Janus Kinase Inhibitor for Treatment of Axial Spondyloarthritis and Psoriatic Arthritis

Kittiya Na-Nan[1], Nuntana Kasitanon[1], Worawit Louthrenoo[1]

[1]Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Chiang Mai University, Chiang Mai, Thailand.

บทคัดย่อ

Spondyloarthritis (SpA) เป็นกลุ่มโรคที่มีการอักเสบเรื้อรัง มีอาการแสดงทั้งอาการทางข้อและอาการนอกข้อ โรคกระดูกสันหลังอักเสบชนิดแกนเด่น (axial spondyloarthritis หรือ axSpA) และโรคข้ออักเสบสะเก็ดเงิน (psoriasis arthritis, PSA) เป็นโรคที่พบได้บ่อยในกลุ่มโรค SpA ในปัจจุบันมีทีมแพทย์ผู้เชี่ยวชาญแนะนำแนวทางการรักษาด้วยยา ประกอบด้วยยาต้านการอักเสบชนิดที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (NSAIDs) ยาต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคดั้งเดิม (conventional DMARDs) ยาชีววัตถุ (biological DMARDs) รวมทั้งมีการศึกษายาใหม่ในกลุ่ม Janus kinase inhibitor (JAKi) ซึ่งเป็นยาที่ออกฤทธิ์พุ่งเป้ามาใช้ในการรักษาโรคกลุ่มนี้ โดยมีจุดมุ่งหมายให้การรักษามีประสิทธิภาพและปลอดภัยมากขึ้น อย่างไรก็ตามการศึกษายา JAKi ในการรักษาผู้ป่วยโรค axSpA และโรค PSA ยังมีไม่มากและเป็นการศึกษาระยะสั้น จำเป็นต้องมีการติดตามประสิทธิภาพของยาด้านการรักษาโรครวมถึงความปลอดภัยในระยะยาวต่อไป ควรพิจารณาเลือกใช้ยา JAKi ด้วยความระมัดระวังและให้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละราย

Keywords: axial spondyloarthritis, axSpA, psoriasis arthritis, PsA, Janus kinase inhibitor, JAKi

To cite: Na-Nan K, Kasitanon N, Louthrenoo W.

Thai J Rheum. 2024;3:17-47. Available from: https://he04.tci-thaijo.org/index.php/tjr

Spondyloarthritis (SpA) เป็นกลุ่มโรคที่มีการอักเสบเรื้อรังประกอบด้วย โรคข้อและกระดูกสันหลังอักเสบติดยึด (AS) โรคข้ออักเสบที่สัมพันธ์กับภาวะอื่น ๆ เช่น โรคข้ออักเสบสะเก็ดเงิน (psoriasis arthritis; PsA) โรคข้ออักเสบรีแอ็คตีฟ (reactive arthritis) โรคข้ออักเสบที่สัมพันธ์กับโรคลำไส้อักเสบ (inflammatory bowel disease) และกระดูกสันหลังอักเสบที่ไม่สามารถจัดกลุ่มได้ (undifferentiated spondyloarthritis) เป็นต้น[1-3]

สาเหตุและกลไกการเกิดกลุ่มโรค SpA นั้นถึงแม้จะยังไม่ทราบสาเหตุที่ชัดเจน แต่มีหลักฐานสนับสนุนว่าอาการและอาการแสดงที่เกิดขึ้นเป็นผลจากการตอบสนองของภูมิคุ้มกันร่างกายแต่กำเนิด (innate immunity) และภูมิคุ้มกันจำเพาะ (adaptive immunity) โดยมีปัจจัยทางพันธุกรรมและปัจจัยทางสิ่งแวดล้อมเป็นตัวกระตุ้น[3-5]

ในปัจจุบันแนวทางการรักษาโดยการใช้ยาในกลุ่มโรค axSpA และ PsA ประกอบด้วย ยาต้านการอักเสบชนิดที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (NSAIDs) ยาต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคดั้งเดิม (conventional DMARDs) ยาชีววัตถุ (biologic DMARDs) ได้แก่ กลุ่มยา Tumor necrotic factor inhibitor (TNFi), ยา Interleukine-17 inhibitor (IL17i) และยา Interleukin-12/23 inhibitor (IL12/23i)[6-8] ซึ่งผลตอบสนองต่อยากลุ่มชีววัตถุแต่ละชนิดยังมีความแตกต่างกัน อีกทั้งมีเพียงรูปแบบยาฉีดจึงเป็นข้อจำกัดสำหรับการใช้ยา มีการศึกษายาใหม่ในกลุ่ม Janus kinase inhibitor (JAKi) ซึ่งเป็นยาที่ออกฤทธิ์พุ่งเป้าและอยู่ในรูปแบบยารับประทานมาใช้ในการรักษาโรคกลุ่มนี้ โดยมีจุดมุ่งหมายเพื่อให้การรักษามีประสิทธิภาพและปลอดภัยมากขึ้น

ในบทความฉบับนี้จะกล่าวถึงข้อมูลการศึกษายากลุ่ม JAKi ในการรักษาโรค axSpA และโรค PsA ในแง่กลไกการออกฤทธิ์ ประสิทธิภาพรวมถึงความปลอดภัยจากการใช้ยา เพื่อแพทย์สามารถใช้เป็นแนวทางประกอบการพิจารณาเลือกใช้ยากลุ่มนี้อย่างมีประสิทธิภาพและเหมาะสมต่อไป

สาเหตุของโรค

ปัจจุบันยังไม่ทราบสาเหตุของโรค SpA แน่ชัด แต่มีความสัมพันธ์กับปัจจัยทางพันธุกรรมและสภาพแวดล้อม โดยปัจจัยทางพันธุกรรมที่สำคัญคือ Major histocompatibility complex (MHC) class I allele HLA-B27 ในผู้ป่วยโรค AS ตรวจพบสารพันธุกรรม HLA-B27 สูงถึงร้อยละ 90-95 และโรคอื่น ๆ ในกลุ่ม SpA ตรวจพบประมาณร้อยละ 50-75[9-11] ส่วนปัจจัยอื่น ๆ เช่น การติดเชื้อ การเปลี่ยนแปลงของเชื้อ

จุลชีพในทางเดินอาหาร ฮอร์โมนเพศ ภาวะพร่องวิตามินดี สามารถกระตุ้นให้เกิดการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันและนำไปสู่การเกิดโรค[12, 13]

กลไกการเกิดโรค

1. **สารพันธุกรรม** HLA-B27

มีทฤษฎีที่ถูกนำมาอธิบายความสัมพันธ์ของสารพันธุกรรมกับกลไกการเกิดโรคกลุ่ม SpA เช่น

1.1 ความผิดปกติของโครงสร้างโมเลกุล HLA-B27 โดยเป็นผลจากกระบวนการเรียงตัวที่ผิดปกติ (unfolding) หรือขาดการเรียงตัวของโมเลกุล HLA-B27 บนผิวเซลล์ (misfolding) ทำให้เกิดภาวะการสร้างโปรตีนชนิด unfolded protein response (UPR) และไซโตไคน์ที่ทำให้เกิดการอักเสบ[1, 14, 15]

1.2 คุณสมบัติกระตุ้นให้เกิดข้ออักเสบ (arthritogenic peptides) โดย HLA-B27 ทำหน้าที่เป็นโมเลกุลที่นำเสนอเปปไตด์ตนเอง (self-peptides) ที่มีโครงสร้างคล้ายกับเปปไตด์ของเชื้อโรค ให้แก่เซลล์เม็ดเลือดขาวชนิด CD8+T cell กระตุ้นให้เกิดกระบวนการอักเสบ[15-17]

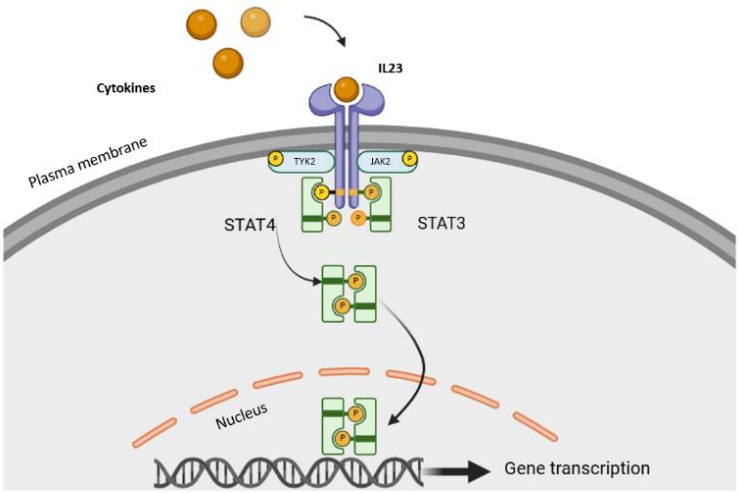
2. **เอนไซม์** Endoplasmic Reticulum Aminopeptidase-1 **และ** 2 (ERAP-1, ERAP-2)

เมื่อเอนไซม์ ERAP-1 และ ERAP-2 ซึ่งมีหน้าที่ตัดโมเลกุลของโปรตีนภายใน endoplasmic reticulum ก่อนจะถูกนำเสนอผ่านตัวนำเสนอชนิด MHC-I[1, 4, 14] เกิดความผิดปกติ ส่งผลทำให้เกิดกระบวนการนำเสนอโมเลกุลโปรตีนที่ผิวเซลล์ผิดปกติไป กระตุ้นให้เกิดการอักเสบผ่านเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิด T cell

3. Interleukin-23 (IL-23) **และ** interleukin-17 (IL-17) ในผู้ป่วย SpA พบว่ามีการหลั่ง IL-17 และ IL-23 มากในตำแหน่งที่เกิดการอักเสบ[18] สารพันธุกรรม HLA-B27 มีความสัมพันธ์กับกระบวนการทำงานของ IL-23/IL-17 axis ผ่านกระบวนการ HLA-B27 misfolding ที่สร้าง unfolded protein response(UPR) และ IL-23 เพิ่มขึ้น และการสร้าง nonconventional HLA-B27 heavy chain homodimers บนผิวเซลล์จะกระตุ้นให้เซลล์ชนิด KIR3DL2-expressing NK และ T cells สร้าง IL-17 และ IL-23 มากขึ้นก่อให้เกิดการอักเสบและการงอกของกระดูกมากขึ้น[19] นอกจากนั้น T-cell ยังถูกกระตุ้นให้หลั่ง IL-17 และ IL-22 ผ่านการส่งสัญญาณภายในเซลล์ที่เรียกว่า JAK/STAT pathway

