



Piotr Eder, Agnieszka Dobrowolska

Katedra i Klinika Gastroenterologii, Dietetyki i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu  
Szpital Kliniczny im. H. Świącickiego w Poznaniu

# Tofacitinib — nowy lek w terapii nieswoistych chorób zapalnych jelit

## Tofacitinib — a new kid on the block in the therapy of inflammatory bowel disease

### STRESZCZENIE

Nieswoiste choroby zapalne jelit, do których zaliczamy wrzodziejące zapalenie jelita grubego oraz chorobę Leśniowskiego-Crohna, należą do nieuleczalnych, przewlekłych zapalnych chorób o nieznannej etiologii. Dotyczą one głównie młodych ludzi. Mogą prowadzić do nieodwracalnego uszkodzenia przewodu pokarmowego i niepełnosprawności.

W ostatnich latach dokonał się istotny postęp w terapii nieswoistych chorób zapalnych jelit. Dostępne są nowoczesne leki biologiczne o zróżnicowanych mechanizmach działania. Najnowszym osiągnięciem jest pojawienie się tak zwanych leków małoczą-

steczkowych, których głównym przedstawicielem jest tofacitinib, będący inhibitorem kinaz typu JAK. Lek ten, znany już od dłuższego czasu w reumatologii, został w 2018 roku zarejestrowany do stosowania we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego. W niniejszym opracowaniu przedstawiono aktualny stan wiedzy na temat mechanizmów działania oraz zasad prowadzenia terapii tym lekiem z perspektywy gastroenterologicznej.

Forum Reumatol. 2021, tom 7, nr 1: 13–18

**Słowa kluczowe:** kinazy typu JAK; leki małocząsteczkowe; nieswoiste choroby zapalne jelit, tofacitinib; wrzodziejące zapalenie jelita grubego

### WSTĘP

W ostatnich dziesięcioleciach obserwuje się gwałtowne narastanie częstości występowania szeregu chorób o niejasnej etiologii, w patogenezie których kluczową rolę odgrywają zaburzenia odpowiedzi immunologicznej (IMIDs, *immune-mediated inflammatory diseases*) [1]. Przykładami są takie jednostki chorobowe, jak: reumatoidalne zapalenie stawów, łuszczyca, zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa czy nieswoiste choroby zapalne jelit. Pomimo oczywistych różnic klinicznych, IMIDs łączy wiele aspektów patogenetycznych. Ponadto, w większości są to choroby ogólnoustrojowe, układowe i często obserwu-

je się występowanie między innymi objawów jelitowych (pozastawowych) w schorzeniach reumatologicznych czy manifestacji stawowych (pozajelitowych) w schorzeniach przewodu pokarmowego. W związku z tak wieloma podobieństwami istnieje również wiele wspólnych koncepcji terapeutycznych. Odnosi się to nie tylko do kwestii stosowania tych samych grup leków w różnych IMIDs, ale także do powielania zasad wdrażania poszczególnych farmaceutyków. Liczba dostępnych nowoczesnych leków biologicznych, a ostatnio także tak zwanych leków małocząsteczkowych, stale rośnie [1]. Zarówno w reumatologii, jak i gastroenterologii, ogólne zasady stosowania tych leków są podobne. Istnieje jednak także szereg

**Adres do korespondencji:**  
prof. dr hab. n. med. Piotr Eder  
Katedra i Klinika Gastroenterologii,  
Dietetyki i Chorób Wewnętrznych  
Uniwersytet Medyczny w Poznaniu  
e-mail: piotr.eder@op.pl

różnic związanych głównie z różną specyfiką poszczególnych grup chorób. Poniższe opracowanie ma na celu wskazanie miejsca tofacitinibu — najpowszechniej stosowanego leku małocząsteczkowego — w terapii nieswoistych chorób zapalnych jelit.

## **DEFINICJA I CHARAKTERYSTYKA LEKÓW MAŁOCZĄSTECZKOWYCH**

W ostatnich latach dokonuje się stały postęp w farmakoterapii nieswoistych chorób zapalnych jelit. Przejawia się on w dostępności nowych leków biologicznych, jak ustekinumab czy wedolizumab, a także w poprawie wyników leczenia przeciwciałami anti-TNF- $\alpha$ , którą zawdzięcza się możliwościom monitorowania farmakokinetycznej terapii. Kolejnym etapem tego postępu jest pojawienie się nowej klasy leków, tak zwanych leków małocząsteczkowych (SMD, *small molecule drugs*). Nazwa ta została zaproponowana dla odróżnienia SMD od leków biologicznych, cechujących się inną strukturą chemiczną, mechanizmami działania i wieloma szczegółami, dotyczącymi farmakokinetyki i farmakodynamiki [2].

