatol*. 2018 May 24.
14. Huang Z, Lee PY, Yao X, Zheng S, Li T. Tofacitinib Treatment of Refractory Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Pediatrics*. 2019 May; 143(5).
15. R Voelker. Higher Dose of Tofacitinib for Rheumatoid Arthritis Poses Risks. *JAMA*. 2019 Apr 2; 321(13): 1245.
16. SPC Xeljanz, dostupné z https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xeljanz-epar-product-information_cs.pdf 10. 9. 2019
17. Xeljanz (tofacitinib) – zvýšené riziko plicní embolie a úmrtí při vyšších dávkách. Nežádoucí účinky léčiv. SÚKL. <http://www.sukl.cz/xeljanz-tofacitinib-zvysene-riziko-plicni-embolie-a-umrti> 10. 9. 2019