การส่งสัญญาณผ่าน JAK/STAT pathway

การเกิดโรคในกลุ่ม SpA ต้องอาศัยกลไกการทำงานของ IL-17/23 axis และ JAK-STAT pathway ซึ่งใน JAK family ประกอบไปด้วย JAK1, JAK2, JAK3 และ Tyrosine kinase 2 (TYK2) เมื่อมีไซโตไคน์จำเพาะมาจับกับตัวรับบนผิวเซลล์ จะเกิดการเปลี่ยนแปลงภายในโมเลกุล JAK ที่เกาะกับตัวรับไซโตไคน์ กระตุ้นกระบวนการ phosphorylation ของโมเลกุล STATs ซึ่งใน STAT family จะประกอบไปด้วย STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5a, STAT5b และ STAT6 หลังจากโมเลกุล STATs ถูกกระตุ้นจะส่งสัญญาณต่อไปยังตัวรับสัญญาณที่นิวเคลียสและทำให้เกิดกระบวนการถอดรหัสสารพันธุกรรมเพื่อตอบสนองต่อการกระตุ้น[20-22] ดังแสดงใน**รูปที่** 1

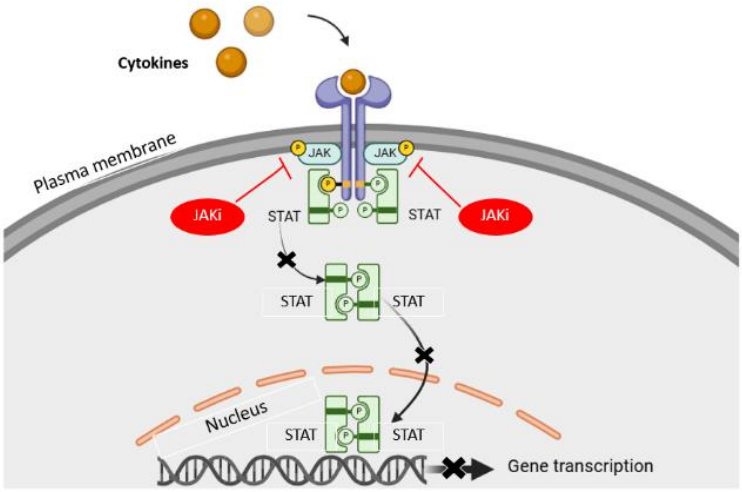


รูปที่ 1 แสดง การส่งสัญญาณผ่าน JAK/STAT pathway (ดัดแปลงมาจาก H. Ariane และคณะ[23])

การจับระหว่างไซโตไคน์กับตัวรับแต่ละชนิดจะมีความจำเพาะ เกิดการส่งสัญญาณผ่านโมเลกุล JAK และ STAT ที่แตกต่างกัน ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของเซลล์ที่แตกต่างกันออกไป เช่น IL-23 จับกับตัวรับที่ประกอบด้วยโมเลกุล JAK2 และ TYK2 และกระตุ้นกระบวนการ phosphorylation ของโมเลกุล STAT3 และ STAT4 ทำให้เกิดการหลั่ง IL17, IL21 และ IL22 ซึ่งความจำเพาะนี้ทำให้ยาในกลุ่ม JAKi แต่ละชนิดมีการออกฤทธิ์ที่แตกต่างกัน

ยากลุ่ม Janus kinase inhibitor (JAKi)

ยากลุ่ม JAKi เป็นยาที่มีประสิทธิภาพในการการรักษาโรคทางรูมาติซั่มที่มีการอักเสบเรื้อรัง เนื่องจากคุณสมบัติในการยับยั้งไซโตไคน์หลายชนิด ซึ่งในแต่ละกลุ่มโรคของ SpA จะมีการตอบสนองต่อการกระตุ้นโดยไซโตไคน์ที่แตกต่างกัน โดยยา JAKi จะไปยับยั้งการส่งสัญญาณภายในเซลล์ผ่านกระบวนการ JAK/STAT pathway ป้องกันโมเลกุลของ JAK ไม่ให้เกิดกระบวนการ phosphorylation ซึ่งเป็นกลไกสำคัญของการเกิดโรค axSpA และ PsA ดังแสดงใน**รูปที่** 2



รูปที่ 2 แสดงตำแหน่งการออกฤทธิ์ของยากลุ่ม JAKi ในการยับยั้งการส่งสัญญาณผ่าน JAK/STAT pathway (ดัดแปลงมาจาก H. Ariane และคณะ[23])

ปัจจุบันมีการศึกษายากลุ่ม JAKi ในการรักษาโรค axSpA และโรค PsA ได้แก่ยา Baricitinib, Filgotinib, Peficitinib, Tofacitinib, Upadacitinib และยังมียาอีกหลายชนิดที่กำลังอยู่ระหว่างการศึกษา โดยยาแต่ละชนิดจะมีความจำเพาะในการออกฤทธิ์ดังแสดงใน**ตารางที่** 1

ตารางที่ 1 แสดงตำแหน่งการยับยั้งโมเลกุล JAK ของยาในกลุ่ม JAKi แต่ละชนิด

ยาในกลุ่ม JAKi	ตำแหน่งการยับยั้ง
Baricitinib	JAK1/JAK2
Filgotinib	JAK1
Peficitinib	Pan-JAK
Tofacitinib	JAK1/JAK3
Upadacitinib	JAK1

แนวทางการรักษาโรค axSpA และโรค PsA ในปัจจุบัน

ในบทความนี้จะกล่าวถึงเฉพาะการรักษาโดยการใช้ยาชีววัตถุ และยา JAKi ในผู้ป่วยโรค axSpA และโรค PsA เท่านั้น ซึ่งในปัจจุบันแนวทางการรักษาที่เป็นที่ยอมรับได้แก่

1. การรักษาโรค axSpA สมาคม Assessment of SpondyloArthritis international Society-European League Against Rheumatism (ASAS-EULAR) ในค.ศ. 2022[24] และสมาคม American College of Rheumatology (ACR)/ Spondylitis Association of America (ASS)/ Spondyloarthritis Research and Treatment Network (SPARTAN) ในปีค.ศ. 2020[8] ได้แนะนำยาที่ใช้ในการรักษาดังแสดงใน**ตารางที่** 3

1. การรักษาโรค PsA มีแนวทางการรักษาโรคโดยสมาคม American college of Rheumatology/National Psoriasis Foundation (ACR/NPF) ปี คศ. 2018[25] สมาคม European League Against Rheumatism (EULAR) ปี คศ. 2023[26] และโดยสมาคม The Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA) ปี คศ. 2021[27] ซึ่งแนวทางของสมาคม GRAPPA ได้แบ่งการรักษาตามอาการแสดงแต่ละรูปแบบของโรค PsA ดังนั้นเพื่อง่ายต่อความเข้าใจจึงสรุปประเด็นการรักษาโดยแบ่งตามชนิดยาได้ดังแสดงใน**ตารางที่** 4

ตารางที่ 2 แสดงคำแนะนำการใช้ยาแต่ละชนิดในการรักษาโรค axSpA โดยสมาคม ASAS-EULAR[24] และสมาคม ACR/ASS/SPARTAN[8]

คำแนะนำ	ASAS-EULAR (axSpA)	ACR/ASS/SPARTAN	
		r-axSpA	nr-axSpA
	ระดับความน่าเชื่อถือ*, ระดับคำแนะนำ†	**ระดับความน่าเชื่อถือ**	**ระดับความน่าเชื่อถือ**
ยาชีววัตถุ; (กรณีได้รับการรักษาด้วยยา csDMARDs แล้วไม่ตอบสนอง)			
- ยา TNFi	พิจารณาใช้ (1a, A)	แนะนำ (สูง)	แนะนำ (ต่ำมาก)
- ยา IL 17i	พิจารณาใช้ (1b, A)	แนะนำ (สูง)	แนะนำ (ต่ำมาก)
ยา JAKi (แม้ว่าจะได้รับการรักษาด้วยยา csDMARDs แล้วไม่ตอบสนอง)	พิจารณาใช้ (1a, A)	พิจารณาใช้ (ต่ำถึงปานกลาง)	พิจารณาใช้ (ต่ำมาก)
การเปลี่ยนยาหากไม่ตอบสนองต่อยา TNFi ตัวแรก	พิจารณาใช้ (2a, B)	พิจารณาใช้ (ต่ำมาก), ในกรณีอาการกำเริบหลังได้รับยา TNFi ตัวแรกนาน 6 เดือน	พิจารณาใช้ (ต่ำมาก), ในกรณีอาการกำเริบหลังได้รับยา TNFi ตัวแรกนาน 6 เดือน
- เปลี่ยนชนิดยาในกลุ่ม TNFi			
- สลับเป็นยากลุ่ม IL 17i	พิจารณาใช้ (1b, A)	พิจารณาใช้ (ต่ำมาก)	พิจารณาใช้ (ต่ำมาก)
- สลับเป็นยากลุ่ม JAKi	พิจารณาใช้ (5, D)	-	-

*อ้างอิงตาม Oxford Centre for Evidence Based Medicine

†ระดับคำแนะนำ A = ประกอบด้วยงานวิจัยระดับ 1, B = ประกอบด้วยงานวิจัยระดับ 2 หรือ 3, C = ประกอบด้วยงานวิจัยระดับ 4, D = ประกอบด้วยงานวิจัยระดับ 5 หรือยังไม่มีข้อสรุปชัดเจน

ตารางที่ 3 เปรียบเทียบคำแนะนำการรักษาโรค PsA โดยการใช้ยาของสมาคม EULAR[26] และสมาคม ACR/NCF[25]