Z historycznego punktu widzenia leki o małej masie cząsteczkowej stosowane są w terapii nieswoistych chorób zapalnych jelit od dawna. Zaliczyć można do nich między innymi steroidy, immunomodulatory (np. tiopuryny) czy mesalazynę. Nowa klasa SMD charakteryzuje się jednak nieco nowocześniejszą budową, czego konsekwencją jest fakt, że leki te, podobnie do leków biologicznych, w sposób celowany i precyzyjny modulują określone zjawiska molekularne [3].

Zgodnie z ogólnie przyjętą definicją SMD charakteryzują się małą masą cząsteczkową, to znaczy < 1 kDa (zazwyczaj < 500 Da). Ich struktura chemiczna może być różnorodna, ale zwykle są to związki organiczne, zbudowane z atomów węgla, azotu i tlenu. Mała masa cząsteczkowa umożliwia lekom z tej grupy swobodną dyfuzję przez błony komórkowe. To w sposób zasadniczy odróżnia SMD od leków biologicznych, które są białkami o skomplikowanej budowie i masie > 1 kDa, co powoduje, że większość tych farmaceutyków musi być podawana drogą parenteralną, a mechanizmy działania zależą od interakcji z cząsteczkami powierzchniowymi i receptorami błonowymi komórek. Natomiast SMD są zwykle stosowane doustnie, co jest wygodniejsze dla pacjentów i nie wiąże się na przykład z koniecznością hospitalizacji. Leki małocząsteczkowe charak-

teryzują się także krótkim okresem półtrwania. Dlatego też istnieje konieczność codziennego (zwykle co 12 lub 24 godziny) przyjmowania leku, co również odróżnia SMD od leków biologicznych, które z uwagi na powolną, proteolityczną degradację, mogą być stosowane w odstępach wielotygodniowych. Fakt ten może stanowić pewną przewagę leków biologicznych. Z drugiej jednak strony, w przypadku konieczności nagłego odstawienia leku (np. z powodu działań niepożądanych czy w związku z ciążą, operacją itd.), SMD wykazują szybką eliminację z ustroju, natomiast cząsteczki infliksymabu czy wedolizumabu jeszcze przez wiele dni są wykrywalne w organizmie po zaprzestaniu terapii. Inną ważną z praktycznego punktu widzenia cechą, zwłaszcza w odniesieniu do przeciwciał anti-TNF- $\alpha$ , jest ich duża immunogenność. Uważa się bowiem, że tworzenie przeciwciał neutralizujących lek stanowi podstawowy mechanizm wtórnej utraty odpowiedzi na leczenie biologiczne. Z uwagi na odmienną budowę SMD, zjawiska immunogenności jak dotąd nie odnotowano w odniesieniu do tej grupy leków. W związku więc z faktem, że nie dochodzi do tworzenia przeciwciał neutralizujących SMD, leki te wykazują stabilny efekt kliniczny w czasie trwania terapii. Potencjalną wadą SMD jest z kolei większe ryzyko interakcji z innymi lekami. Natomiast z uwagi na znacznie mniej skomplikowaną budowę oraz prostszy sposób syntezy związków chemicznych, należących do grupy SMD, wydaje się, że leki te mogą być bardziej kosztowo-efektywne w porównaniu z przeciwciałami monoklonalnymi [3].

W tabeli 1 podsumowano najważniejsze różnice między SMD a lekami biologicznymi.

Spośród wielu nowych cząsteczek terapeutycznych zaliczanych do grupy SMD, najwięcej danych dotyczy inhibitorów kinaz Janusowych (kinaz typu JAK), a także leków wpływających na uwalnianie efektorowych limfocytów T z tkanki chłonnej do krążenia ogólnego.

