

سدکننده‌های Janus kinase و بدخیمی

زهرا موسوی*

مرکز آموزش و پژوهش بیماری‌های پوست و جذام، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

نویسنده مسئول:

زهرا موسوی

تهران، خیابان طالقانی، شماره ۴۱۵
پست الکترونیک:

moosavi.za@gmail.com

تعارض منافع: اعلام نشده است.

سدکننده‌های جک (Janus kinase inhibitors [JAKi])، داروهایی هستند که روی فرایندهای اساسی در پاتوژنز بیماری‌های التهابی و اتوایمیون اثر می‌کنند. تولید این داروها تغییرات قابل توجهی در درمان بیماری‌های پوست ایجاد کرده است. علیرغم پتانسیل‌های درمانی JAKiها، به‌زودی پس از ورود به بازار نگرانی‌هایی از نظر کم یا بی‌ضرر بودن آن‌ها ایجاد شد که ضرورت انجام مطالعاتی از نظر عوارض و اثربخشی احساس شد. تاکنون از جهت عوارض جدی یا قابل قبول مطالعاتی انجام شده است؛ هرچند اغلب گذشته‌نگر بوده یا زمان پیگیری اندک داشته‌اند. با توجه به نقش مهم این داروها در درمان بیماری‌های پوستی، یک مطالعه مروری براساس اهم مطالبی که به‌صورت مرور سیستماتیک یا کارآزمایی بالینی روی عوارض جدی، به‌خصوص بدخیمی این داروها منتشر شده‌اند، ارائه می‌دهیم.

کلیدواژه‌ها: سدکننده JAK، بدخیمی، بیماری پوستی

دریافت مقاله: ۱۴۰۳/۰۲/۲۰ پذیرش مقاله: ۱۴۰۳/۰۳/۰۱

پوست و زیبایی؛ بهار ۱۴۰۳، دوره ۱۵ (۱): ۷۶-۷۱

مقدمه

JAKi نسبت به TNFi نشان داد؛ لذا نگرانی‌هایی در مورد مصرف JAKi ایجاد شد^۱.

با توجه به اینکه آن بررسی شفاهی روی افراد بالای ۵۰ سال سن - که خود ریسک بالاتری از بدخیمی دارند و دوزهای بالای توفاسیتینیب دریافت می‌کردند - انجام شده است و در عین حال مشخص نیست که نتایج آن‌را می‌توان به سایر جک‌ها و بیماری‌ها تعمیم داد یا خیر، مطالعات بالینی متعددی به دنبال آن صورت گرفت. در این مقاله مهم‌ترین نکات برخی از مطالعات را که عمدتاً مروری و متآنالیز هستند ارائه می‌کنیم.

جهت بررسی میزان بدخیمی با مصرف JAKi در مقایسه با پلاسبو، متوترکسات و بلوک‌کننده TNFα در یک متآنالیز نتایج جالبی به‌دست آمد. نویسندگان ۶۲ مطالعه قابل قبول کارآزمایی کنترل‌شده تصادفی و ۱۶ مطالعه (long term extension study) LTE را بررسی کردند. در این مطالعه ریسک بدخیمی بین JAKi و متوترکسات و پلاسبو تفاوت نداشت؛ اما در مقایسه با بلوک‌کننده TNFα بیشتر بود. با توجه به اینکه نتیجه

سدکننده‌های جک (JAKi)، مانع فعالیت JAK-STAT شده و یک یا چند آنزیم (JAK1, JAK2, JAK3, TYK2) را غیرفعال می‌کنند. اولین JAKi، توفاسیتینیب بود که در سال ۲۰۱۲ مجوز سازمان غذا و داروی آمریکا را برای بیماری آرتریت روماتید گرفت. پس از آن برای همین بیماری داروهای filgotinib، upadacitinib، baricitinib و peficitinib مجوز گرفتند. کم‌کم سایر بیماری‌ها مانند پسوریازیس، آرتریت پسوریازیس، درماتیت آتوپیک، اسپوندیلیت آنکیلوزان و بیماری التهابی روده نیز شامل درمان با این داروها شدند.