คำแนะนำ	EULAR	ACR/NCF
	ระดับความน่าเชื่อถือ*, ระดับคำแนะนำ†	**ระดับความน่าเชื่อถือ**
ยาชีววัตถุ	พิจารณาใช้ (1a, A) กรณีไม่ตอบสนองต่อยา csDMARDs อย่างน้อย 1 ชนิด พิจารณาใช้ (1b, B); กรณีมีข้อและกระดูกสันหลังอักเสบที่ไม่ตอบสนองต่อยา NSAIDs	พิจารณาใช้ (ต่ำถึงปานกลาง); กรณีไม่เคยได้ยา csDMARDs หรือกรณีไม่ตอบสนองต่อยา csDMARDs
ยา JAKi	พิจารณาใช้ (1b, B) ด้วยความระมัดระวัง‡ กรณีไม่ตอบสนองต่อยาชีววัตถุอย่างน้อย 1 ชนิด พิจารณาใช้ (4, D); กรณีมีข้อห้ามใช้ยาชีววัตถุ พิจารณาใช้ (1b, B); กรณีมีข้อและกระดูกสันหลังอักเสบที่ไม่ตอบสนองต่อยา NSAIDs	-
การเปลี่ยนยาหากไม่ตอบสนองต่อยาชีววัตถุ		
- เปลี่ยนชนิดยาในกลุ่มยาชีววัตถุ	พิจารณาใช้ (1b, C)	พิจารณาใช้ (ต่ำ)
- สลับใช้ยา JAKi	พิจารณาใช้ (1b, C)	พิจารณาใช้ (ต่ำ); กรณีประสงค์ยากินหรือมีภาวะ IBD

*อ้างอิงตาม Oxford Centre for Evidence Based Medicine

†ระดับคำแนะนำ A = ประกอบด้วยงานวิจัยระดับ 1, B = ประกอบด้วยงานวิจัยระดับ 2 หรือ 3, C = ประกอบด้วยงานวิจัยระดับ 4, D = ประกอบด้วยงานวิจัยระดับ 5 หรือยังไม่มีข้อสรุปชัดเจน

‡ สำหรับยา JAKi ระมัดระวังการใช้ในผู้ป่วยที่มีอายุ ≥ 65 ปี, เคยหรือยังสูบบุหรี่, ผู้ป่วยหรือผู้ที่มีปัจจัยเสี่ยงของกลุ่มโรคหัวใจและหลอดเลือด, มีปัจจัยเสี่ยงโรคมะเร็ง, มีปัจจัยเสี่ยงของภาวะหลอดเลือดดำอุดตัน

บทบาทยา JAKi ในการรักษาโรค axSpA และโรค PsA

ในบทความนี้จะกล่าวเพียงยา JAKi ที่มีการศึกษาถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการรักษาโรค axSpA และ PsA แล้วเท่านั้น

1. Tofactinib

1.1 กลไกการออกฤทธิ์

ยายับยั้ง JAK1 และ JAK3 เป็นหลัก และสามารถยับยั้ง JAK2 และ TYK2 ได้เพียงเล็กน้อย

1.2 เภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์

รูปแบบยารับประทาน การดูดซึมประมาณ 0.5-1 ชั่วโมง ค่าครึ่งชีวิตประมาณ 3 ชั่วโมง ยาจะถูกกำจัดออกทางไตร้อยละ 30 และตับร้อยละ 70 และยาจะหมดจากกระแสเลือด 14 วันหลังหยุดยา[28, 29]

1.3 ข้อบ่งชี้

ยาได้รับการขึ้นทะเบียนในปีค.ศ. 2012 ให้ใช้ในการรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์[30] ต่อมาได้รับการขึ้นทะเบียนจากองค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา (FDA) และองค์การยาแห่งสภาพยุโรป (EMA)[31, 32] ให้ใช้รักษาโรค AS และโรค PsA และได้รับการขึ้นทะเบียนรักษาโรค ulcerative colitis และโรค juvenile idiopathic arthritis ในอเมริกา

1.4 ขนาดยาที่ใช้ในการรักษา

5 มก. วันละ 2 เวลา หรือ 11 มก. (ชนิดออกฤทธิ์ยาว) วันละ 1 ครั้ง พิจารณาปรับลดขนาดยาตามค่าการทำงานของไตและตับ[32]

1.5 บทบาทของยา tofacitinib ในการรักษาโรค axSpA และโรค PsA

1.5.1 การศึกษายา tofacitinib ในโรค axSpA

การศึกษา NCT01786668 (ระยะ 2)[33] เพื่อศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา tofacitinib แต่ละขนาด โดยเปรียบเทียบยาขนาด 2, 5, 10 มก. วันละ 2 เวลา กับยาหลอกในผู้ป่วยโรค AS ที่มีอาการกำเริบ ไม่ตอบสนองต่อยา NSAIDs 2 ชนิดขึ้นไปและยังไม่เคยได้รับยาชีววัตถุมาก่อน จำนวนทั้งหมด 207 ราย พบว่าที่ 12 สัปดาห์ มีอัตราการตอบสนองต่อการรักษาประเมินด้วยเกณฑ์การตอบสนองที่ดีขึ้นอย่างน้อยร้อยละ 20 (ASAS20) ในกลุ่มที่ได้ยา tofacitinib ขนาด 2 มก.วันละ 2 เวลา และ 10 มก. วันละ 2 เวลา ดีกว่ายาหลอกแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 51.9 เทียบกับ 41.2 และ 55.8 เทียบกับ 41.2 ตามลำดับ) ส่วนยา tofacitinib ขนาด 5 มก.วันละ 2 เวลา มีอัตราการตอบสนองการรักษาดีกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 80.8 เทียบกับ 41.2; P<0.001) นอกจากนี้มีการศึกษา

NCT3502616 (phase 3)[34] ศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา tofacitinib ในผู้ป่วยโรค AS ที่กำเริบและไม่ตอบสนองต่อยา NSAIDs 2 ชนิดขึ้นไป อาจจะเคยได้หรือไม่ได้รับยาชีววัตถุมาก่อน ผู้ป่วยจะถูกแบ่งเป็น 2 กลุ่มคือ กลุ่มที่ได้รับยา tofacitinib 5 มก. วันละ 2 เวลา และกลุ่มที่ได้ยาหลอก พบว่ากลุ่มที่ได้ยา tofacitinib 5 มก. วันละ 2 เวลา มีอัตราการตอบสนองการรักษาประเมินด้วย ASAS20 ที่ 16 สัปดาห์ ดีกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 56.4 เทียบกับ 29.4; P<0.0001) และวัดคุณภาพชีวิตโดยประเมินจากการเปลี่ยนแปลงคะแนน Ankylosing Spongylitis Quality of life (ΔASQoL) ในกลุ่มที่ได้ยา tofacitinib ดีกว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (-4.03 เทียบกับ -2.01; P<0.0001) ดังแสดงใน**ตารางที่ 4**

1.5.2 การศึกษายา tofacitinib ในโรค PsA

การศึกษา OPAL Broaden trial (phase 3)[35] ศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา tofacitinib เทียบกับยาหลอกและยา adalimumab ในผู้ป่วยโรค PsA ที่มีอาการกำเริบ ไม่ตอบสนองต่อยา csDMARDs อย่างน้อย 1 ชนิดและไม่เคยได้รับยาชีววัตถุมาก่อน ผู้ป่วยจะถูกแบ่งออกเป็น 5 กลุ่ม ได้แก่ 1. กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา tofacitinib 5 มก. วันละ 2 เวลา 2. กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา tofacitinib 10 มก. วันละ 2 เวลา 3. กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา adalimumab 40 มก. ฉีดใต้ผิวหนังทุก 2 สัปดาห์ 4. กลุ่มที่ได้ยาหลอก 3 เดือนแล้วเปลี่ยนเป็นยา tofacitinib 5 มก. วันละ 2 เวลา และ 5. กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยาหลอก 3 เดือนแล้วเปลี่ยนเป็นยา tofacitinib 10 มก. วันละ 2 เวลา ผลการศึกษาพบว่าหลังได้รับการรักษาเป็นระยะเวลา 3 เดือน กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยา tofacitinib 5 มก. และ 10 มก. มีอัตราการตอบสนองการรักษาประเมินด้วยเกณฑ์การตอบสนองที่ดีขึ้นอย่างน้อยร้อยละ 20 (ACR20) ดีกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 50 เทียบกับ 33; P=0.01 และร้อยละ 61 เทียบกับ 33; P<0.01 ตามลำดับ) และใกล้เคียงกับยา adalimumab ที่มีอัตราการตอบสนองต่อการรักษาร้อยละ 52

นอกจากนี้การศึกษา OPAL Beyond (ระยะ 3)[36] เปรียบเทียบประสิทธิภาพของยา tofacitinib กับยาหลอกในผู้ป่วยโรค PsA ที่ไม่ตอบสนองต่อการใช้ยา TNFi โดยแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 4 กลุ่มได้แก่ 1. กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยา tofacitinib 5 มก. วันละ 2 เวลา 2. กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยา tofacitinib 10 มก. วันละ 2 เวลา 3. กลุ่มที่ได้รับยาหลอก 3 เดือนแล้วเปลี่ยนเป็นยา tofacitinib 5 มก. วันละ 2 เวลา และ 4. กลุ่มที่ได้รับยาหลอก 3 เดือนแล้วเปลี่ยนเป็นยา tofacitinib 10 มก. วันละ 2 เวลา พบว่าที่ระยะเวลา 3 เดือน กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยา tofacitinib 5 มก. และ 10 มก. วันละ 2 เวลา มีอัตราการตอบสนอง

ต่อการรักษาประเมินด้วย ACR20 ดีกว่ากลุ่มยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 50 เทียบกับ 24; P<0.001 และร้อยละ 47 เทียบกับ 24; P<0.001 ตามลำดับ)

สำหรับการศึกษาเชิงคุณภาพชีวิตของยา ในการศึกษา OPAL broaden พบว่าค่าเฉลี่ยการเปลี่ยนแปลงของคะแนน Health Assessment Questionnaire–Disability Index (HAQ-DI) score ที่ระยะเวลา 3 เดือน ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยา tofacitinib ทั้ง 2 กลุ่ม ลดลงมากกว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (-0.35 เทียบกับ -0.18; P=0.006 ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยา tofacitinib 5 มก. วันละ 2 เวลา และ -0.4 เทียบกับ -0.18; P<0.001 ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยา tofacitinib 10 มก. วันละ 2 เวลา) และกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยา tofacitinib ทั้ง 2 กลุ่มมีคุณภาพชีวิตดีขึ้นใกล้เคียงกับกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยา adalimumab ซึ่งมีการเฉลี่ยการเปลี่ยนแปลงคะแนน HAQ-DI -0.38 เช่นเดียวกับการศึกษา OPAL beyond พบว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยา tofacitinib ทั้ง 2 กลุ่มมีค่าเฉลี่ยการเปลี่ยนแปลงคะแนน HAQ-DI ดีกว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (-0.39 เทียบกับ -0.14; P<0.001 ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยา tofacitinib 5 มก. วันละ 2 เวลา และ -0.35 เทียบกับ -0.14; P<0.001 ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยา tofacitinib 10 มก. วันละ 2 เวลา ตามลำดับ) ดังแสดงใน **ตารางที่** 5

