



DERLEME

Dermatolojideki Yeni İlaçlar: Küçük moleküller Tofasitinib ve Ruksolitinin

Yard. Doç. Dr. Özge Gündüz¹, Prof. Dr. Gonca Elçin²

¹Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı,

²Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Ankara

Yazışma Adresi: Dr. Özge Gündüz, Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dr. Rıdvan Ege Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı 06520 Balgat, Ankara

E-posta: drozgegunduz@yahoo.com

Özet

Dermatolojideki yeni ilaçlar: Küçük moleküller Tofasitinib ve Ruksolitinin

Dermatolojik hastalıkların oluşumuyla ilgili olan pek çok sitokin, sinyallerini hücre membranından nükleusa iletimi için transmembranöz sinyal iletim yollarından biri olan Janus kinaz (JAK) ile transkripsiyonun sinyal iletimi ve aktivatörü (STAT) yolağını kullanmaktadır. Psoriasis, alopesi areata, vitiligo ve atopik dermatit tedavisinde birinci kuşak JAK inhibitörleri olan Tofasitinib ve Ruksolitinin kullanımıyla ilgili çeşitli çalışmalar bulunmakta olup diğer dermatolojik hastalıklarda kullanımlarıyla ilgili ise vaka raporları mevcuttur. Bu derlemede JAK inhibitörlerinin dermatolojik hastalıklardaki etki mekanizmaları, etkinlikleri, güvenilirlikleri ve yan etkileri tartışılacaktır.

Anahtar Kelimeler: JAK inhibitörleri, Tofasitinib, Ruksolitinin, Dermatoloji

Gündüz Ö, Elçin G. Dermatolojideki Yeni İlaçlar: Küçük Moleküller Tofasitinib ve Ruksolitinin Dermatoloz 2018; 9 (3): dermatoz18093d3

Abstract

New Drugs in Dermatology: Small molecules Tofacitinib and Ruxolitinib

Many cytokines associated with dermatological diseases, use Janus tyrosine kinase (JAK) and signal transducers and activators of transcription (STAT) pathway as one of the transmembrane signal transduction pathway for transmitting their signals from the cell membrane to the nucleus. There are several studies about the use of Tofacitinib and Ruxolitinib, the first generation JAK inhibitors, in the treatment of psoriasis, alopecia areata, vitiligo and atopic dermatitis, also there are case reports about their use in other dermatological diseases. In this review, the mechanisms of action of JAK inhibitors, their effectiveness, safety profile and side effects will be discussed in dermatological diseases.

Keywords: JAK inhibitors, Tofacitinib, Ruxolitinib, Dermatology

Giriş

İnterlökinler, interferonlar ve diğer moleküllere ait sinyallerin hücre membranından nükleusa iletimini sağlayan transmembranöz sinyal iletim yollarından biri de Janus kinaz (JAK) ile transkripsiyonun sinyal iletimi ve aktivatörü (STAT) yolağıdır. JAK'lar sitoplazmik tirozin kinaz grubunda yer alırlar. Sitokinler, immün sistem tarafından hücreler arası iletişimde kullanılan faktörler olup hormonlardan farklı olarak reseptörlerinin yapısında intrinsik tirozin kinaz bölgesine sahip değildirler. Sitokinler reseptörlerinin hücre dışındaki ligand bağlanma alanına bağlandıktan sonra reseptörle ilişkili intraselüler JAK proteinleri aktive olur ve STAT proteinlerini

fosforile ederler. Fosforile STAT proteinleri dimerize olduktan sonra nükleus içine translokasyon gösterip direkt olarak hedef genin ekspresyonunu düzenlerler (1).

JAK ailesi dört kinazdan oluşmaktadır: JAK1, JAK2, JAK3 ve Tirozin kinaz 2 (Tyk2). Her bir kinaz seçici olarak farklı reseptörlerle ilişkilidir. JAK 1/2 ve Tyk2 tüm vücutta eksprese olurken, JAK3 ekspresyonu hematopoetik, miyeloid ve lenfoid hücrelerle sınırlıdır. STAT ailesinde ise yedi üye bulunmaktadır: STAT 1, STAT 2, STAT 3, STAT 4, STAT 5a, STAT 5b, STAT 6. Her iki ailenin de üyelerinin sayısı sınırlı olduğundan her bir üye çok sa-

yıda farklı reseptör tarafından kullanılabilir (2).

JAK'lar, sitokin reseptörlerinin hücre içinde kalan alanlarında bulduklarından protein yapısındaki büyük moleküller olan biyolojik ajanlar tarafından hedeflenemezler. JAK inhibisyonu için uygun fiziksel ve kimyasal özellikleri olan ve hücre membranını geçebilen küçük molekülü ilaçlara ihtiyaç vardır. Biyolojik ajanlar belirli tek bir sitokine veya o sitokine ait reseptöre bağlanarak uzun süre inhibisyon ve buna bağlı etki gösterebilirken, JAK inhibitörleri pek çok sitokine ait hücre içi sinyalini aynı anda modüle edebilmektedirler. Küçük moleküllerin bir diğer avantajı da enjeksiyonla uygulanma zorunluluğu bulunan biyolojik ajanlardan farklı olarak oral olarak da kullanılabilirlerdir (3).

Polistemia vera ve primer miyelofibrozis gibi hematolojik hastalıkların patogenezinde JAK2 mutasyonunun rolünün saptanmasıyla ilk olarak birinci kuşak JAK inhibitörlerinden olan ruksolitininib (Jakafi®) primer miyelofibrozis ve polistemia vera tedavisinde 2x5-25mg/gün dozunda kullanımı onaylanmıştır. Ruksolitininib tedavisiyle JAK1/2'nin inhibe olmasına bağlı olarak; IL6, IL12, IL23 ve IFN γ gibi pek çok inflammatuar sitokinle, eritropoietin, büyüme hormonu ve koloni stimüle edici faktörlere ait hücre içi sinyal iletimi baskılanmaktadır. Tofasitinib (Xeljanz) 2012 yılında FDA tarafından otoimmün hastalıkların tedavisinde onaylanan ilk JAK inhibitörü olup romatoid artrit (RA) tedavisinde 2x5mg/gün kullanımı onaylanmıştır. Tofasitinib JAK1/3'ü ve daha az düzeyde de JAK2'yi inhibe etmektedir ve buna bağlı olarak da daha geniş bir sitokin reseptör grubunun (IL2, IL4, IL7, IL9, IL15, IL21, IL6, IL11, IL27) onkostatin M'nin, lösemi inhibitör faktör ile IFN'ların sinyal iletimini etkilemektedir. Bunun yanı

sıra tofasitinib; JAK-STAT yolağını kullanmayan TNF α , IL1 ve IL17 gibi sitokinlerin yapımını dolaylı şekilde inhibe ederek de etki göstermektedir (4).