سازمان غذا و داروی آمریکا پس از ارائه مجوز به توفاسیتینیب، یک مطالعه شفاهی در بزرگسالان مبتلا به آرتریت روماتوئید بالای ۵۰ سال سن به مدت ۴ سال انجام داد. هدف بررسی بدخیمی‌های احتمالی در مقایسه با TNFi (tumour necrosis factor inhibitor) بود. نتایج این مطالعه درصد بیشتری از سرطان را در بیماران روی

ممکن است ناشی از نقش آن مطالعه شفاهی روی افراد بالای ۵۰ سال باشد، آن مطالعه حذف شد. باز هم میزان بالاتر بود؛ اما از نظر آماری معنادار نبود. نکته قابل توجه اینکه میزان بدخیمی $TNF\alpha$ در مقایسه با پلاسبو کمتر بود. به این نکته باید توجه داشت که فرآیندهای مختلفی در اثرات احتمالی JAKi روی بدخیمی مؤثرند و ممکن است حتی بین JAKi مختلف، تفاوت باشد.

در یک آزمایش دیده شده که توفاسیتینیب مانع پرولیفراسیون سلول‌های تی کُشنده (natural killer T cells) می‌شود که نقش مهمی در کنترل سلول‌های بدخیم دارد. البته در همین مطالعه این اثر در توفاسیتینیب بیشتر از باریسینیب، یوپاسیتینیب و فیلگوتینیب بود.

در یک بررسی روی موش، تجویز توفاسیتینیب مداوم باعث افزایش ندول‌های متاستاتیک ریه شد اما اتانرسیت چنین اثری نداشت^۱.

در بررسی اثرات احتمالی بدخیمی در مصرف JAKi، مطالعات متعددی در بیماری درمانیت اتوپیک انجام شده است. در یک مطالعه مروری سیستماتیک، ۱۰۰۹۷ بیمار که چند نوع JAKi دریافت می‌کردند از نظر ریسک بدخیمی در مقایسه با dupilumab، بررسی شدند. این بیماران تا ۴۱ هفته درمان و ۴۱ هفته نیز پی‌گیری شدند. نتیجه بررسی هیچ‌گونه تفاوت ریسکی را بین دو گروه نشان نداد. برای دریافت نتایج مطمئن‌تر، انجام مطالعات با زمان پی‌گیری طولانی‌تر ضروری است^۲.

در مطالعه‌ای دیگر، استفاده از abrocitinib در درمانیت اتوپیک متوسط تا شدید بزرگسال از جهت عوارض مورد بررسی قرار گرفته است. نویسندگان معتقدند که این دارو را در افرادی که ریسک بالایی برای بدخیمی، مشکلات قلبی - عروقی و وریدی دارند و همچنین سن بالای ۶۵ سال داشته یا سیگاری بوده یا هستند، با احتیاط می‌توان تجویز نمود. تأکید

کنتراندیکاسیون را این نویسندگان در مورد زنان باردار یا شیرده استفاده کرده‌اند. در بیماری‌های عفونی فعال مانند هپاتیت B و هپاتیت C، توپرکلوزیس یا HIV توصیه به شروع دارو پس از درمان نموده‌اند. در مناطق اندمیک برای توپرکلوزیس توصیه شده سالانه بیماران بررسی گردند.

درمان همزمان با کورتیکواستروئید موضعی بلامانع است؛ اما مصرف آن با یک JAKi دیگر و داروهای ایمنوسوپرسیو مانند سیکلوسپورین یا متوترکسات منع شده است. در نارسایی کبدی خفیف تا متوسط این دارو منع مصرف یا تنظیم دوز ندارد؛ اما در موارد نارسایی کلیه (غیر از موارد دیالیز) تنظیم دوز باید انجام گردد.

با توجه به اینکه در مطالعاتی دیگر ریسک عوارض قلبی عروقی یا بدخیمی در مقایسه با tofacitinib کمتر بوده است؛ لذا در موارد وجود بدخیمی همزمان نویسندگان منع مصرف با abrocitinib را مطرح نکرده؛ اما روی بررسی دقیق و تصمیم براساس شرایط هر بیمار را تأکید نموده‌اند^۳.