2. Upadacitinib

2.1 กลไกการออกฤทธิ์

ยามีความจำเพาะในการยับยั้ง JAK1 เป็นหลัก แต่ยังสามารถยับยั้ง JAK2, JAK3, and TYK2 ได้

2.2 เภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์

รูปแบบยารับประทาน มีค่าครึ่งชีวิต 9-14 ชั่วโมง จึงสามารถรับประทานวันละครั้งได้ [37, 38]

2.3 ข้อบ่งชี้

ยาได้รับการขึ้นทะเบียนจากองค์กร FDA ในการรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ ในปีค.ศ. 2019 ต่อมาในปีค.ศ. 2021 ได้รับการขึ้นทะเบียนใช้ในการรักษาโรค PsA และขึ้นทะเบียนให้ใช้รักษาโรค ulcerative colitis โรค AS และโรค nr-axSpA ในปีค.ศ. 2022

2.4 ขนาดยาที่ใช้ในการรักษา

15 มก. วันละ 1 ครั้ง ไม่ปรับขนาดยาตามการทำงานของไตและไม่แนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยที่การทำงานของตับ Child-Pugh C[37-39]

2.5 บทบาทของยา upadacitinib ในการรักษาโรค axSpA และโรค PsA

2.5.1 การศึกษายา upadacitinib ในโรค axSpA

การศึกษา SELECT AXIS1 (phase 2/3)[40] เปรียบเทียบประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา upadacitinib 15 มก. วันละ 2 เวลา ในการรักษาผู้ป่วยโรค axSpA ที่ไม่ตอบสนองต่อยา NSAIDs ตั้งแต่ 2 ชนิดขึ้นไปและไม่เคยได้รับการรักษาด้วยยาชีววัตถุ พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา upadacitinib 15 มก. วันละ 2 เวลา มีการตอบสนองต่อการรักษาประเมินด้วยเกณฑ์การตอบสนองที่ดีขึ้นอย่างน้อยร้อยละ 40 (ASAS40) ที่ 14 สัปดาห์หลังได้รับยาดีกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 52 เทียบกับ 26; P=0.0003) และในด้านคุณภาพชีวิตพบว่ามีค่าเฉลี่ยการเปลี่ยนแปลงคะแนน ASQoL ที่ลดลงมากกว่าในกลุ่มที่ได้รับยา upadacitinib เมื่อเทียบกันยาหลอก แต่ไม่มีผลสำคัญทางสถิติ

2.5.2 การศึกษายา upadacitinib ในโรค PsA

การศึกษา SELEC-PSA1 (phase 3)[41] เปรียบเทียบประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา upadacitinib ในผู้ป่วยโรค PsA ที่มีอาการกำเริบและไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา csDMARDs โดยแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 4 กลุ่มได้แก่ 1. กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยา upadacitinib 15 มก./วัน 2. กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยา upadacitinib 30 มก./วัน 3. กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยา adalimumab 40 มก. ฉีดใต้ผิวหนังทุก 2 สัปดาห์ และ 4. กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยาหลอก พบว่าที่ 12 สัปดาห์ กลุ่มที่ได้ยา upadacitinib ทั้ง 2 กลุ่มมีการตอบสนองต่อการรักษาประเมินด้วย ACR20 ดีกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 70.6 เทียบกับ 36.2; P<0.001 ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยา upadacitinib 15 มก./วัน และร้อยละ 78.5 เทียบกับ 36.2; P<0.001 ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยา upadacitinib 30 มก./วัน ตามลำดับ) ส่วนกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยา adalimumab มีการตอบสนองการรักษาร้อยละ 65 และเมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยา upadacitinib และยา adalimumab พบว่าการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา upadacitinib ทั้ง 2 กลุ่ม ไม่ด้อยกว่ายา adalimumab และพบว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยา upadacitinib 30 มก./วัน มีการตอบสนองดีกว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยา adalimumab อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ค่าความแตกต่างการตอบสนอง 13.5; 95% CI, 7.5- 19.4; P<0.001) เมื่อเปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยคะแนน HAQ-DI ที่ 12 สัปดาห์ พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา upadacitinib ทั้ง 2 ขนาด มีการลดลงของคะแนน HAQ-DI มากกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (-0.28; P<0.001 ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา upadacitinib 15 มก./วัน และ -0.34; P<0.001 ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา upadacitinib 30 มก./วัน) และมีการลดลงของค่าเฉลี่ยคะแนน HAQ-DI ที่ 12 สัปดาห์ของกลุ่มผู้ป่วยที่ได้ยา upadacitinib ทั้ง 2 ขนาด มากกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้ยา adalimumab แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

ส่วนในการศึกษา SELEC-PSA 2 (phase 3)[42] ศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการรักษาด้วยยา upadacitinib ในผู้ป่วย PsA ที่มีอาการกำเริบและไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาชีววัตถุอย่างน้อย 1 ชนิด ผู้ป่วยจะถูกแบ่งออกเป็น 3 กลุ่ม ได้แก่ 1. กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยา upadacitinib 15 มก./วัน 2. กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยา upadacitinib 30 มก./วัน และ 3. กลุ่มที่ได้รับยาหลอก พบว่าการตอบสนองที่ระยะเวลา 3 เดือนประเมินด้วย ACR20 ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา upadacitinib ขนาด 15 มก./วัน และ 30 มก./วัน มีการตอบสนองต่อการรักษาดีกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 56.9 เทียบกับ 24.1; P<0.001 และร้อยละ 63.8 เทียบกับ 24.1; P<0.001 ตามลำดับ) ดังแสดงใน**ตารางที่** 5

ตารางที่ 4 แสดงการศึกษายา JAKi ในผู้ป่วยโรค axSpA และโรค PsA

การศึกษา	กลุ่มเปรียบเทียบ	ผลการศึกษา (ประสิทธิภาพ)	ผลข้างเคียง
D Van der Heijde และคณะ[33] AS-bDMARD-naïve (NCT01786668, 2017) Phase 2 ระยะเวลา 16 สัปดาห์ จำนวนผู้ป่วย 207ราย	2 มก. tofacitinib; BID 5 มก. tofacitinib; BID 10 มก.tofacitinib; BID ยาหลอก	<u>% ASAS20 ที่ 3 เดือน</u> 2 มก. tofacitinib; BID = 51.9% 5 มก. tofacitinib; BID = 80.8% 10 มก. tofacitinib; BID = 5.8% ยาหลอก = 41.2%	<u>% ผลข้างเคียงทั้งหมด</u> 2 มก. tofacitinib; BID = 44.2 % 5 มก. tofacitinib; BID = 53.8 % 10 มก. tofacitinib; BID = 51.9 % ยาหลอก = 43.1 % <u>ผลข้างเคียงที่พบบ่อย</u> คือ หวัด (13 ราย) การติดเชื้อทางเดินหายใจส่วนต้น (8 ราย) ติดเชื้อไวรัสงูสวัด (2 ราย) ความดันโลหิตสูง (1 ราย)
A. Deodhar และคณะ[34] AS with/without bDMARD (NCT03502616, 2021) Phase 3 ระยะเวลา 16 สัปดาห์ จำนวนผู้ป่วย 269 ราย	5 มก. tofacitinib; BID ยาหลอก	<u>% ASAS20 ที่ 16 สัปดาห์</u> 5 มก. tofacitinib; BID = 56.4% ยาหลอก = 29.4%	<u>% ผลข้างเคียงทั้งหมดที่ 16 สัปดาห์</u> 5 มก. tofacitinib; BID = 54.9% ยาหลอก = 51.5% <u>ผลข้างเคียงที่พบบ่อย</u> การติดเชื้อทางเดินหายใจส่วนต้น (14 ราย) หวัด (9 ราย) ติดเชื้อไวรัสงูสวัด (3 ราย)
P. J Mease และคณะ[35] PsA bDMARD-naïve (OPAL Broaden, 2014)	5 มก. tofacitinib; BID 10 มก. tofacitinib; BID	<u>% ACR20 ที่ 3 เดือน</u> 5 มก. tofacitinib; BID = 50%	<u>% ผลข้างเคียงทั้งหมดที่ 3 เดือน</u> 5 มก. tofacitinib; BID = 39%

Phase 3 ระยะเวลา 12 เดือน จำนวนผู้ป่วย 422 ราย	40 mg adalimumab; SC ทุก 2 สัปดาห์ ยาหลอก → 5 มก. tofacitinib; BID ยาหลอก → 10 มก. tofacitinib; BID	10 มก. tofacitinib; BID = 61% adalimumab = 52% ยาหลอก = 33% <u>การเปลี่ยนแปลงคะแนน HAQ-DI score ที่ 3 เดือน</u> 5 มก. tofacitinib; BID = -0.35 10 มก. tofacitinib; BID = -0.40 adalimumab = -0.38 ยาหลอก = -0.18	10 มก. tofacitinib; BID = 45% adalimumab = 46% ยาหลอก = 35% <u>ผลข้างเคียงที่พบบ่อย</u> คือ หวัด การติดเชื้อทางเดินหายใจส่วนต้น และอาการปวดหัว ติดเชื้อไวรัสงูสวัด (4 ราย) มะเร็งผิวหนังชนิด non melanoma (3 ราย)
D. Gladman และคณะ[36] PsA TNFi-IR (OPAL BEYOND, 2017) Phase 3 ระยะเวลา 6 เดือน จำนวนผู้ป่วย 395 ราย	5 มก. tofacitinib; BID 10 มก. tofacitinib; BID ยาหลอก → 5 มก. tofacitinib; BID ยาหลอก → 10 มก. tofacitinib; BID	<u>% ACR20 ที่ 3 เดือน</u> 5 มก. tofacitinib; BID = 50% 10 มก. tofacitinib; BID = 47% ยาหลอก = 24% <u>การเปลี่ยนแปลงคะแนน HAQ-DI score ที่ 3 เดือน</u> 5 มก. tofacitinib; BID = -0.39 10 มก. tofacitinib; BID = -0.35 ยาหลอก = -0.14	<u>% ผลข้างเคียงทั้งหมดที่ 3 เดือน</u> 5 มก. tofacitinib; BID = 55% 10 มก. tofacitinib; BID = 53% ยาหลอก = 44% <u>ผลข้างเคียงที่พบบ่อย</u> คือ หวัด การติดเชื้อทางเดินหายใจส่วนต้น ปวดหัว ติเชื้อไวรัสงูสวัด (4 ราย)