## **INHIBITORY KINAZ TYPU JAK**

Kinazy tyrozynowe typu JAK to wewnątrzkomórkowe enzymy, związane czynnościowo z licznymi receptorami błonowymi. Zalicza się do tej grupy cztery cząsteczki: kinazę Janusową 1 (JAK1), kinazę Janusową 2 (JAK2), kinazę Janusową 3 (JAK3) oraz kinazę tyrozynową 2 (TYK2). Jak wspomniano powyżej, wiele cytokin, czynników wzrostu i innych biologicznie czynnych związków, poprzez zwiążanie się

**Tabela 1.** Charakterystyka porównawcza leków małowcząsteczkowych i leków biologicznych [2, 3]

Cecha	SMD	Leki biologiczne
Masa cząsteczkowa (Da)	< 1000	>> 1000
Struktura chemiczna	Małowcząsteczkowe związki organiczne	Białka
„Lokalizacja” celu molekularnego leku	Wewnątrzkomórkowo	Zewnątrzkomórkowo
Mechanizm działania	Blokowanie receptora/hamowanie szlaku enzymatycznego	Złożone efekty modulujące odpowiedź immunologiczną
Droga podania	Doustnie	Pozajelitowo
Biodystrybucja	Różnorodna	Surowica, przestrzeń/płyn pozakomórkowy
Biodegradacja	Rozkład enzymatyczny	Proteoliza
Okres półtrwania	Krótki	Długi
Antygenowość	Brak	Możliwa
Interakcje z innymi lekami	Możliwe	Rzadko spotykane
Toksyczność	Zależna od składu chemicznego, możliwe działania niepożądane niezwiązane z mechanizmem działania	Zależna od tego, jakie szlaki lek moduluje
Synteza	Chemiczna	Metody biologii molekularnej
Koszty produkcji leku	Różne	Wysokie
Leki generyczne	Identyczne z lekiem oryginalnym	Leki biopodobne

SMD (*small molecule drugs*) — leki małowcząsteczkowe

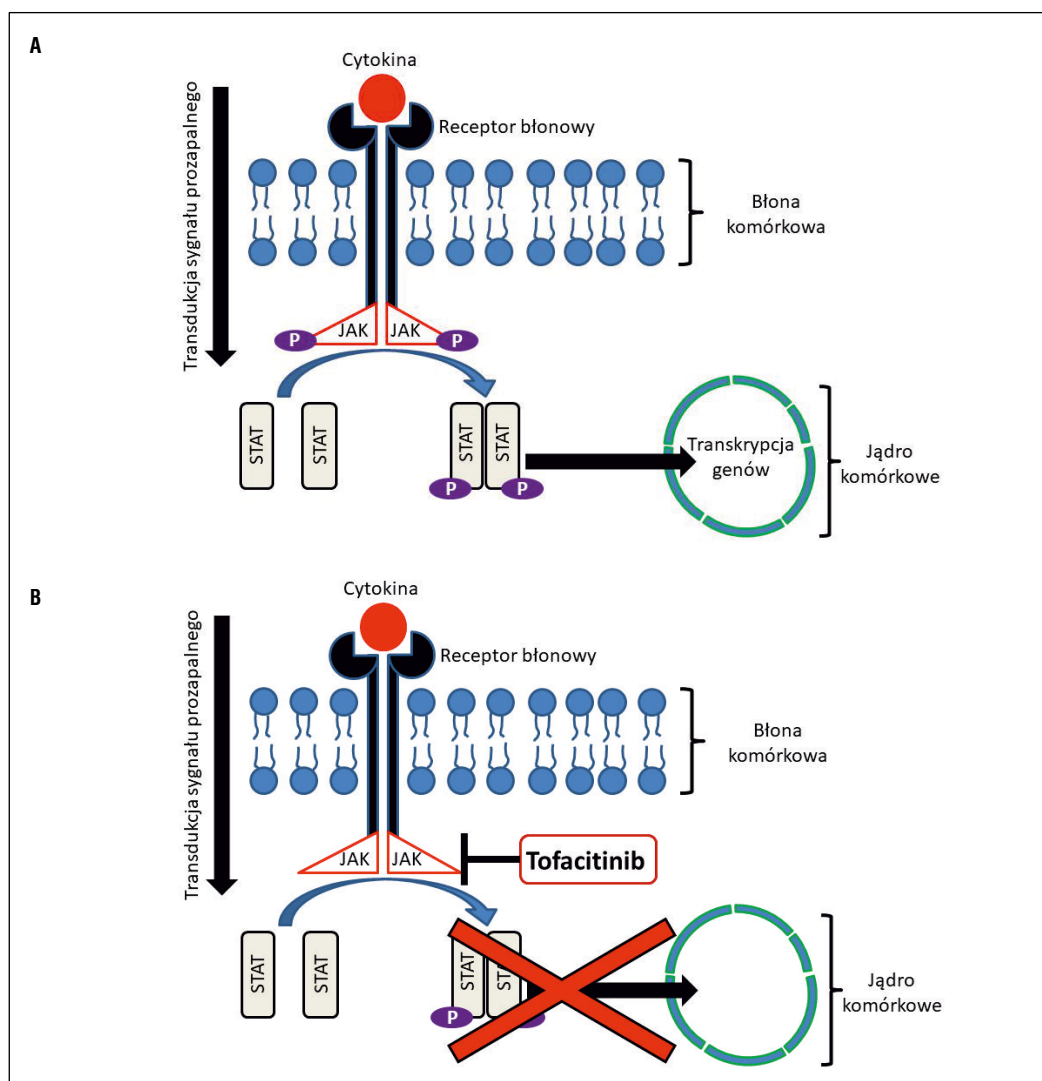
z odpowiednimi receptorami błonowymi, powoduje aktywację kinaz typu JAK we wnętrzu komórki, które następnie katalizują fosforylację i aktywację czynników transkrypcyjnych z grupy STAT (*signal transducer and activator of transcription*). Te z kolei po dimeryzacji ulegają translokacji do jądra komórkowego, regulując ekspresję wielu genów, związanych z wrodzoną i nabytą odpowiedzią immunologiczną czy hematopoezą. W związku z dużą różnorodnością kinaz Janusowych, a także z ich uczestnictwem w transdukcji wielu różnych sygnałów wewnątrzkomórkowych, hamowanie funkcji tych cząsteczek może wywierać szereg równoczesnych efektów na poziomie molekularnym. Pierwszym lekiem z tej grupy, zarejestrowanym do stosowania we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego w 2018 roku, jest tofacitinib [3, 4].