علی‌رغم نگرانی‌ها در مورد ریسک بدخیمی، JAKiها در درمان لنفوم پوستی (cutaneous T cell lymphoma [CTCL]) به‌کار رفته‌اند. این ایده بر این اساس شکل گرفت که در پاتوژنز این بیماری تخریب عملکرد JAK/STAT نقش دارد. در مطالعه وهابی و همکاران روی درمان لنفوم پوستی با JAKi، نتایج رضایت‌بخش و عوارض قابل قبول بود؛ اما نویسندگان توصیه نمودند این دارو در بیماران مبتلایی که همزمان به بیماری اتوایمیون زمینه‌ای داشته باشند، با احتیاط برخورد گردد^۴.

گاه مطالعاتی که ریسک بدخیمی را در درمان با JAKiها بررسی نموده‌اند نتایج متناقضی داشته‌اند ممکن است که باعث سردرگمی شود. نوع و جمعیت مورد مطالعه بسیار مهم است. مثلاً Starace و همکاران در مقاله‌ای به این ناهماهنگی اشاره کرده‌اند. مطالعه

ترمبوآمبولیسم و نازو فارنژیت افزایش نداشت. اشکال این مطالعه این بود که پی گیری موارد تا ۱۶ هفته بود.^۷

نگرانی از عوارض باعث شد که مصرف داروهای JAKi در افراد بالای ۶۵ سال توصیه نگردد در نتیجه مطالعات بالینی نیز روی این سن یا بالاتر اندک است. Grace و همکاران در یک مطالعه گذشته‌نگر براساس پرونده، ۶۷ بیمار را که این دارو را دریافت می‌کردند، متوسط سن ۷۱/۲ سال داشتند و میانگین یک سال روی درمان بودند، بررسی کردند. این بیماران روزانه ۱۵ میلی‌گرم اپاسیتینیب به علت بیماری‌های درماتیت آتوپیک، پسوریاتیک آرتریت و آلورپیسی آره‌آتا دریافت می‌کردند. ۳۶ درصد همزمان داروهای دیگر می‌گرفتند یا هایپرلیپیدمی یا هایپرتانسیون داشتند. ۹ درصد عارضه پیدا کردند که عوارض معمولی و قابل قبول بود. به نظر می‌رسد در افراد پیر نیز می‌توان از این دارو استفاده کرد.^۸

Hussain و همکاران اعتقاد دارند با توجه به برخی شواهد برای افزایش ریسک سرطان غیرملانومی در مصرف بلندمدت، بهتر است توصیه‌های حفاظتی دقیق به کار روند. در مطالعه‌ای روی ۱۴۱۷۶ بیمار که ۹۴۲ نفر روی JAKi بودند و بقیه dupilumab دریافت می‌کردند، عوارض قلبی - عروقی، ترمبوآمبولی، مرگ، بدخیمی و عوارض گوارشی بیشتر از دوپیلوماب نبود؛ اما ریسک عفونت‌های پوستی، هرپس، آکنه، سیتوپنی و هایپرلیپیدمی بیشتر بود. در گروه دوپیلوماب ریسک مشکلات چشمی افزایش داشت.^۹

از بررسی روی مطالعاتی که JAKi را در موارد خاص‌تری از بیماری‌های پوستی به کار برده‌اند و عوارض را مطرح نموده‌اند، دامنه اطمینان از کاربری این داروها را می‌تواند افزایش دهد. از جمله گروهی این داروها را در بیماری‌های گرانولوماتوس به کار برده و عوارض جدی از جمله سرطان پوستی غیرملانومی مشاهده نموده‌اند.