ASAS20% คือ เกณฑ์การตอบสนองที่ดีขึ้นอย่างน้อยร้อยละ 20 ประเมินโดยเกณฑ์ของ the Assessment in SpondyloArthritis International Society

ACR20% คือ เกณฑ์การตอบสนองที่ดีขึ้นอย่างน้อยร้อยละ 20 ประเมินโดยเกณฑ์ของ American College of Rheumatology

BID คือ วันละ 2 เวลา

HAQ-DI score คือ ดัชนีสุขภาพประเมินคุณภาพชีวิต

ตารางที่ 5 แสดงการศึกษาประสิทธิภาพของยา upadacitinib ในผู้ป่วย PsA และ axSpA

ผู้ศึกษา	กลุ่มเปรียบเทียบ	ผลการศึกษาประสิทธิภาพ	ผลข้างเคียง
D Van der Heijde และคณะ[39] AS bDMARD-naïve (SELECT-AXIS1, 2019) Phase 2/3 ระยะเวลา 14 สัปดาห์ จำนวนผู้ป่วย 187 ราย	15 มก. upadacitinib; BID ยาหลอก	% ASAS40 ที่ 14 สัปดาห์ 15 มก. upadacitinib = 52% ยาหลอก = 26%	% ผลข้างเคียงทั้งหมดที่ 14 สัปดาห์ 15 มก. upadacitinib; BID = 62% ยาหลอก = 55% ผลข้างเคียงที่พบบ่อย คือ การเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ creatinine phosphokinase (9% ใน upadacitinib และ 2% ในยาหลอก) ไม่พบการติดเชื้อไวรัสงูสวัด หรือภาวะหลอดเลือดดำอุดตัน
M. Iain B และคณะ[40] PsA bDMARD-naïve (SELECT-PSA1, 2021) Phase 3 ระยะเวลา 24 สัปดาห์ จำนวนผู้ป่วย 1,704 ราย	15 มก. upadacitinib; OD 30 มก. upadacitinib; OD adalimumab 40 มก. SC ทุก 2 สัปดาห์ ยาหลอก	% ACR20 ที่ 12 สัปดาห์ 15 มก. upadacitinib = 70.6% 30 มก. upadacitinib = 78.5% 40 มก. adalimumab = 65% ยาหลอก = 36.2%	% ผลข้างเคียงทั้งหมดที่ 24 สัปดาห์ 15 มก. upadacitinib = 66.9% 30 มก. upadacitinib = 72.3% 40 มก. adalimumab = 64.8% ยาหลอก = 59.6% ผลข้างเคียงที่พบบ่อย คือ การติดเชื้อทางเดินหายใจส่วนต้น ติดเชื้อไวรัสงูสวัด (0.9%, 1.2% 15 มก., 30 มก. upadacitinib และ 0.7% ยาหลอก) มะเร็ง (4 ราย) หลอดเลือดดำอุดตัน (1 ราย)

P. Mease และคณะ[41] PsA bDMARD-IR (SELECT-PSA2, 2021) Phase 3 ระยะเวลา 24 สัปดาห์ จำนวนผู้ป่วย 642 ราย	15 มก. upadacitinib; OD 30 มก. upadacitinib; OD ยาหลอก	<u>% ACR20 ที่ 12 สัปดาห์</u> 15 มก. upadacitinib = 56.9% 30 มก. upadacitinib = 63.8% ยาหลอก = 24.1%	<u>% ผลข้างเคียงทั้งหมดที่ 24สัปดาห์</u> 15 มก. upadacitinib = 64% 30 มก. upadacitinib = 78% ยาหลอก = 65.5% <u>ผลข้างเคียงที่พบบ่อย คือ</u> หวัดและการติดเชื้อทางเดินหายใจส่วนต้น ติดเชื้อไวรัสงูสวัด (11 ราย) หลอดเลือดดำอุดตัน (1 ราย) มะเร็ง (6 ราย)

ACR20% คือ เกณฑ์การตอบสนองที่ดีขึ้นอย่างน้อยร้อยละ 20 ประเมินโดยเกณฑ์ของ American College of Rheumatology ASA40% คือ เกณฑ์การตอบสนองที่ดีขึ้นอย่างน้อยร้อยละ 40 ประเมินโดยเกณฑ์ของ the Assessment in SpondyloArthritis International Society BID คือ วันละ 2 เวลา

3 Filgotinib

3.1 กลไกการออกฤทธิ์

ยามีความจำเพาะสูงในการยับยั้ง JAK1 มากกว่ายั้งยั้ง JAK2, JAK3, TYK2

3.2 เภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์

รูปแบบยารับประทาน ยามีค่าครึ่งชีวิตเฉลี่ยประมาณ 7 ชั่วโมงและ 19 ชั่วโมงสำหรับสารเมแทบอไลท์ GS-829845 ยาถูกกำจัดออกทางปัสสาวะร้อยละ 87 และทางอุจจาระร้อยละ 15

3.3 ข้อบ่งชี้

ยาได้รับการขึ้นทะเบียนให้ใช้รักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ในยุโรปและประเทศญี่ปุ่นในปี ค.ศ. 2020 และในปัจจุบันยังอยู่ในระหว่างการศึกษาประสิทธิภาพของยาในการรักษาอื่น ๆ เช่น โรค PsA, โรค AS, โรค ulcerative colitis และโรค Crohn's disease เป็นต้น[43]

3.4 ขนาด

100- 200 มก. วันละ 1 ครั้ง ปรับลดขนาดยาตามการทำงานของไตและไม่แนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับ Child Pugh C[44]

3.5 บทบาทของยา filgotinib ในการรักษาโรค axSpA และโรค PsA

3.5.1 การศึกษายา filgotinib ในโรค axSpA

การศึกษา TORTUGA (phase 2)[45] ศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา filgotinib 200 มก./วัน เทียบกับยาหลอกในผู้ป่วยโรค AS ที่อาการกำเริบและไม่ตอบสนองต่อการรักษาภายในระยะเวลา 4 สัปดาห์หรือไม่สามารถใช้ยา NSAIDs 2 ชนิดขึ้นไปและผู้ป่วยต้องไม่ได้รับยาชีววัตถุระหว่างการศึกษา พบว่าประสิทธิภาพการรักษาของยา filgotinib 200 มก./วัน ประเมินด้วยค่าการเปลี่ยนแปลงคะแนนชี้วัดการอักเสบของข้อ (ASDAS) ที่ระยะเวลา 12 สัปดาห์ดีกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (-1.47 เทียบกับ -0.57; P<0.0001) และในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยา filgotinib 200 มก./วัน มีการตอบสนองต่อการรักษาประเมินด้วย ASDAS ดีกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นกัน (ร้อยละ 66 เทียบกับ 26; P<0.001)

3.5.2 การศึกษายา filgotinib ในโรค PsA

การศึกษา EQUATOR (phase 2)[46] ซึ่งศึกษาผู้ป่วยโรค PsA ที่กำเริบและไม่ตอบสนองต่อการรักษาหรือไม่สามารถใช้ยา csDMARDs อย่างน้อย 1 ชนิด เปรียบเทียบประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา filgotinib 200 มก./วัน กับยาหลอก พบว่าที่ระยะเวลา 16 สัปดาห์ กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยา filgotinib 200 มก./วัน มีอัตราการตอบสนองต่อการรักษาประเมินด้วย ACR20 ดีกว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 80 เทียบกับ 33; P<0.0001)

ผลข้างเคียงของยา JAKi

จากการศึกษายากลุ่ม JAKi ในการรักษาโรค axSpA โรค PsA รวมถึงกลุ่มโรคอื่น ๆ เช่น โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่มีก่อนหน้านี้ จึงสามารถสรุปเป็นประเด็นด้านความปลอดภัยได้ดังนี้

1. การเพิ่มความเสี่ยงต่อการติดเชื้อ

1.1 ความเสี่ยงต่อการติดเชื้อทั่วไป

การศึกษาชนิด systematic review/ meta-analysis ศึกษาความเสี่ยงการติดเชื้อจากการใช้ยากลุ่ม JAKi ได้แก่ ยา tofacitinib ยา baricitinib และยา upadacitinib ในการรักษาผู้ป่วยโรคข้อรูมาตอยด์พบว่า อุบัติการณ์การติดเชื้อรุนแรงจากการใช้ยา tofacitinib ยา baricitinib และยา upadacitinib มีอัตราอุบัติการณ์ (Incidence rate; R) 1.97 (95%CI 1.41-2.68), 3.16 (95%CI 2.07-4.63) และ 3.02 (95%CI 0.98-7.04) ต่อ 100 คน-ปี ตามลำดับ ส่วนกลุ่มที่ได้ยาหลอกมี IR 2.5 (95%CI 1.74-3.48) และพบอัตราอุบัติการณ์ความเสี่ยง (IRR) ต่อการติดเชื้อรุนแรงจากการใช้ยา JAKi ทั้ง 3 ชนิดสูงกว่ายาหลอกแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (IRR 0.95, 95%CI 0.63-1.44)[47] และการศึกษาชนิด systematic review/ meta-

analysis ที่รวบรวม 43 การศึกษา เพื่อศึกษาอุบัติการณ์การเกิดผลข้างเคียงจากการใช้ยา JAKi ในผู้ป่วยโรคลำไส้อักเสบและกลุ่มโรคที่มีการอักเสบเรื้อรังอื่น ๆ เช่น โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ โรค AS โรคสะเก็ดเงิน พบอุบัติการณ์การติดเชื้อรุนแรงในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา JAKi และผู้ป่วยกลุ่มเปรียบเทียบ (ยาหลอกหรือยา anti-TNFi) 3.36 และ 2.01 ต่อ 100 คน-ปี และอัตราความเสี่ยงต่อการติดเชื้อรุนแรงในกลุ่มที่ได้ยา JAKi สูงกว่ากลุ่มยาหลอกแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (RR 1.03 (0.76-1.40) เทียบกับ 1 (0.71-1.41))[48] การศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยแบบ real world ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่ได้รับการรักษาด้วยยา tofacitinib และยา baricitinib โดยอาจจะได้รับหรือไม่ได้รับยา csDMARDs หรือยาสเตียรอยด์ร่วม จำนวน 242 ราย ติดตามผู้ป่วยเป็นระยะเวลา 24 สัปดาห์ พบว่าผลข้างเคียงที่สำคัญของยาทั้ง 2 ชนิดคือการติดเชื้อ โดยเกิดการติดเชื้อในผู้ป่วยที่ได้ยา tofacitinib และ balicitinib ร้อยละ 12.4 และร้อยละ 13.6 ตามลำดับ ซึ่งการติดเชื้อที่พบบ่อยได้แก่ การติดเชื้อไวรัสงูสวัด (herpes zoster) โรคปอดติดเชื้อและการติดเชื้อทางเดินหายใจส่วนต้น[49] สำหรับการศึกษาผลข้างเคียงด้านการติดเชื้อของยา tofacitinib ยา upadacitinib และยา filgotinib ในผู้ป่วยโรค axSpA และโรค PsA ซึ่งส่วนใหญ่เป็นการศึกษาระยะ 2 และระยะ 3 การติดเชื้อที่พบบ่อยคือ การติดเชื้อในทางเดินหายใจส่วนต้นและโรคหวัด เป็นต้น[33-36, 40-42, 45, 46, 50]