Sitokin ekspresyonunun veya hücre içi sinyal yollarının disregülasyonu, immün homeostazın bozulmasına ve kronik inflamasyon, otoimmün sendromlar ve maligniteler gibi patolojilerin ortaya çıkmasına neden olmaktadır. İmmün ve hematopoetik fonksiyonlar için vazgeçilmez olan pek çok inflammatuar sitokinin JAK-STAT sinyal yolağını kullandığı bilinmektedir (5,6). Dermatolojik hastalıkların oluşumuyla ilgisi olan pek çok sitokin de JAK-STAT yolağını kullanmaktadır: IFN α/β , IFN γ , IL2, IL4, IL7, IL9, IL15, IL21, IL5, IL6, IL12, IL13, IL23 (Tablo 1).

Şu ana kadar birinci kuşak JAK inhibitörleri olan tofasitinib ve ruksolitininib psoriasisın yanı sıra alopesi areata, vitiligo ve atopik dermatit tedavisindeki kullanımlarıyla ilgili pek çok çalışma yayınlanmıştır (7). Diğer dermatolojik hastalıklarda kullanımlarıyla ilgili ise vaka raporları mevcuttur (8). Burada JAK inhibitörlerinin dermatolojik hastalıklardaki etki mekanizmaları, etkinlikleri, güvenilirlikleri ve yan etkileri son literatür bilgileri ışığında derlenmeye çalışılmıştır.

Psoriasis

DPsoriasis patogenezindeki temel mediyatörler olan IL12 ve IL23, JAK-STAT bağımlı sitokinlerdir. IL23, Th17 hücrelerinden bir diğer patojenik molekül olan IL17 sentezini de stimüle eder. IL17, JAK-STAT yolağını kullanmıyor olsa da JAK inhibitörlerinin IL23'ün etkisini bloke etmesi sonucunda IL17 düzeyi indirekt olarak azalmaktadır.

Tablo 1. JAK ekspresyonu gösteren inflammatuar deri hastalıkları (6)

Deri hastalıkları	JAK ekspresyonu
Psoriasis, Liken planus Kutanöz lupus eritematozus P. gangrenozum, Atopik dermatit Alopesi areata JAK1/3 JAK1 JAK1/2/3 JAK3	JAK1/3 JAK1 JAK1/2/3 JAK3

Krueger ve ark.'larının yaptıkları randomize, plasebo kontrollü, çift-kör Faz 2 çalışmasında tofasitinib kullanan hastalardan alınan lezyonlu deri örneklerindeki pSTAT1 ve pSTAT3 ekspresyonu tedavinin birinci gününde dramatik şekilde azalmıştır. Yine aynı çalışmada keratinosit proliferasyon markırlarında düşme, epidermal kalınlıkta azalma ile IL23/Th17 yolağında azalma olduğu gösterilmiştir (9). Keratinositlerdeki JAK-STAT yolağının bloke edilmesiyle ise IL20/24 sitokin ailesinin sinyali azalmakta, keratinositlerden defensin ve IL36 gibi inflamatuvar medyatörlerin salınımı azalmakta, buna bağlı olarak da bu moleküllerin etkisi ile deriye göç eden patojenik CD11c+ DC ve CD3+ T hücreleri azalmaktadır. Patojenik T hücrelerin deride azalmasını IL17, IL22 ve IFN- γ ekspresyonunun azalması izlemektedir.

Bachelez ve ark.'larının yapmış oldukları randomize kontrollü Faz 3 çalışmalarında 12 hafta sonundaki PASI75 cevabı 2x5mg/gün tofasitinib kullanan grupta %39.5, 2x10mg/gün kullanan grupta %63.6, etanersept 2x50mg/hafta kullanan grupta %58.8 iken plasebo alan grupta %5.6 olarak bildirilmiştir. Aynı çalışmada 2x10mg/gün tofasitinib tedavisiyle, haftada 2 kez, 50 mg subkutan etanersept tedavisine ait PASI ve PGA cevaplarının karşılaştırmasında etkinlik anlamında tofasitinib tedavisinin etanersept tedavisinden daha düşük olmadığı saptanmıştır (10). Yapılmış olan iki plasebo kontrollü randomize Faz 3 çalışmasının sonucunda 16 haftalık tedavi sonunda tofasitinib 5 mg ve 10 mg günde iki kez kullanılmasının plaseboya göre anlamlı etkililiğe sahip olduğu; 2x10 mg/gün dozunda ilacın etkinliğinin anlamlı olarak arttığı 5 ve 10mg dozlarının benzer yan etki profiline sahip olduğu gösterilmiştir (11). Önceki çalışmanın devamı niteliğindeki tofasitinib tedavisinin kronik plak psoriasisindeki uzun dönem etkinlik ve güvenilirlik sonuçlarının değerlendirildiği faz 3 randomize çalışmada tedavi etkinliğinin iki yıla kadar devam ettiği ve benzer şekilde 10 mg'ın 5mg'dan daha etkili olduğu bildirilmiştir (12). *Bissonnette* ve ark.'ları 24 haftalık tofasitinib tedavisinden fayda gördükten sonra plasebo tedavisine devam eden grupla aynı doz tofasitinib tedavisine devam eden grupları karşılaştırdıkları çalışmalarında; tedaviye devam eden hastaların tedavi yanıtının daha iyi olduğunu ancak tedaviye yeniden baş-

landığında plasebo grubundaki hastalarda da başlangıçtaki yanıt düzeyine erişildiğini, ilaç güvenlik profili açısından aralıklı tedavi uygulaması ile aralıksız tedavi uygulamasının benzer olduğunu değerlendirmişlerdir (13). *Zhang* ve ark. 16 haftalık 2x5mg ve 2x10 mg tofasitinib tedavisinin plaseboya göre anlamlı şekilde (PASI75 skorları sırasıyla %54.6 ve %81.1) daha başarılı olduğunu göstermişler ve 52 haftalık takipte tedavi yanıtının devam ettiğini bildirmişlerdir (14).