مورد اشاره ایشان، استفاده از ruxolitinib در درمان بیماری‌های میلوپرولیفراتیو بود. در این مطالعه ریسک SCC در مقایسه با سایر داروها بیشتر بود در حالی که همان‌گونه که در سطور بالاتر آمده، در بررسی جامع‌تری روی ۱۷ کارآزمایی بالینی، این ریسک در مقایسه با پلاسبو یا داروهای مانند متوترکسات بیشتر نبود.^۵

هرچند شاید بتوان گفت داروهای بیولوژیک و JAKiها در درمان درماتوزها انقلابی ایجاد کرده‌اند؛ اما نگرانی‌های ایجادشده منجر به مطالعات چندی از زوایای مختلف بوده است. مانند Mansilla و همکاران‌شان که این ریسک را با داروهای بیولوژیک مقایسه نمودند. آن‌ها از سال ۲۰۱۰ تا ۲۰۲۴، ۵۰ مطالعه در مورد داروهای بیولوژیک و ۴۶ مطالعه در مورد JAKiها را بررسی نمودند. نتایج این مطالعه نشان داد که توفاسیتینیب و روکسولیتینیب از JAKiها و ضد TNF (tumor necrosing factor) ریسک بالاتری از ایجاد سرطان‌های غیرملانومی پوست داشتند. این ریسک با افزایش سن، بیماری‌هایی مانند روماتوئید آرتریت، داروهای ایمونوسوپرسیو و سندروم میلودیسپلاستیک افزایش می‌یافت؛ اما داروهای بیولوژیک دیگر مانند سدکننده‌های IL 17 و IL23، احتمالاً ریسک برخی بدخیمی‌های خونی و احشایی را کاهش می‌دهند. نوع بیماری نیز مهم است چراکه ریسک در بیماری‌هایی مانند پسوریازیس یا درماتیت آتوپیک کمتر و شبیه به جمعیت نرمال بود.^۶

از سایر مطالعات بررسی عوارض JAKi و پلاسبو توسط Sanghyuk و همکاران است. آن‌ها ۱۱ عارضه را در ۱۴ مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی بین سال‌های ۲۰۱۱ و ۲۰۱۹ بررسی کردند. داروهای upadacitinib و baricitinib در درماتیت اتوپیک مطالعه شدند. شایع‌ترین عوارض شامل هرپس، سردرد، آکنه و تهوع بودند؛ اما ریسک عفونت شدید، بدخیمی پوستی غیرملانومی، سایر بدخیمی‌ها، مشکلات قلبی - عروقی،

ثبت‌شده را بررسی نمودند که ۱۴۰۰ مورد بدخیمی پوست گزارش شده بود. داروها اپاسیتینیب، توفاسیتینیب و روکسولیتینیب بود که به مدت یکسال مصرف شده بودند^{۱۵}. هرچند به‌نظر می‌رسد انتشار مطالعات اطمینان بخش روزبه‌روز بیشتر می‌گردند^{۱۶}. نتیجه اینکه به‌نظر می‌رسد مصرف این داروها با دقت در شرح‌حال بیمار، در ابتدای ورودشان به بازار طبابت، نگران‌کننده نیست؛ اما مطالعات محکم با پیگیری و بررسی بلندمدت بیماران، با جمعیت قابل قبول ضروری باشد.

در یک بررسی دیگر، اثرات و عوارض JAKiها در درمان ویتیلیگو ارزیابی و سی و پنج مطالعه وارد شد. عوارض گزارش‌شده عمدتاً شامل آکنه، فارنژیت و سردرد بود. در مطالعه روی هیدرادنیت سوپراتیو نیز با مصرف این داروها عوارض خاصی مشاهده نشد^{۱۱-۱۴}. علی‌رغم اینکه اکثر مطالعات در جهت اطمینان از کم‌ضرربودن JAKiهاست؛ اما هستند بررسی‌هایی که نگرانی‌ها را برطرف نمی‌کنند. Liu و همکاران، مطالعه‌ای گذشته‌نگر با همکاری سازمان غذا و داروی آمریکا انجام دادند. آن‌ها اطلاعات ۱۴۲۶۷۳ بیمار را بین سال‌های ۲۰۱۲ تا ۲۰۲۱ دریافت کردند و عوارض