1.2 การติดเชื้อไวรัสงูสวัด

การศึกษา OPAL BALANCE ศึกษาความปลอดภัยระยะยาวของยา tofacitinib ในผู้ป่วยโรค PsA จำนวนผู้ป่วย 686 ราย โดยติดตามผู้ป่วย 3 ปี พบมีการติดเชื้อไวรัสงูสวัด ในผู้ป่วยที่ได้ยา tofacitinib ร้อยละ 2.9 และมีอุบัติการณ์การติดเชื้อไวรัสงูสวัด 1.7 ต่อ 100 คน-ปี[50] การศึกษา ORAL Sequel long-term extension (LTE) study ศึกษาความปลอดภัยระยะยาวของยา tofacitinib ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์จำนวน 4,481 ราย นาน 9.5 ปี พบการติดเชื้อในผู้ป่วยที่ได้รับยา tofacitinib ร้อยละ 18.84 พบการติดเชื้อไวรัสงูสวัด ร้อยละ 3.13 และมีอุบัติการณ์การติดเชื้อไวรัสงูสวัด 3.4 ต่อ 100 คน-ปี[31] การศึกษาชนิด systematic review/ meta-analysis ศึกษาความเสี่ยงการติดเชื้อจากการใช้ยากลุ่ม JAKi ได้แก่ ยา tofacitinib ยา baricitinib และยา upadacitinib ในการรักษาผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์พบว่าอุบัติการณ์การติดเชื้อไวรัสงูสวัด ในกลุ่มที่ได้รับยา tofacitinib และยา upadacitinib สูงกว่ายาหลอกแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (IRR 1.38; 95%CI: 0.66-2.88, IRR 0.78; 95%CI: 0.19-3.22) ส่วนยา baricitinib มีอุบัติการณ์การติดเชื้อไวรัสงูสวัด สูงกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (IRR 2.86; 95%CI: 1.26-6.50)[47]

ปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลแสดงถึงประสิทธิภาพและให้คำแนะนำชัดเจนในการฉีดวัคซีนไวรัสงูสวัด ชนิดเชื้อเป็นในผู้ป่วยที่จะให้การรักษาด้วยยา JAKi[51] แต่มีการศึกษาวัคซีนไวรัสงูสวัดชนิด adjuvanted recombinant zoster vaccine (RZV) ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ และกลุ่มโรค immune-mediated inflammatory disease (IMIDs) ที่ได้รับการรักษาด้วยยา JAKi ซึ่งพบว่ามีประสิทธิภาพในการกระตุ้นภูมิคุ้มกันและมีความปลอดภัยในการใช้[52-54]

1.3 วัณโรคและการติดเชื้อฉวยโอกาส

จากการศึกษาพบว่ามีอุบัติการณ์การติดเชื้อวัณโรคในผู้ป่วยที่ใช้ยา JAKi ต่ำมาก การศึกษาชนิด systematic review/ meta-analysis ศึกษาความปลอดภัยจากการใช้ยากลุ่ม JAKi ได้แก่ ยา tofacitinib ยา baricitinib และยา upadacitinib ในการรักษาผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์พบว่า ในผู้ป่วยทั้งหมด 11,144 ราย มีผู้ป่วยติดเชื้อวัณโรคเพียง 1 ราย ซึ่งเป็นผู้ป่วยที่ได้รับการคัดกรองไม่ครบถ้วนก่อนเข้าร่วมงานวิจัย[47] และจากการศึกษาความปลอดภัยและประสิทธิภาพการใช้ยา JAKi ในผู้ป่วยโรค axSpA และโรค PsA ไม่พบว่ามีผู้ป่วยติดเชื้อวัณโรคระหว่างที่เข้าร่วมงานวิจัย[33-36, 40-42, 45, 46, 50] จะเห็นได้ว่าอัตราการติดเชื้อวัณโรคในผู้ป่วยที่ได้รับยา JAKi ต่ำมาก ซึ่งอาจเป็นผลจากการคัดกรองไม่ให้ผู้ป่วยที่เป็นวัณโรคระยะแสดงอาการหรือผู้ป่วยวัณโรคระยะแฝงเข้าร่วมการศึกษา แต่อย่างไรก็ตามยังคงแนะนำให้มีการตรวจคัดกรองวัณโรคก่อนเริ่มยา JAKi[20]

2. การเกิดมะเร็ง

เนื่องจากกลไกการทำงานของยา JAKi อาจจะยับยั้งการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันร่างกายในการทำลายเซลล์มะเร็ง จึงทำให้เกิดความกังวลใจว่ายากลุ่ม JAKi จะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็ง หลังจากองค์กร FDA ยอมรับให้ใช้ยา tofacitinib ในการรักษาผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ในปี ค.ศ. 2012 ต่อมามีการศึกษาในปี ค.ศ. 2015 ศึกษาการเกิดมะเร็งในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่ได้รับการรักษาด้วยยา tofacitinib ในขนาด 5 มก.และ 10 มก.วันละ 2 เวลา โดยรวบรวมข้อมูลผู้ป่วยจากการศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา tofacitinib ในการรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่มีมาก่อนหน้านี้ จำนวนผู้ป่วยทั้งหมด 5,671 ราย พบว่ามีผู้ป่วยเกิดมะเร็ง (ยกเว้นมะเร็งผิวหนังชนิด non melanoma) 107 ราย อุบัติการณ์ 0.85 (0.7-1.2) ต่อ 100 คน-ปี มะเร็งที่พบบ่อยคือ มะเร็งปอด (24 ราย) มะเร็งเต้านม (19 ราย) มะเร็งต่อมน้ำเหลือง (10 ราย) มะเร็งกระเพาะอาหาร (6 ราย) และมะเร็งผิวหนังชนิด non melanoma (66 ราย) การวิเคราะห์ย่อยเฉพาะการศึกษาระยะ 3 ศึกษาการเกิดมะเร็งในกลุ่มที่ได้รับยา tofacitinib ขนาด 5 และ 10 มก. ยาหลอกและยา adalimumab พบว่าอัตราการเกิดมะเร็งทั้งหมด (ยกเว้นมะเร็ง

ผิวหนังชนิด non melanoma) ในกลุ่มที่ได้รับยา tofacitinib ขนาด 5 มก และ 10 มก. 0.55 (0.27-1.09) ต่อ 100 คน-ปี และ 0.87 (0.50-1.49) ต่อ 100 คน-ปี ส่วนกลุ่มที่ได้รับยา adalimumab 0.56 (0.08-3.97) ต่อ 100 คน-ปี และไม่พบการเกิดมะเร็งในกลุ่มที่ได้ยาหลอก[55] การศึกษาแบบ systematic/ meta-analysis การเกิดมะเร็งในผู้ป่วยข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่ได้รับยา JAKi ร่วมกับยา MTX เปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้ยา MTX ร่วมกับยาหลอก พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา JAKi ร่วมกับยา MTX มีอัตราการเกิดมะเร็ง (ยกเว้นมะเร็งผิวหนังชนิด non melanoma) และมะเร็งผิวหนังชนิด non melanoma สูงกว่ากลุ่มที่ได้ยา MTX ร่วมกับยาหลอกแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ RR 1.12 (95%CI 0.04-3.13) และ 1.44 (95%CI 0.36-5.76)[56] ส่วนการศึกษายา JAKi ที่ใช้ในการรักษาโรค PsA การศึกษา OPAL balance ศึกษาผลข้างเคียงระยะยาวในผู้ป่วยโรค PsA ที่ได้รับการรักษาด้วยยา tofacitinib ทั้งขนาด 5 มก. และ 10 มก. พบการเกิดมะเร็ง (ยกเว้นมะเร็งผิวหนังชนิด non melanoma) ร้อยละ 1.3 และมะเร็งผิวหนังชนิด non melanoma ร้อยละ 1.6[50] การศึกษา Tortuga และ Equator ศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา filgotinib ในการรักษาโรค axSpA และโรค PsA ไม่พบการเกิดมะเร็ง[45, 46] การศึกษา SELECT-Axist 1 ศึกษาความปลอดภัยของยา upadacitinib ในการรักษาผู้ป่วยโรค axSpA ไม่พบการเกิดมะเร็ง แต่การศึกษา SELECT-PsA2 ศึกษาความปลอดภัยของยา upadacitinib เทียบกับยาหลอกในผู้ป่วยโรค PsA พบการเกิดมะเร็งในกลุ่มที่ได้ upadacitinib เทียบกับยาหลอก (ร้อยละ 1.4 เทียบกับ 0)[42] และการศึกษา SELECt-PsA1 ศึกษาความปลอดภัยของยา upadacitinib เทียบกับยาหลอกและยา adalimumab ในผู้ป่วยโรค PsA พบการเกิดมะเร็งในกลุ่มที่ได้ยา upadacitinib ยาหลอกและยา adalimumab ร้อยละ 0.46, 0.24 และร้อยละ 0.69 ตามลำดับ