Topikal JAK inhibitörlerinin psoriasisdeki kullanımıyla ilgili de yayınlar mevcuttur. Topikal ruksolitininib %1 ve %1.5 kremlerinin günde iki kez dört hafta boyunca uygulanması sonrası psoriatik lezyon skorunda >%50'den fazla azalmaya yol açtığı bildirilmiştir (15). Hafif-orta şiddetteki psoriasis tedavisinde topikal uygulanan %2 tofasitinib merhem etkinliğinin taşıyıcıdan fazla olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (16,17).

Atopik Dermatit

Atopik dermatitin patogenezinde Th2 yanıtının artması rol oynamaktadır. Patogenezinde rol alan önemli sitokinler atopik inflamasyonu ve IgE sentezini düzenleyen IL-4 ve IL-13'dür. Bir diğer Th2 sitokin olan IL-5 ise inflamasyon alanlarına eozinofillerin kemotaksisini sağlamaktadır. Bahsi geçen bu sitokinler (IL4, IL5, IL13 ve IL-31) hücre içi etkilerini JAK-STAT yolağını aktive ederek göstermektedirler (18). *Levy* ve ark.'ları tedavilere yanıtızsız orta-ağır şiddetli altı atopik dermatit vakasına sistemik tofasitinib (1x5 mg /gün veya 2x5 mg/gün dozlarında) tedavisi uygulamışlar ve SCORAD skorunda 36.5'den 12.2'ye olmak üzere %66 oranında azalma, kaşıntı ve uykusuzluk skorlarında ise %69.9 oranında azalma olduğunu bildirmişlerdir (19). Randomize, çift-kör, plasebo kontrollü faz 2a çalışmada 69 hafif-orta şiddette atopik dermatit hastasına %2 tofasitinib merhem dört hafta süresince uygulanmış; hasta grubunda ekzema alan ve şiddet (EASI) indeksi değerlerinde 4. haftada %81.7 azalma, plasebo grubunda ise %29.9 azalma gösterilmiştir (p<0.001). Yine ikinci günden itibaren kaşıntıda azalma gözlenmiştir ve bu etkinin IL-31'in JAK-STAT yolağı üzerinden inhibe edilmesiyle ilişkili olduğu düşünülmüştür (20). Diğer JAK inhibi-

törlerinin sistemik kullanımının atopik dermatitteki etkinliğini değerlendirilen Faz 2 çalışmaları halen devam etmektedir.

Alopesi Areata

Normal koşullarda anagen dönemdeki kıl follikülü immün korunma alanına sahiptir. Alopesi areatanın patogeneğinde immün korunma alanında bozulmaya bağlı kıl follikülüne saldıran otoreaktif sitotoksik CD8+ NKG2D+ T hücreleri rol almaktadır. IFN- γ ve IL-15'in de arasında bulunduğu bir grup sitokin, otoreaktif T hücrelerinin proliferasyonu ve aktivasyonunda JAK-STAT yolağını kullanıyor olması JAK inhibitörlerinin alopesi areata tedavisinde kullanılabileceğini düşündürmüştür (21). Alopesi areata fare modelinde sistemik ve topikal olarak uygulanan JAK inhibitörlerinden hem tofasitinib, hem de ruksolitinin ile yeni kıl çıkışının kola ylaştığı gösterilmiştir (22). Anti-inflamatuar etkilerinin yanı sıra JAK inhibitörlerinin kıl follikülündeki kök hücrelerini arttırdığı da gösterilmiştir (23). Bir diğer alopesi areata fare modelindeki çalışmada ise topikal olarak uygulanan tofasitinibin, topikal minoksidil uygulanan gruptan veya kontrol grubundaki farelerden anlamlı şekilde daha fazla ve daha hızlı kıl çıkışına yol açtığı ve tofasitinib kullanılan grupta anlamlı şekilde daha fazla VEGF ekspresyonu olduğu gösterilmiştir (24).

İlk olarak 2014 yılında psoriasis ile birlikte alopesi universalisi olan bir hastanın tofasitinib tedavisi sonrası sekiz ay içinde saçlı deri ve vücut kıllarının geri uzadığı bildirilmiştir (25). Yapılmış olan açık etiketli klinik çalışmada 66 şiddetli alopesi areata, alopesi totalis ve alopesi universalis hastasına 2x5 mg/gün tofasitinib tedavisi uygulanmış; üç aylık tedavi süresinde hastaların %32'si alopesi şiddet ölçeğinde (SALT = Severity of Alopecia Tool) %5-50 arasında düzelme; %32'si ise %50'den fazla iyileşme göstermiştir. Alopesi areata ve ofiyazis tedaviye daha iyi yanıt vermiştir. Bu çalışmada kısa hastalık süresi ve tedavi öncesinde kıl follikülü çevresinde inflamatuvar infiltrat varlığı tedavi yanıtıyla ilişkili olarak değerlendirilmiştir. Ancak maalesef tedavinin kesilmesi sonrası 8,5 haftada saç kaybı geri gelmiştir (26). Alopesi areata, alopesi totalis ve alopesi universalis tanısıyla 18 ay sistemik tofasitinib tedavisi