References

1. Russell M, Stovin C, Alveyn E, et al. JAK inhibitors and the risk of malignancy: a meta-analysis across disease indications. *Annals Rheumat Dis* 2023; 82:1059-67.
2. Manzar D, Nair N, Suntres E, et al. Systematic review and network meta-analysis of the risk of malignancy with biologic therapies and selective Janus kinase-1 inhibitors in atopic dermatitis. *Adv dermatol Allergol* 2024; 3: 270-75.
3. Gooderham MJ, Weller M, Weidinger S, et al. Practical management of the JAK1 inhibitor abrocitinib for atopic dermatitis in clinical practice: Special safety considerations. *Dermatol Ther* 2024; 14: 2285-229.
4. Vahabi SM, Bahramian S, Esmaili F, et al. JAK inhibitors in cutaneous T-cell lymphoma: Friend or foe? A systematic review of the published literature *Cancers*; 2024, 16: 861.
5. Starace M, Rapparini L, Cedirian S. Skin malignancies due to anti-cancer therapies. *Cancers* 2024, 16, 1960.
6. Mansilla-Polo M, Morgado-Carrasco D. Biologics versus JAK inhibitors. Part I: Cancer risk. A Narrative Review. *Dermatol Ther* 2024; 14:1389-1442.
7. Yoon S, Kim K, Shin K, et al. The safety of systemic Janus kinase inhibitors in atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Acad Dermatol Venereol* 2024; 4: 196-70.
8. Ireland P, Nicholas Janssen N, Spencer S, et al. short-term cardiovascular complications in dermatology patients receiving JAK-STAT inhibitors: A meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA Dermatol* 2024; 160: 281-89.
9. Hussain S. A narrative review on evaluating the safety of janus kinase (JAK) inhibitors in dermatologic practice: A clinical and laboratory perspective. *Students J Health Res Africa* 2024; 5: 1067.
10. Yun-Chen Tsai S, Phipatanakal W, Hawry Luk E, et al. Comparative safety of oral Janus kinase inhibitors and dupilumab in patients with atopic dermatitis: A population based cohort study. *J allergy clin Immune* 2024.
11. Krzysztolik M, Brzewski P, Cuber P, et al. Risk of melanoma and non-melanoma skin cancer in patients with psoriasis and psoriatic arthritis treated with targeted therapies: a systematic review and meta-analysis. *Pharmaceuticals* 2023; 21:17:14.

12. Sood, Siddhartha. Use of Janus kinase inhibitors for granulomatous dermatoses: A systematic review. *J Am Acad Dermatol* 2024; 89: 357-59.
13. Utama A, Wijesinghe R, Thng S. Janus kinase inhibitors and the changing landscape of vitiligo management: A scoping review. *Int J Dermatol* 2024; 4: 345-56.
14. Martora F, Scalvenzi M, Ruggiero A, et al. Hidradenitis Suppurativa and JAK Inhibitors: A review of the published literature. *Medicina* 2023; 59:801.
15. Liu T, Gao R, Li L, et al. Analysis of the association between Janus kinase inhibitors and malignant skin tumors using the Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System. *Int J Clin Pharm* 2023; 45: 1483-491
16. Martinez J, Manjaly C, Manjaly P, et al. Janus kinase inhibitors and adverse events of acne: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol* 2023;159:1339-45.

Janus kinase inhibitors and malignancy

Zahra Moosavi, MD*

Center for Research and Training in Skin Disease and Leprosy, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Received: May 09, 2024

Accepted: May 21, 2024

Pages: 71-76

Development of janus kinase inhibitors (JAKi), has significantly modified treatment of various dermatological conditions by targeting essential pathogenesis of inflammatory and autoimmune diseases. Despite therapeutic potentials of these drugs, concerns about safety appeared soon postmarketing consumption. Therefore implementing strong studies to evaluate their safety and efficacy became mandatory. Many studies have been done up to now focusing on JAKi's serious or acceptable side effects, however, they are often retrospective or have short follow up. Due to importance of JAKi's role in the treatment of many skin diseases, we decided to present a review on the main points of recent studies, particularly systematic reviews and clinical trials regarding serious side effects.

Keywords: jak inhibitors, malignancy, skin disease

Corresponding Author:

Zahrabeigom Moosavi, MD

No. 415, Taleghani Ave., Tehran, Iran

Email: moosavi.za@gmail.com

Conflict of interest: None to declare

Copyright © 2024 Published by Tehran University of Medical Sciences.



This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International license (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>). Non-commercial uses of the work are permitted, provided the original work is properly cited.

2024, Volume 15, Number 1