จึงแนะนำหลีกเลี่ยงการใช้ยา JAKi ในผู้ป่วยที่มีโรคมะเร็งร่วมและแนะนำให้คัดกรองมะเร็งผิวหนังรวมถึงแพทย์ควรให้คำแนะนำแก่ผู้ป่วยก่อนตัดสินใจใช้ยา JAKi[20]

3. หลอดเลือดดำอุดตัน

การศึกษา ORAL surveillance ซึ่งศึกษาความปลอดภัยของยา tofacitinib 10 มก. และ 5 มก. เทียบกับยากลุ่ม TNFi ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่มีอายุมากกว่า 50 ปีร่วมกับมีปัจจัยเสี่ยงของหัวใจและหลอดเลือดอย่างน้อย 1 ปัจจัย พบว่ากลุ่มที่ได้ยา tofacitinib 10 มก. มีหลอดเลือดดำขั้วปอดอุดตันสูงกว่ากลุ่มที่ได้ยา TNFi ในขณะที่ยา tofacitinib 5 มก. กับยา TNFi เกิดภาวะหลอดเลือดดำอุดตันไม่ต่างกัน (HR 5.96 (1.75-20.33) และ 2.99 (0.81-11.06))[32, 57] การศึกษาความปลอดภัย 5 ปีหลังจำหน่ายของยา tofacitinib ในการรักษาผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์เทียบกับการใช้ยากลุ่มชีววัตถุ พบว่าอัตราการเกิด

ภาวะหลอดเลือดดำอุดตันในผู้ป่วยที่ได้รับยา tofacitinib และยากลุ่มชีววัตถุ IRs 0.29 (95% CI; 0.13-0.54) และ 0.33 (95%CI; 0.24-0.45)[58] นอกจากนั้นการศึกษาความปลอดภัยของยา tofacitinib ในผู้ป่วยโรค axSpA ไม่พบการเกิดภาวะหลอดเลือดดำอุดตัน[33, 34] ส่วนการศึกษาความปลอดภัยของยา tofacitinib ในผู้ป่วยโรค PsA พบเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดกั้นในปอดร้อยละ 0.1 และเกิดภาวะหลอดเลือดแดงอุดตันร้อยละ 0.7[50] ส่วนการศึกษา Tortuga ศึกษาความปลอดภัยของยา filgocitinib เทียบกับยาหลอก พบว่าในผู้ป่วยโรค axSpA เกิดภาวะหลอดเลือดดำอุดตันร้อยละ 2 แต่ไม่พบการเกิดภาวะหลอดเลือดดำอุดตันในกลุ่มยาหลอก และการศึกษา SELECT PsA-1 ศึกษาความปลอดภัยของยา upadacitinib เทียบกับกลุ่มที่ได้ยาหลอกและยา adalimumab ในผู้ป่วยโรค PsA พบการเกิดภาวะหลอดเลือดดำอุดตันในกลุ่มที่ได้ยา upadacitinib ขนาด 30 มก.ร้อยละ 0.2 ส่วนกลุ่มที่ได้ยาหลอกและยา adalimumab พบร้อยละ 0.2 และ 0.5 ตามลำดับ ดังนั้นกล่าวโดยสรุปว่ายา JAKi อาจจะเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดภาวะหลอดเลือดดำอุดตันต่ำแต่ความเสี่ยงอาจจะเพิ่มขึ้นหากมีปัจจัยเสี่ยงอื่น ๆ ร่วมด้วย

จึงแนะนำหลีกเลี่ยงการใช้ยา JAKi ในผู้ป่วยที่มีภาวะหลอดเลือดดำอุดตันซ้ำขณะที่ได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดในขนาดที่เหมาะสม[20]

4. ความผิดปกติทางห้องปฏิบัติการอื่น ๆ

พบว่ายากลุ่ม JAKi ทำให้เกิดความเปลี่ยนแปลงเม็ดเลือดเช่น เม็ดเลือดขาวต่ำซึ่งสามารถเกิดขึ้นกับยาทุกตัวในกลุ่ม ภาวะเกร็ดเลือดต่ำที่มีรายงานเกิดจากยา tofacitinib ยา filgotinib และยา upadacitinib แต่มักจะเป็นการต่ำชั่วคราวและกลับมาปกติได้เอง นอกจากนั้นยายังสามารถทำให้มีระดับไขมันคลอเลสตอรอล, HLD และ LDL สูงกว่ายาหลอก รวมถึงทำให้ระดับเอนไซม์ creatine kinase และระดับเอนไซม์ตับสูงขึ้นได้เช่นกัน[20, 31, 34, 40-42, 46]

ข้อแนะนำการติดตามขณะใช้ยา JAKi

1. ควรติดตามการตรวจนับเม็ดเลือด, การทำงานของตับ (liver function test) ที่เดือนแรก และเดือนที่ 3 หลังจากนั้นให้ติดตามเป็นระยะ ๆ ตามความเหมาะสม
2. ติดตามระดับไขมันในเลือดที่ 3 เดือน
3. ตรวจผิวหนังเพื่อคัดกรองมะเร็งผิวหนังทุก 1 ปี

4. ประเมินการตอบสนองการรักษา ควรระมัดระวังการแปลผลค่า ESR หรือ CRP ซึ่งการเปลี่ยนแปลงอาจจะไม่สัมพันธ์กันความรุนแรงของโรค และสามารถเปลี่ยนแปลงจากการติดเชื้อได้[20]

ในมุมมองของผู้เขียนนอกเหนือจากประสิทธิภาพของยาและความปลอดภัยที่มิได้ด้อยกว่ายาในกลุ่มอื่น ๆ แล้ว ยากลุ่ม JAKi ยังเป็นยาที่น่าสนใจเพราะยาชีววัตถุที่ได้รับการยอมรับให้ใช้ในการรักษาโรค axSpA และโรค PsA ในปัจจุบันนั้นอยู่ในรูปแบบยาฉีด ซึ่งถือเป็นข้อจำกัดอย่างหนึ่งของการใช้ยากลุ่มชีววัตถุ แต่ยา กลุ่ม JAKi เป็นยาที่อยู่ในรูปแบบยารับประทาน จึงเพิ่มความสะดวกในการใช้ยามากขึ้น เพิ่มความร่วมมือในการกินยา ซึ่งส่งผลทำให้การรักษาดีขึ้นและอาจจะเหมาะสมกับบริบทของผู้ป่วยไทย แต่อย่างไรก็ตาม การศึกษายา JAKi ในการรักษาผู้ป่วยโรค axSpA และโรค PsA ยังมีไม่มากและเป็นการศึกษาระยะสั้น จำเป็นต้องมีการติดตามประสิทธิภาพของยา JAKi ด้านผลการรักษาโรครวมถึงความปลอดภัยในระยะยาวต่อไป หากผู้อ่านเลือกใช้ยากลุ่ม JAKi ควรใช้ด้วยความระมัดระวังและเลือกใช้ให้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละราย

สรุป

ยากลุ่ม JAKi มีบทบาทมากขึ้นในการรักษาโรคที่มีการอักเสบเรื้อรัง ซึ่งจากการศึกษาที่มีอยู่แสดงให้เห็นถึงประสิทธิภาพของยากลุ่ม JAKi ทั้งในด้านการรักษาและเพิ่มคุณภาพชีวิตให้แก่ผู้ป่วยไม่ด้อยไปกว่ายาอื่น และยาค่อนข้างมีความปลอดภัย อาจมีผลข้างเคียงบ้างแต่เกิดผลข้างเคียงชนิดรุนแรงมีเพียงเล็กน้อย ดังนั้นยา JAKi จึงเป็นยาอีกตัวเลือกหนึ่งในการใช้รักษาผู้ป่วย

บรรณานุกรม

1. Sharip A, Kunz J. Understanding the Pathogenesis of Spondyloarthritis. Biomolecules. 2020;10(10).
2. Healy PJ, Helliwell PS. Classification of the spondyloarthropathies. Curr Opin Rheumatol. 2005;17(4):395-9.
3. Sjef Van Der Linden MB, Lianne S. Gensler. Ankylosing Spondylitis and other Forms of Axial Spondyloarthritis. In: Gary S.Firestein RCB, Sherine E Gabriel, editor. Firestein&Kelley's Textbook of Rheumatology. 11 ed2021. p. 1319-41.
4. Zhu W, He X, Cheng K, Zhang L, Chen D, Wang X, et al. Ankylosing spondylitis: etiology, pathogenesis, and treatments. Bone Res. 2019;7:22.
5. de Koning A, Schoones JW, van der Heijde D, van Gaalen FA. Pathophysiology of axial spondyloarthritis: Consensus and controversies. Eur J Clin Invest. 2018;48(5):e12913.
6. van der Heijde D, Ramiro S, Landewe R, Baraliakos X, Van den Bosch F, Sepriano A, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. Ann Rheum Dis. 2017;76(6):978-91.
7. Gossec L, Baraliakos X, Kerschbaumer A, de Wit M, McInnes I, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. Ann Rheum Dis. 2020;79(6):700-12.
8. Ward MM, Deodhar A, Gensler LS, Dubreuil M, Yu D, Khan MA, et al. 2019 Update of the American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. Arthritis Rheumatol. 2019;71(10):1599-613.
9. Reveille JD. The genetic basis of spondyloarthritis. Current Rheumatology Reports. 2004;6(2):117-25.
10. Fong KY. The genetics of spondyloarthropathies. Ann Acad Med Singap. 2000;29(3):370-5.