Tofacitinib jest inhibitorem kinazy Janusowej JAK 1 oraz JAK3, w mniejszym stopniu także JAK2. Lek ten hamuje między innymi transdukcję sygnału dla interleukiny 2 (IL-2), IL-4, IL-6, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21 czy interferonu- $\gamma$  (ryc. 1).

Masa cząsteczkowa tofacitinibu to około 312,3 Da. Lek ten został uprzednio zarejestrowany do terapii reumatoidalnego oraz łuszczykowego zapalenia stawów. Jak wspomniano powyżej, aktualna rejestracja obejmuje także leczenie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (od 2018 r. zarówno w Europie, jak i w Stanach

Zjednoczonych) w przypadku braku skuteczności lub nietolerancji innych leków („klasycznych” i/lub leków biologicznych) [3–5].

Skuteczność i bezpieczeństwo tofacitinibu we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego badana była w kilku badaniach klinicznych, których zwięźczeniem były randomizowane, kontrolowane placebo badania III fazy — OCTAVE (OCTAVE 1, OCTAVE 2, OCTAVE Sustain oraz OCTAVE Open). W badaniach OCTAVE 1 i OCTAVE 2 wykazano przewagę tofacitinibu nad placebo w indukowaniu remisji (terapia 8-tygodniowa, 10 mg co 12 godzin), a także w zakresie gojenia śluzówkowego. Co ważne, pozytywny efekt leczenia dotyczył zarówno pacjentów nieleczonych, jak i leczonych uprzednio przeciwciałami anti-TNF- $\alpha$ . W badaniu OCTAVE Sustain oceniano skuteczność tofacitinibu w terapii podtrzymującej do 52. tygodnia u pacjentów, którzy odpowiedzieli na dawki indukcyjne leczenia. Wykazano, że także w obserwacji długofalowej lek był lepszy od placebo i istotnie częściej prowadził do remisji (niezależnie od stosowanej dawki — 5 mg co 12 godzin lub 10 mg co 12 godzin). Spośród pacjentów, którzy odpowiedzieli na terapię podtrzymującą tofacitinibem, ale nie uzyskali remisji klinicznej, część została włączona do otwartego badania OCTAVE Open, w ramach którego stosowano lek w dawce 10 mg co 12 godzin. Okazało się, że ponad połowa z tych pacjentów osiągnęła