alan 90 hastaya ait sonuçların retrospektif olarak değerlendirildiği bir çalışmada 10 yıldan uzun süreli hastalık geçmişi olanlarda kıl çıkışının zayıf olduğu; 10 yıldan kısa süreli hastalık geçmişine sahip hastaların alopesi şiddet ölçeğinde %77'sinde kısmi fayda, %58'inde %50'den fazla iyileşme, %20'sinde %90'dan fazla iyileşme olduğu bildirilmiştir (27). Alopesi universalis tanısı olan ve yaşları 12 ila 19 yıl arasında değişen sekiz adölesan hastaya, 5-18 ay boyunca 2x5mg sistemik tofasitinib tedavisi uygulanmış ve hastaların tamamında saçlı deri ve diğer bölgelerde %50'den fazla kıl çıkışı olduğu bildirilmiştir. Ancak hiçbir hastada saçlı deride %100 saç çıkışı gerçekleşmemiştir (28). *Craiglow* ve ark.'ları ise 12-17 yaşları arasındaki adölesan alopesi areata, alopesi totalis ve alopesi universalis hastalarına 2x5 mg sistemik tofasitinib tedavisi uygulamışlar ve 13 hastanın dokuzunda klinik olarak yanıt görüldüğünü bildirmişlerdir (29). Alopesi universalis ile birlikte tırnak distrofinin de bulunduğu üç hastada 2x5 mg tofasitinib tedavisinin 5-6. ayında tırnak distrofininde remiyon gözlenmiştir (30). Ülkemizden *Erduran* ve ark.'ları alopesi universalis tanısıyla sistemik tofasitinib tedavisi uyguladıkları hastalarında saçlı deri ve gövde kıllarında tam düzelme (SALT=0) olduğunu bildirmişlerdir (31). *Salman* ve ark.'ları ise eş zamanlı olarak hem psoriasis hem de alopesi universalis tanısı olan hastalarında üç aylık 2x5mg tofasitinib kullanımı ile psoriatik lezyonlarda tama yakın iyileşme izlenmesine rağmen alopesi universalis lezyonlarında herhangi bir fayda olmadığını bildirmişlerdir (32).

Orta ve şiddetli alopesi areata tanısıyla ruksolitinin 2x20mg/gün kullanan 12 hastanın sonuçlarının değerlendirildiği bir çalışmada hastaların dokuzunda (%75) üç ila altı ayda belirgin saç çıkışı olduğu bildirilmiştir. Fayda gören dokuz hastanın altısında tedavinin kesilmesini takip eden üç ayda belirgin saç dökülmesi gözlenmiştir (33). Alopesi universalis tanısıyla ruksolitinin %0.6 kremin kaş ve saçlı deriye günde iki kez 12 hafta boyunca uygulanması kaşlarda tam, saçlı deride ise %10'luk kısmi kıl çıkışıyla sonuçlanmıştır (34). Yaşları 3-17 yıl arasında değişen alopesi areata, alopesi totalis ve alopesi universalis olan altı hastaya topikal %1-2 ruksolitinin veya %2 tofasitinib uygulamasında dört hastada kısmi yanıt olduğu bildirilmiştir (35). Topikal JAK inhibitörle-

rinin alopesi areata tedavisinde kullanımıyla ilgili aktif olarak klinik çalışmalar yürütülmektedir.

Şimdiye kadar ki yayınlar değerlendirildiğinde JAK inhibitörü tedavisinin alopesi areatada etkili olduğu görülmektedir ancak tedavi bitimindeki yüksek relaps oranı çoğu hastada idame tedavisinin gerekliliğini göstermektedir. Yine her ne kadar diğer tedavilere yanıtız alopesi areata olgularında kullanılmış olsa da çalışma sonuçları değerlendirilirken alopesi areatanın spontan remisyon özelliğinin de göz önüne alınması gerekmektedir. Literatürde şu ana kadar yapılmış olan çalışmalar değerlendirildiğinde, JAK inhibitörlerinin alopesi areadaki etkinlik ve güvenliği konusunda net bir karar verebilmek için daha çok sayıda hastayı değerlendiren randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç olduğu görülmektedir.

Vitiligo

Vitiligo patogenezindeki temel olayın IFN- γ 'nın etkisiyle CD8+ T hücreleri tarafından melanositlerin destrüksiyonu olduğu yönünde kanıtlar bulunmaktadır. IFN- γ 'nın JAK-STAT sinyal yolağını kullanıyor olması nedeniyle JAK inhibitörlerinin vitiligo tedavisinde kullanılabileceği tezinden yola çıkarak generalize vitiligosu olan bir hastaya uygulanan 5 mg/gün tofasitinib tedavisi, beş ayın sonunda etkilenen alanlarda repigmentasyona yol açmış ancak ilacın kesilmesini takiben hastalık nüks etmiştir (36). Alopesi areata ve vitiligosu olan bir diğer hastada 2x20 mg/gün ruksolitinin tedavisi sonrası 20 haftada belirgin repigmentasyon izlenmesine karşın tedavinin kesilmesi ile depigmentasyon tekrarlamıştır (37). *Liu* ve ark.'ları 10 vitiligo hastasına 5-10 mg günde tek doz veya iki doz şeklinde ortalama 9,9 ay uyguladıkları tofasitinib tedavisi ile hastaların beşinde repigmentasyonun geliştiğini bildirmişlerdir. Bu çalışmada ilginç olan gözlem ise tofasitinib tedavisine yanıt veren olgularda repigmentasyonun ya güneş gören bölgelerde veya eş zamanlı düşük doz dbUVB tedavisi alan olgularda gelişmiş olmasıdır. Yazarlar JAK-inhibitörlerinin T hücre mediyatörlerini baskılayarak etkili olduğunu ancak melanosit rejenerasyonu için ışık maruziyetinin gerekli olduğunu ileri sürmüşlerdir (38). *Rothstein* ve ark.'larının çalışmasında 11 vitiligo hastasına 20 hafta boyunca %1.5 ruksolitinin krem topikal olarak uygulanmış; akral ve fasyal tutulumu olan bir hasta tedavinin 16. haf-

tasında yanıtız olması nedeniyle çalışmadan ayrılmış. Tedaviye yanıtı olan bir hasta da sekizinci hafta sonrası takiplere gelmemiş. Çalışmayı tamamlayan dokuz hastanın tamamında anlamlı şekilde vitiligo alan skorlama indeksinde (VASI) %23 düzelme görülmüştür (39).