11. Smith JA, Marker-Hermann E, Colbert RA. Pathogenesis of ankylosing spondylitis: current concepts. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2006;20(3):571-91.
12. Gooren LJ, Giltay EJ, van Schaardenburg D, Dijkmans BA. Gonadal and adrenal sex steroids in ankylosing spondylitis. Rheum Dis Clin North Am. 2000;26(4):969-87.
13. Cai G, Wang L, Fan D, Xin L, Liu L, Hu Y, et al. Vitamin D in ankylosing spondylitis: Review and meta-analysis. Clinica Chimica Acta. 2015;438:316-22.
14. KA S, A.Colbert R. Etiology and Pathogenesis of Spondyloarthritis. In: Gary S.Firestein RCB, Sherine E Gabriel, editor. Firestein & Kelley's Textbook of Rheumatology 1: Elsevier; 2020. p. 1307-18.
15. Taurog JD, Chhabra A, Colbert RA. Ankylosing Spondylitis and Axial Spondyloarthritis. N Engl J Med. 2016;374(26):2563-74.
16. Hammer RE, Maika SD, Richardson JA, Tang JP, Taurog JD. Spontaneous inflammatory disease in transgenic rats expressing HLA-B27 and human beta 2m: an animal model of HLA-B27-associated human disorders. Cell. 1990;63(5):1099-112.
17. Sorrentino R, Böckmann RA, Fiorillo MT. HLA-B27 and antigen presentation: at the crossroads between immune defense and autoimmunity. Mol Immunol. 2014;57(1):22-7.
18. Noordenbos T, Yeremenko N, Gofita I, van de Sande M, Tak PP, Caňete JD, et al. Interleukin-17-positive mast cells contribute to synovial inflammation in spondylarthritis. Arthritis Rheum. 2012;64(1):99-109.
19. Baeten D. Pathogenesis and pathophysiology of axial spondyloarthritis. In: Alan Silman JS, Michael Weinblatt, editor. Rheumatology. 1. 7th ed: Elsevier; 2018. p. 1009-14.
20. Nash P, Kerschbaumer A, Dorner T, Dougados M, Fleischmann RM, Geissler K, et al. Points to consider for the treatment of immune-mediated inflammatory diseases with Janus kinase inhibitors: a consensus statement. Ann Rheum Dis. 2021;80(1):71-87.
21. Akkoc N, Khan MA. JAK Inhibitors for Axial Spondyloarthritis: What does the Future Hold? Curr Rheumatol Rep. 2021;23(6):34.

22. Raychaudhuri SK, Raychaudhuri SP. Janus kinase/signal transducer and activator of transcription pathways in spondyloarthritis. Curr Opin Rheumatol. 2017;29(4):311-6.
23. Hammitzsch A, Lorenz G, Moog P. Impact of Janus Kinase Inhibition on the Treatment of Axial Spondyloarthropathies. Front Immunol. 2020;11:591176.
24. Ramiro S, Nikiphorou E, Sepriano A, Ortolan A, Webers C, Baraliakos X, et al. ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis: 2022 update. Ann Rheum Dis. 2023;82(1):19-34.
25. Singh JA, Guyatt G, Ogdie A, Gladman DD, Deal C, Deodhar A, et al. Special Article: 2018 American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation Guideline for the Treatment of Psoriatic Arthritis. Arthritis Rheumatol. 2019;71(1):5-32.
26. Gossec L, Kerschbaumer A, Ferreira RJO, Aletaha D, Baraliakos X, Bertheussen H, et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2023 update. Ann Rheum Dis. 2024;83(6):706-19.
27. Coates LC, Soriano ER, Corp N, Bertheussen H, Callis Duffin K, Campanholo CB, et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA): updated treatment recommendations for psoriatic arthritis 2021. Nat Rev Rheumatol. 2022;18(8):465-79.
28. Dowty ME, Lin J, Ryder TF, Wang W, Walker GS, Vaz A, et al. The Pharmacokinetics, Metabolism, and Clearance Mechanisms of Tofacitinib, a Janus Kinase Inhibitor, in Humans. Drug Metabolism and Disposition. 2014;42(4):759-73.
29. Keeling S, Maksymowych WP. JAK inhibitors, psoriatic arthritis, and axial spondyloarthritis: a critical review of clinical trials. Expert Rev Clin Immunol. 2021;17(7):701-15.
30. Fraenkel L, Bathon JM, England BR, St Clair EW, Arayssi T, Carandang K, et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. Arthritis Care Res (Hoboken). 2021;73(7):924-39.

31. Wollenhaupt J, Lee EB, Curtis JR, Silverfield J, Terry K, Soma 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;21(1):89.
32. XELJANZ (Tofacitinib).EPAR-Product Information.European Medicines Agency [Internet]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xeljanz-epar-product information_en.pdf.
33. van der Heijde D, Deodhar A, Wei JC, Drescher E, Fleishaker D, Hendrikx T, et al. Tofacitinib in patients with ankylosing spondylitis: a phase II, 16-week, randomised, placebo-controlled, dose-ranging study. Ann Rheum Dis. 2017;76(8):1340-7.
34. Deodhar A, Sliwinska-Stanczyk P, Xu H, Baraliakos X, Gensler LS, Fleishaker D, et al. Tofacitinib for the treatment of ankylosing spondylitis: a phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled study. Ann Rheum Dis. 2021.
35. Mease P, Hall S, FitzGerald O, van der Heijde D, Merola JF, Avila-Zapata F, et al. Tofacitinib or Adalimumab versus Placebo for Psoriatic Arthritis. N Engl J Med. 2017;377(16):1537-50.
36. Gladman D, Rigby W, Azevedo VF, Behrens F, Blanco R, Kaszuba A, et al. Tofacitinib for Psoriatic Arthritis in Patients with an Inadequate Response to TNF Inhibitors. N Engl J Med. 2017;377(16):1525-36.
37. Mohamed M-EF, Klünder B, Othman AA. Clinical Pharmacokinetics of Upadacitinib: Review of Data Relevant to the Rheumatoid Arthritis Indication. Clin Pharmacokinet. 2020;59(5):531-44.
38. Muensterman E, Engelhardt B, Gopalakrishnan S, Anderson JK, Mohamed MF. Upadacitinib pharmacokinetics and exposure-response analyses of efficacy and safety in psoriatic arthritis patients - Analyses of phase III clinical trials. Clin Transl Sci. 2022;15(1):267-78.
39. Duggan S, Keam SJ. Upadacitinib: First Approval. Drugs. 2019;79(16):1819-28.

40. van der Heijde D, Song I-H, Pangan AL, Deodhar A, van den Bosch F, Maksymowych WP, et al. Efficacy and safety of upadacitinib in patients with active ankylosing spondylitis (SELECT-AXIS 1): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2/3 trial. The Lancet. 2019;394(10214):2108-17.
41. McInnes IB, Anderson JK, Magrey M, Merola JF, Liu Y, Kishimoto M, et al. Trial of Upadacitinib and Adalimumab for Psoriatic Arthritis. N Engl J Med. 2021;384(13):1227-39.
42. 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. 2020.
43. Dhillon S, Keam SJ. Filgotinib: First Approval. Drugs. 2020;80(18):1987-97.
44. Namour F, Anderson K, Nelson C, Tasset C. Filgotinib: A Clinical Pharmacology Review. Clin Pharmacokinet. 2022;61(6):819-32.
45. van der Heijde D, Baraliakos X, Gensler LS, Maksymowych WP, Tseluyko V, Nadashkevich O, et al. Efficacy and safety of filgotinib, a selective Janus kinase 1 inhibitor, in patients with active ankylosing spondylitis (TORTUGA): results from a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. The Lancet. 2018;392(10162):2378-87.
46. Mease P, Coates LC, Helliwell PS, Stanislavchuk M, Rychlewska-Hanczewska A, Dudek A, et al. Efficacy and safety of filgotinib, a selective Janus kinase 1 inhibitor, in patients with active psoriatic arthritis (EQUATOR): results from a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. The Lancet. 2018;392(10162):2367-77.
47. Bechman K, Subesinghe S, Norton S, Atzeni F, Galli M, Cope AP, et al. A systematic review and meta-analysis of infection risk with small molecule JAK inhibitors in rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford). 2019;58(10):1755-66.
48. Olivera PA, Lasa JS, Bonovas S, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Safety of Janus Kinase Inhibitors in Patients With Inflammatory Bowel Diseases or Other Immune-mediated

Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. Gastroenterology. 2020;158(6):1554-73 e12.

49. Iwamoto N, Sato S, Kurushima S, Michitsuji T, Nishihata S, Okamoto M, et al. Real-world comparative effectiveness and safety of tofacitinib and baricitinib in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Res Ther. 2021;23(1):197.
50. Nash P, Coates LC, Kivitz AJ, Mease PJ, Gladman DD, Covarrubias-Cobos JA, et al. Safety and Efficacy of Tofacitinib in Patients with Active Psoriatic Arthritis: Interim Analysis of OPAL Balance, an Open-Label, Long-Term Extension Study. Rheumatol Ther. 2020;7(3):553-80.
51. Furer V, Rondaan C, Heijstek MW, Agmon-Levin N, Van Assen S, Bijl M, et al. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. Annals of the rheumatic diseases. 2020;79(1):39-52.
52. Venerito V, Stefanizzi P, Cantarini L, Lavista M, Galeone MG, Di Lorenzo A, et al. Immunogenicity and Safety of Adjuvanted Recombinant Zoster Vaccine in Rheumatoid Arthritis Patients on Anti-Cellular Biologic Agents or JAK Inhibitors: A Prospective Observational Study. Int J Mol Sci. 2023;24(8).
53. Esteban-Vazquez A, Steiner M, Castaneda E, Andreu-Vazquez C, Thiussard IJ, Somodevilla A, et al. The Real-World Study of Immunogenicity and Safety of the Adjuvant Recombinant Vaccine against Varicella Zoster Virus in Patients with Immune-Mediated Inflammatory Diseases Treated with Janus Kinase Inhibitors. Vaccines (Basel). 2023;11(10).
54. Pons-Bas A, Rosas J, Pons-Canet L, Senabre-Gallego JM, Santos Soler G, Bernal JA, et al. AB1 7 7 4 - HPR SAFETY OF THE RECOMBINANT HERPES ZOSTER VACCINE IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS TREATED WITH JAKI DRUGS. Annals of the Rheumatic Diseases. 2023;82(Suppl 1):2121-.

55. Curtis JR, Lee EB, Kaplan IV, Kwok K, Geier J, Benda B, et al. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor: analysis of malignancies across the rheumatoid arthritis clinical development programme. Ann Rheum Dis. 2016;75(5):831-41.
56. Solipuram V, Mohan A, Patel R, Ni R. Effect of janus kinase inhibitors and methotrexate combination on malignancy in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Auto Immun Highlights. 2021;12(1):8.
57. Winthrop KL, Cohen SB. Oral surveillance and JAK inhibitor safety: the theory of relativity. Nat Rev Rheumatol. 2022.
58. Kremer JM, Bingham CO, 3rd, Cappelli LC, Greenberg JD, Madsen AM, Geier J, et al. Postapproval Comparative Safety Study of Tofacitinib and Biological Disease-Modifying Antirheumatic Drugs: 5-Year Results from a United States-Based Rheumatoid Arthritis Registry. ACR Open Rheumatol. 2021;3(3):173-84.