**Rycina 1. A.** Cytokina (np. IL-2, IL-4, IL-6, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21 czy IFN- $\gamma$ ) po związaniu ze swoim receptorem błonowym aktywuje kinazy Janusowe (kinazy JAK), związane z wewnętrznymi domenami receptora. Aktywacja kinazy JAK (poprzez ich fosforylację) skutkuje fosforylacją czynnika transkrypcyjnego STAT, który przemieszcza się do jądra komórkowego i promuje transkrypcję genów, kodujących białka prozapalne. **B.** Tofacitinib jest inhibitorem kinaz Janusowych JAK1 i JAK3 (w mniejszym stopniu JAK2). Efektem działania tofacitinibu jest zahamowanie transdukcji sygnału prozapalnego na etapie aktywacji czynników transkrypcyjnych przez kinazy JAK

remisję po 2 miesiącach leczenia w ramieniu otwartym [2–6].

Przedstawione badania wskazują na skuteczność tofacitinibu u chorych leczonych uprzednio nieskutecznie, w tym także u osób otrzymujących wcześniej przeciwciała anti-TNF- $\alpha$ . Z danych tych wynika również, że lek ma akceptowalny profil bezpieczeństwa. Najczęstszym zdarzeniem były powikłania infekcyjne, chociaż nie odnotowano statystycznie większej liczby poważnych zakażeń wśród chorych otrzymujących lek i placebo. Wykazano natomiast częstsze występowanie półpaśca (zakażenie wirusem VZV). Z badań u pacjentów reumatologicznych sugeruje się także, że tofacitinib może zwiększać ryzyko sercowo-na-

czyniowe, a także ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych (zwłaszcza stosowany w dawce 10 mg co 12 godzin). Odnotowano także pojedyncze przypadki nowotworów złośliwych — głównie raka skóry niebędącego czerniakiem. Tofacitinib może również pogarszać parametry gospodarki lipidowej [2–6].

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego, lek stosuje się w dawce 10 mg co 12 godzin przez 8 tygodni (leczenie indukcyjne), a następnie 5 mg co 12 godzin (leczenie podtrzymujące). U chorych, u których w ciągu 8 tygodni nie uzyska się wystarczającej odpowiedzi, leczenie indukujące można przedłużyć o dodatkowe 8 tygodni. Leczenie należy przerwać, jeśli do 16. tygodnia nie uzyska się żad-

nych korzyści terapeutycznych. U niektórych chorych (np. osób, u których leczenie antagonyzującą TNF- $\alpha$  zakończyło się niepowodzeniem), należy rozważyć kontynuację podawania dawki 10 mg co 12 godzin w leczeniu podtrzymującym, w celu utrzymania korzyści terapeutycznych. W przypadku stwierdzenia zmniejszenia odpowiedzi na leczenie podczas przyjmowania dawki 5 mg co 12 godzin, korzystne może być zwiększenie dawki. U chorych, u których uzyskano odpowiedź na leczenie można zmniejszyć dawkę kortykosteroidów i/lub zaprzestać ich stosowania.

Przeciwwskazaniem do stosowania tofacitinibu są ciężkie zakażenia, należy również przeprowadzić badania w kierunku utajonej gruźlicy przed rozpoczęciem terapii. W związku ze zwiększonym prawdopodobieństwem rozwoju płuca, należy indywidualnie ocenić ryzyko reaktywacji zakażenia wirusem VZV, które jest szczególnie wysokie w przypadku limfopenii  $< 1000/\text{mm}^3$ . Nie jest w pełni znany wpływ leku na ryzyko onkologiczne, nie zaleca się jednak stosowania tofacitinibu u osoby z aktywną lub niedawno przebytą chorobą nowotworową. W trakcie terapii konieczna jest szczególna kontrola i ewentualna korekcja modyfikowalnych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego. W związku z pojedynczymi przypadkami perforacji przewodu pokarmowego u chorych z RZS leczonych tofacitinibem, zaleca się również ostrożność

u pacjentów stosujących równocześnie steroidy i niesteroidowe leki przeciwzapalne oraz u chorych z powikłaną chorobą uchyłkową jelita grubego, pomimo że jednoznaczny związek wystąpienia tych powikłań z terapią tofacitinibem nie jest pewny. Nie ma jednoznacznych danych na temat bezpieczeństwa leku w ciąży i podczas karmienia piersią, dlatego w takich sytuacjach tofacitinib jest przeciwwskazany. Ponadto kobiety w wieku rozrodczym, otrzymujące lek, powinny stosować skuteczną antykoncepcję – równoległe z terapią oraz co najmniej 4 tygodnie po podaniu ostatniej dawki tofacitinibu [4–6].