Diğer Dermatolojik Hastalıklar

Kurtzman ve ark.'ları tedaviye yanıtız üç kutanöz dermatomiyozit olgusunda tofasitinib 2x5 mg veya 2x10mg dozunda ortalama 9,6 ay kullanmışlar ve hastaların semptomlarında ve kutanöz dermatomiyozit hastalık alan şiddet indeksinde (CDASI) düzelme olduğunu bildirmişlerdir (40). Yine tedaviye dirençli kutanöz dermatomiyozite eşlik eden post-polistemia vera miyelofibrozisi olan hastanın ruksolitinin tedavisiyle dermatomiyozite ait semptom ve bulgularının tamamen gerilediği ve hastanın almakta olduğu diğer immünsüpresif tedavilerin kesilebildiği bildirilmiştir (41). Ruksolitinin miyelofibrozisin de eşlik ettiği bir "chilblain" lupus eritematosus olgusunda başarılı olduğu bildirilmiştir (42). Hipereosinofilik sendrom alt tipleri olan sekonder ve idiyopatik hipereosinofilik sendrom, Th2 sitokin salınımını arttıran hücrelerin varlığı nedeniyle eosinofillerin klonal ekspansiyonu ve aktivasyonuna bağlı olarak gelişmektedirler. Eosinofilleri arttıran Th2 sitokin üretiminde STAT3 gen mutasyonu ve aşırı ekspresyonunun gerekli olduğunun gösterilmesinden yola çıkarak, beş kutanöz tutulumlu sekonder/idiyopatik hipereosinofilik sendrom olgusuna tofasitinib veya ruksolitinin tedavisi uygulanması sonrası eosinofil sayısında düşme, deri ile ilişkili lezyonlarda ve kaşıntıda azalma ve steroid tedavisinin kesilebilmesi veya doz azaltılmasının başarılması söz konusu olmuştur (43). Allerjik kontakt dermatit fare modelinde topikal uygulanan tofasitinibin kaşıntı ve inflamatuvar cevap üzerine belirgin azaltıcı etkisi olduğu gösterilmiştir (44). İdiyopatik eritema multiforme nedeniyle steroid tedavisine bağımlı olan 33 yaşında kadın hastada, trikorinofari ngeal sendromla ilişkili olan TRPS1 geninde heterozigotik missense mutasyon saptanmış ve aynı gendeki fonksiyon kaybı mutasyonunun JAK-STAT yolağını aktive etmesinden yola çıkarak 2x5mg tofasitinib tedavisi uygulanması sonrası hastanın lezyonlarının gerilediği ve steroid tedavisinin kesile-

bildiği bildirilmiştir. Eritema multiforme otoreaktif Th1 hücrelerinin rol oynadığı IFN- γ ve IL2 yanıtıyla gelişmektedir. Yazarlar bu hastada olduğu gibi bir kısım idiyopatik eritema multiforme vakasının im mün düzenleyici genlerdeki mutasyona veya poli-morfizme bağlı olarak ortaya çıkıyor olabileceğini ve bu grup hastalar için tofasitinib tedavisi kullanı-mının uygun olabileceğini belirtmişlerdir (45). To-pikal ve sistemik tedavilere dirençli kronik aktinik dermatit tanısı olan hastaya 2x5mg tofasitinib teda-visiyle iki ayda semptom ve lezyonlarda gerileme ol-duğu bildirilmiştir (46).

JAK İnhibitörleri Tedavisinin Yan Etkileri, Güvenliliği ve Takibi

Tofasitinib tedavisinin güvenilirliği ile ilgili bilgiler RA ve psoriasisdeki kullanımına, ruksolitinin tedavisinin güvenilirliği ile ilgili bilgiler ise miyelofib-rozis ve polistemia vera tedavisindeki kullanımlarını değerlendiren çalışmaların sonuçlarına dayanmak-tadır. Yapılmış olan klinik çalışmalarda en sık bild irilen yan etkiler nazofarenjit, ÜSYE ve gastroente-rittir (1). Ruksolitinin tedavisi altında en sık görülen enfeksiyon ise idrar yolları enfeksiyonudur. Tofasi-tinib tedavisine bağlı en sık karşılaşılan fırsatçı in-feksiyonun tüberküloz olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle tüberküloz tarama testleri latent infeksi-yonu düşündüren hastaların tofasitinib tedavisi sü-resince izoniazid tedavisi alması önerilmektedir (47). *Souto* ve ark'ları kronik immün-aracılı inflamatuvar hastalıkların biyolojikler ve tofasitinib ile tedavisinin değerlendirildiği 100 randomize kontrollü çalışma ve 63 uzun dönem ekstansiyon çalışmalarının so-nuçlarını değerlendirdikleri meta-analizlerinde; ran-domize kontrollü çalışmalarda tofasitinib altında aktif tüberküloz vakasının olmadığını, uzun dönem ekstansiyon çalışmalarında ise tofasitinib teda-visinde 100.000 hastada tüberküloz için insidans hı-zınının 169.04 (%95CI, 90.00-300.00) olduğunu bildirmişlerdir (48). Tofasitinib tedavisi uygulanan hastalardaki enfeksiyon ve genel mortalite riski diğer hedefe yönelik immünsüpresif tedavilerden farklı değildir.

Tofasitinib ve ruksolitinin tedavisi ile viral enfeksi-yonlar olan varisella zoster virüs reaktivasyonu, her-

pes simpleks virüs reaktivasyonu ve molluskum kontagiozum enfeksiyonu riski artmıştır (7,49). Hafif düzeyde de olsa doz bağımlı şekilde lipid pro-filindeki değişiklikler; total kolesterol, LDL ve HDL seviyelerinde artma şeklinde bildirilmiştir. JAK in-hibitörü tedavisinin majör kardiyak hadiseleri veya inme riskini arttırdığı gösterilmemiştir (50,51). Hatta *Kim* ve ark.'larının çalışmasında psoriasis tanısıyla dört haftalık etanersept veya tofasitinib tedavisi kul-lanımı sonrasında özellikle tedaviye yanıt vermiş olan hastaların dolaşımındaki inflamatuvar ve kardi-yovasküler riskle ilişkili proteinlerin seviyesinin azal-mış olduğu gösterilmiştir (52).