Przeciwwskazaniem to terapii tofacitinibem jest także limfopenia  $< 750/\text{mm}^3$ , neutropenia  $< 1000/\text{mm}^3$  oraz stężenie hemoglobiny  $< 9 \text{ g/dl}$ . Po rozpoczęciu terapii konieczne jest monitorowanie morfologii krwi z rozmazem po upływie 4 i 8 tygodni od rozpoczęcia leczenia, a następnie co 3 miesiące. Po 8 tygodniach należy także wykonać kontrolne badanie parametrów gospodarki lipidowej, uwzględniając zwłaszcza ocenę stężenia cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji HDL oraz frakcji LDL. Warto również kontrolować stężenie aminotransferaz, zwłaszcza jeśli leczenie zastosowano u pacjenta z wyjściowo podwyższoną aktywnością tych parametrów.

Na ten moment brak przekonujących danych wskazujących na skuteczność tofacitinibu w chorobie Leśniowskiego-Crohna [2–4].

## ABSTRACT

Ulcerative colitis and Crohn's disease, belonging to the inflammatory bowel disease (IBD), are chronic, incurable diseases of the gastrointestinal tract that mainly affect young people. IBD can lead to irreversible damage of the digestive system, which results in severe disability. However, in the last decades, a significant improvement in the therapeutic possibilities took place. Many new biological agents interfering with different inflammatory pathways have been introduced in everyday clinical

practice. Small molecule drugs (SMD) represent the newest group of therapeutic molecules in IBD. One of them — tofacitinib, a Janus kinase inhibitor used in the therapy of rheumatoid arthritis, has also been registered to treat ulcerative colitis in 2018. In the current paper, we discuss the mechanisms of action and the guidelines for the therapy with tofacitinib in IBD.

**Forum Reumatol. 2021, tom 7, nr 1: 13–18**

**Key words: inflammatory bowel disease; Janus kinase inhibitors; small molecule drugs; tofacitinib, ulcerative colitis**

1. Burisch J, Jess T, Egeberg A. Incidence of Immune-Mediated Inflammatory Diseases Among Patients With Inflammatory Bowel Diseases in Denmark. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019; 17(13): 2704–2712.e3, doi: [10.1016/j.cgh.2019.03.040](https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.03.040), indexed in Pubmed: [30936024](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30936024/).
2. Sabino J, Verstockt B, Vermeire S, et al. New biologics and small molecules in inflammatory bowel disease: an update. *Therap Adv Gastroenterol*. 2019; 12: 1756284819853208, doi: [10.1177/1756284819853208](https://doi.org/10.1177/1756284819853208), indexed in Pubmed: [31205488](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31205488/).
3. Olivera P, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Next generation of small molecules in inflammatory bowel disease. *Gut*. 2017; 66(2): 199–209, doi: [10.1136/gutjnl-2016-312912](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-312912), indexed in Pubmed: [27856614](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27856614/).
4. Ma C, Battat R, Jairath V, et al. Advances in Therapeutic Drug Monitoring for Small-Molecule and Biologic Therapies in Inflammatory Bowel Disease. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2019; 17(1): 127–145, doi: [10.1007/s11938-019-00222-9](https://doi.org/10.1007/s11938-019-00222-9), indexed in Pubmed: [30680599](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30680599/).
5. White JR, Phillips F, Monaghan T, et al. Review article: novel oral-targeted therapies in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018; 47(12): 1610–1622, doi: [10.1111/apt.14669](https://doi.org/10.1111/apt.14669), indexed in Pubmed: [29672874](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29672874/).
6. Olivera P, Danese S, Jay N, et al. Big data in IBD: a look into the future. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2019; 16(5): 312–321, doi: [10.1038/s41575-019-0102-5](https://doi.org/10.1038/s41575-019-0102-5).