JAK inhibitörü tedavisi alan hastalarda doz bağımlı olarak hafif-orta düzey anemi, lökopeni, nötropeni, lenfopeni ve trombositopeni görülebilmektedir. Özellikle eritropoetin, trombopoietin ve granülosit koloni uyarıcı faktör fonksiyonlarının JAK2 sinyali üzerinden iletilmesi bu yan etkiyi öngörülebilir kıl-maktadır (1). Kemik iliği ile ilişkili hastalıkların te-davisinde kullanılan ruksolitinin ile sitopeni yan etkisine daha sık rastlanılmaktadır. Ancak 2x20 mg/gün ruksolitinin tedavisi alan 12 alopesi areata hastasında altı aylık süre boyunca sitopeniye rastlan-mamış olması kemik iliği ile ilgili hastalığı olmayan kişilerde JAK2-inhibisyonuna bağlı sitopeniye eği-limin daha az olması ile açıklanmaya çalışılmaktadır (33). Birinci kuşak olarak adlandırılan JAK inhi-bitörlerinin selektif olmayan şekilde tüm JAK inhi-bisyonu yapması nedeniyle JAK alt tiplerine spesifik, yeni nesil selektif JAK inhibitörleri, seçil-miş otoimmün hastalıkların daha az yan etkiyle te-davisini sağlamak amacıyla geliştirilmektedir; ancak selektif ajanların ortak sinyal mekanizmalarını daha az hedeflemesi sonucu ilaç etkinliğinde azalma ola-bileceği de akılda tutulmalıdır (1).

Diğer immünsüpresif tedavilerde olduğu gibi JAK-inhibitörü tedavisine bağlı teorik olarak artmış ma-lignite riski bulunmaktadır. Renal transplantasyon sonrası tofasitinib tedavisi uygulanan hastaların yak-laşık %1'inde lenfoproliferatif hastalık gelişmiştir. Ancak bu hastalar hem daha yüksek dozlarda tedavi edilmiş hem de diğer immünsüpresif ajanlar da te-davide yer almıştır (1). *Maneiro* ve ark.'ları 2000-2015 yılları arasındaki romatoid artrit tedavisinde tofasi-

tinib ve biyolojik ilaçlarla ilgili yapılmış klinik çalışmaları kapsayan meta-analizlerinde tüm maligniteler için Odds oranını 2.39 (0.50-11.5) olarak bildirmişlerdir, tofasitinib ile romatoid artrit tedavisine bağlı artmış malignite riski bildirilmemekle birlikte ancak uzun dönem çalışmalar bu sorulara kesin bir cevap verebilecektir (53,54). Miyelofibrozis ve polistemia vera tedavisi için ruksolitinin kullanan hastalarda artmış sekonder malignite riski bildirilmemiştir (55,56).

Hipereosinofilik sendrom nedeniyle sistemik ruksolitinin tedavisi uygulanan bir hastada birkaç ay sonra kirpiklerinde hipertrikozis gelişimi bildirilmiştir (57).

JAK inhibitörlerinin gebelikteki ve emziren kadınlardaki kullanımına ilişkin bir çalışma bulunmamaktadır ancak bu ilaçların küçük moleküller olduğu göz önüne alınarak bu dönemlerde kullanılmaması ve gebelik planlaması durumunda ise en az iki ay öncesinden tofasitinib tedavisinin kesilmesi önerilmektedir (58). Ayrıca ağır renal yetmezlikte, orta düzey karaciğer yetmezliğinde doz ayarlaması yapılması gerekmektedir. Tofasitinib ve ruksolitinin karaciğerden elimine ediliyor olması nedeniyle sitokromlardan CYP3A4 ve CYP2C9'u inhibe eden flukonazol ve ketakonazol kullanımında da doz ayarlamasına gidilmelidir (1). Tofasitinib tedavisi altındayken aşılara karşı yeterli immün yanıt oluşturulmadığı bildirildiğinden aşı uygulamalarının JAK inhibitörü tedavisine başlanmadan önce yapılması önerilmektedir (59).

Tedavi öncesinde tam kan sayımı, KCFT ve BFT, lipid profili, Hepatit B, C ve HIV serolojileri ile tüberküloz tarama testleri önerilmektedir. Takipte ise tedavinin birinci ayında CBC, KCFT, BFT, lipid profili bakılması ve sonrasında her üç ayda bir bu değerlerin kontrolü yapılmalıdır. Yıllık olarak tüberküloza yönelik tarama testlerinin tekrarlanması önerilmektedir (8).

Sonuç

SJAK-STAT yolu pek çok inflamatuvar hastalığın patogeneğinde yer alan sitokinler tarafından hücre içi sinyal iletiminde kullanılmaktadır. İlk olarak tofasitinibin romatoid artrit tedavisinde etkin şekilde

kullanılmasıyla inflamatuvar barsak hastalıkları ve psoriasis gibi inflamatuvar hastalıkların tedavisinde biyolojik ajanlar dışında tedavide yeni bir seçenek ortaya çıkmıştır. JAK inhibitörlerinin psoriasisdeki kullanımlarıyla ilgili yapılmış çok sayıda randomize kontrollü çalışmada tofasitinib tedavisinin etkili ve güvenli olduğu bildirilmiştir, ancak optimal tedavi dozları, remisyon sonrası idame tedavinin ne şekilde hangi dozlarda yapılması gerektiği soruları cevap beklemektedir. Özellikle alopesi areata ve vitiligo gibi, halen etkili ve güvenli bir tedavisi bulunmayan hastalıkların tedavisinde JAK inhibitörlerinin etkinlikleriyle ilgili umut verici yayınlar bulunmaktadır ancak her ne kadar tedaviye dirençli olgular seçilmiş olsa da alopesi areatada spontan remisyonun olabileceği akla gelmekte ve randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç olduğu görülmektedir. Yine bu hastalıklarda tedaviye yanıtız olguların varlığı JAK inhibitörlerinin neden bazı hastalarda etkili olmadığı sorusunu akla getirmektedir. Alopesi areatada tedaviyle düzelen çoğu hastada ilacın kesilmesini takiben saç dökülmesinin tekrarlamış olması bu hasta grubunda idame tedavi gereğini göstermektedir. Her ne kadar şu anda çok pahalı olsalar da, JAK inhibitörlerinin oral yolla kullanılabilmesi oldukça avantajlıdır. Ayrıca sistemik kullanımdaki yan etkilerine karşın, sadece hastalıklı bölgeye uygulanabilen topikal formülasyonlarının da oldukça etkili olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Sözü edilen nedenler doğrultusunda küçük moleküllü ilaçların dermatolojik hastalıklarda kullanılmalarının oldukça umut verici olduğu görülmektedir.

Kaynaklar

1. Banerjee S, Biehl A, Gadina M, ve ark.. JAK-STAT signaling as a target for inflammatory and autoimmune diseases: Current and future prospects. *Drugs* 2017; 77: 521-546.
2. Roskoski R. Janus kinase (JAK) inhibitors in the treatment of inflammatory and neoplastic diseases. *Pharmacological Research* 2016; 111: 784-803.
3. Clark JD, Flanagan ME, Telliez JB. Discovery and development of janus kinase (JAK) inhibitors for inflammatory diseases. *Journal of Medicinal Chemistry* 2014; 57: 5023-5038.
4. Gadina M, Gazaniga N, Vian L, ve ark. Small molecules to the rescue: inhibition of cytokine signaling in immune-mediated diseases. *Journal of Autoimmunity* 2017 (in press)

5. O'Shea JJ, Holland SM, Staudt LM. JAKs and STATs in immunity, immunodeficiency, and cancer. *N Engl J Med* 2013; 368: 161-170.
6. Samadi A, Nasrollahi SA, Hashemi A, ve ark. Janus kinase (JAK) inhibitors for the treatment of skin and hair disorders: a review of literature. *Journal of Dermatol Treatment* 2017; 28: 476-483.
7. Shreberk-Hassidim R, Ramot Y, Zlotogorski A. Janus kinase inhibitors in dermatology: a systematic review. *J Am Acad Dermatol* 2017; 76: 745-753.
8. Damsky W, King BA. JAK inhibitors in dermatology: The promise of a new drug class. *J Am Acad Dermatol* 2017; In press.
9. Krueger J, Clark JD, Suarez-Farinas M, ve ark. Tofacitinib attenuates pathologic immune pathways in patients with psoriasis: A randomized phase 2 study. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137: 1079-1090.
10. Bachelez H, van de Kerkhof PC, Strohal R, ve ark. Tofacitinib versus etanercept or placebo in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: a phase 3 randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2015; 386: 552-561.
11. Papp KA, Menter MA, Abe M, ve ark. Tofacitinib, an oral janus kinase inhibitor, for the treatment of chronic plaque psoriasis: results from two, randomized, placebo-controlled, phase 3 trials. *Br J Dermatol* 2015; 173: 949-961.
12. Papp KA, Krueger JG, Feldman SR, ve ark. Tofacitinib, an oral janus kinase inhibitor, for the treatment of chronic plaque psoriasis: Long-term efficacy and safety results from 2 randomized phase-III studies and 1 open-label long-term extension study. *J Am Acad Dermatol* 2016; 74: 841-850.
13. Bissonnette R, Iversen L, Sofen H, ve ark. Tofacitinib withdrawal and retreatment in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2015; 172: 1395-1406.
14. Zhang JZ, Tsai TF, Lee MG, ve ark. The efficacy and safety of tofacitinib in asian patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis: a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Dermatological Science* 2017; 88: 35-45.
15. Punwani N, Burn T, Scherle P, ve ark. Down modulation of key inflammatory cell markers with a topical Janus kinase 1/2 inhibitor. *Br J Dermatol* 2015; 173: 989-997.
16. Ports WC, Khan S, Lan S, ve ark. A randomized phase 2a efficacy and safety trial of the topical Janus kinase inhibitor tofacitinib in the treatment of chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 2013; 169: 137-145.
17. Papp KA, Bissonnette R, Gooderham M, ve ark. Treatment of plaque psoriasis with an ointment formulation of the Janus kinase inhibitor, tofacitinib: a phase 2b randomized clinical trial. *BMC Dermatol* 2016; 16: 15.
18. Paller AS, Kabashima K, Bieber T. Therapeutic pipeline for atopic dermatitis: End of the drought? *J Allergy Clin Immunol* 2017; 140: 633-643.
19. Levy LL, Urban J, King BA. Treatment of recalcitrant atopic dermatitis with the oral Janus kinase inhibitor tofacitinib citrate. *J Am Acad Dermatol* 2015; 73: 395-399.
20. Bissonnette R, Papp KA, Poulin Y, ve ark. Topical tofacitinib for atopic dermatitis: a phase IIa randomized trial. *Br J Dermatol* 2016; 175: 902-911.
21. Gupta AK, Carviel JL, Abramovits W. Efficacy of tofacitinib in treatment of alopecia universalis in two patients. *JEADV* 2016; 30: 1373-1378.
22. Xing L, Dai Z, Jabbari A, ve ark. Alopecia areata is driven by cytotoxic T lymphocytes and is reversed by JAK inhibition. *Nat Med* 2014; 20: 1043-1049.
23. Harel S, Higgins CA, Cerise JE, ve ark. Pharmacologic inhibition of JAK-STAT signaling promotes hair growth. *Sci Adv* 2015; 1: e1500973.
24. Meehansan J, Thummakriengkrai J, Ponnikorn S, ve ark. Efficacy of topical tofacitinib in promoting hair growth in non-scarring alopecia: possible mechanism via VEGF induction. *Arch Dermatol Res* 2017; 309: 729-738.
25. Craiglow BG, King BA. Killing two birds with one stone: oral tofacitinib reverses alopecia universalis in a patient with plaque psoriasis. *J Invest Dermatol* 2014; 134: 2988-2990.
26. Kennedy Crispin M, Ko JM, Craiglow BG, ve ark. Safety and efficacy of the JAK inhibitor tofacitinib citrate in patients with alopecia areata. *JCI Insight* 2016; 1: e89776.
27. Liu LY, Craiglow BG, Dai F, King BA. Tofacitinib for the treatment of severe alopecia areata and variants: a study of 90 patients. *J Am Acad Dermatol* 2017; 76: 22-28.
28. Castelo-Soccio L. Experience with oral tofacitinib in 8 adolescent patients with alopecia universalis. *J Am Acad Dermatol* 2017; 76: 754-755.
29. Craiglow BG, Liu LY, King BA. Tofacitinib for the treatment of alopecia areata and variants in adolescents. *J Am Acad Dermatol* 2017; 76: 29-32.
30. Dhayalan A, King BA. Tofacitinib Citrate for the treatment of nail dystrophy associated with alopecia universalis. *JAMA Dermatol* 2016; 152: 492-493.
31. Erduran F, Adışen E, Aksakal AB. Excellent response to tofacitinib treatment in a patient with alopecia universalis. *Acta Dermatovenerol APA* 2017; 26: 47-49.
32. Salman A, Sarac G, Ergun T. Alopecia universalis unresponsive to treatment with tofacitinib: report of a case with a brief review of the literature. *Dermatology online Journal* 2017; 23: 15.
33. Mackay-Wiggan J, Jabbari A, Nguyen N, ve ark. Oral ruxolitinib induces hair regrowth in patients with moderate-to-severe alopecia areata. *JCI Insight* 2016; 1: e89790.
34. Craiglow BG, Tavares D, King BA. Topical ruxolitinib for the treatment of alopecia universalis. *JAMA Dermatol* 2016; 152: 490-491.
35. Bayart CB, DeNiro KL, Brichta L, ve ark. Topical janus kinase inhibitors for the treatment of pediatric alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 2017; 77: 167-170.

36. Craiglow BG, King BA. Tofacitinib citrate for the treatment of vitiligo: a pathogenesis-directed therapy. *JAMA Dermatol* 2015; 151: 1110-1112.
37. Harris JE, Rashighi M, Nguyen N, ve ark. Rapid skin repigmentation on oral ruxolitinib in a patient with coexistent vitiligo and alopecia areata (AA). *J Am Acad Dermatol* 2016; 74: 370-371.
38. Liu LY, Strassner JP, Refat MA ,ve ark. Repigmentation in vitiligo using the janus kinase inhibitor tofacitinib may require concomitant light exposure. *J Am Acad Dermatol* 2017; 77: 675-682.
39. Rothstein B, Joshipura D, Saraiya A, ve ark. Treatment of vitiligo with the topical Janus kinase inhibitor ruxolitinib. *J Am Acad Dermatol* 2017; 76: 1054-1060.
40. Kurtzman DJB, Wright NA, Lin J, ve ark. Tofacitinib citrate for refractory cutaneous dermatomyositis: an alternative treatment. *JAMA Dermatol* 2016; doi:10.1001/jamadermatol.2016.0866.
41. Hornung T, Janzen V, Wenzel J. Remission of recalcitrant dermatomyositis treated with ruxolitinib. *N Engl J Med* 2014; 371: 2537-2538.
42. Wenzel J, vanHolt N, Maier J, ve ark. JAK1/2 inhibitor ruxolitinib controls a case of chilblain lupus erythematosus. *J Invest Dermatol* 2016; 136: 1281-1283.
43. King B, Lee AI, Choi J. Treatment of hypereosinophilic syndrome with cutaneous involvement with the JAK inhibitors Tofacitinib and Ruxolitinib. *J Invest Dermatol* 2017; 137: 951-954.
44. Fukuyama T, Ehling S, Cook E, ve ark. Topicaly administered Janus-kinase inhibitors tofacitinib and oclacitinib display impressive antipruritic and anti-inflammatory responses in a model for allergic dermatitis. *J Pharmacol Exp Ther* 2015; 354: 394-405.
45. Damsky W, King BA. Idiopathic erythema multiforme: evidence of underlying Janus kinase-signal transducer and activator of transcription activation and successful treatment with tofacitinib. *JAAD Case Reports* 2016; 2: 502-504.
46. Vesely MD, Imaeda S, King BA. Tofacitinib citrate for the treatment of refractory, severe chronic actinic dermatitis. *JAAD Case Reports* 2017; 3: 4-6.
47. Winthrop KL, Park S-h, Gul A, ve ark. Tuberculosis and other opportunistic infections in tofacitinib-treated patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2016; 75: 1133-1138.
48. Souto A, Maneiro JR, Salgado E, ve ark. Risk of tuberculosis with chronic immune-mediated inflammatory disease treated with biologics and tofacitinib: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and long-term extension studies. *Rheumatology* 2014; 53: 1872-1885.
49. Winthrop KL, Lebwohl M, Cohen AD, ve ark. Herpes zoster in psoriasis patients treated with tofacitinib. *J Am Acad Dermatol* 2017; 7: 302-309.
50. Wu JJ, Strober BE, Hansen PR, ve ark.. Effects of tofacitinib on cardiovascular risk factors and cardiovascular outcomes based on phase III and long-term extension data in patients with plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2016; 75: 897-905.
51. Wolk R, Armstrong EJ, Hansen PR, ve ark. Effect of tofacitinib on lipid levels and lipid-related parameters in patients with moderate to severe psoriasis. *J of Clinical Lipidology* 2017; 11: 1243-1256.
52. Kim J, Tomalin L, Lee L, ve ark. Reduction of inflammatory and cardiovascular proteins in the blood of psoriasis patients; differential responses between tofacitinib and etanercept bafter 4 weeks of treatment. *J InvestDermatol* 2017; doi: 10.1016/j.jid. 2017; 08: 040.
53. Curtis JR, Lee EB, Kaplan IV, ve ark. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor: analysis of malignancies across the rheumatoid arthritis clinical development programme. *Ann Rheum Dis* 2016; 75: 831-841.
54. Maneiro JR, Souto A, Gomez-Reino JJ. Risks of malignancies related to tofacitinib and biological drugs in rheumatoid arthritis: Systematic review, meta-analysis, and network meta-analysis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 2017; 47: 149-156.
55. Al-Ali HK, Griesshammer M, le Coutre P, ve ark. Safety andefficacy of ruxolitinib in an open-label, multicenter, single-arm phase 3b expanded-access study in patients with myelofibrosis: a snapshot of 1144 patients in the JUMP trial. *Haematologica* 2016; 101: 1065-1073.
56. Verstovsek S, Vannucchi AM, Griesshammer M, ve ark. Ruxolitinib versus best available therapy in patients with polycythemia vera: 80-week follow-up from the RESPONSE trial. *Haematologica* 2016; 101: 821-829.
57. Song J, Song A, Palmares T, ve ark. Ruxolitinib found to cause eyelash growth: a case report. *J Medical Case Reports* 2017; 11: 189.
58. Levy RA, Jesus GR, Jesus NR, ve ark. Critical review of the current recommendations for the treatment of systemic inflammatory rheumatic diseases during pregnancy. *Autoimmunity Reviews* 2016; 15: 955-963.
59. Winthrop KL, Silverfield J, Racewicz A, ve ark.The effect of tofacitinib on pneumococcal and influenza vaccine responses in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2016;75 :687-695.