

## JAK-Hemmer

# Potenzial in zahlreichen dermatologischen Indikationen

Zahlreiche Vorträge und E-Poster beim diesjährigen Jahrestreffen der «American Academy of Dermatology (AAD)» in San Diego widmeten sich der Substanzklasse der JAK-Inhibitoren, die in immer mehr Indikationen vordringen. Nachfolgend eine Synopse der diesbezüglich präsentierten Daten.

Die JAK-Inhibitoren haben die Zytokin-Signalübertragung über den JAK-STAT-Signalweg zum Ziel und können damit auf vielfältige Weise auf immunologische Vorgänge und das Zellwachstum Einfluss nehmen. Im Vergleich zu Biologika ist ihr Ansatzpunkt breiter, da unterschiedlichste Zytokine über diesen Signalweg wirken. Bisher sind JAK-Hemmer bereits zur Behandlung der atopischen Dermatitis und der Alopecia areata zugelassen, doch positive Daten gibt es auch für eine Reihe weiterer dermatologischer Indikationen.

### Hoffnung für Patienten mit Prurigo nodularis

Schon aus den Zulassungsstudien der atopischen Dermatitis ist die starke und rasch eintretende juckreizstillende Wirkung der JAK-Hemmer bekannt. Dies gab den Ausschlag dafür, sie auch bei Prurigo nodularis (PN) zu untersuchen, dessen vorherrschendes Symptom starker Juckreiz ist, der die Lebensqualität der Betroffenen stark in Mitleidenschaft ziehen kann. Prof. Martin Metz von der Charité Berlin (D) wies darauf hin, dass auch in der Pathogenese von PN der JAK/STAT-Signalweg eine grosse Rolle spielt. Die von Metz vorgestellte Phase-II-Studie verglich den JAK1-Hemmer Povorcitinib in 4 verschiedenen Dosierungen mit Placebo in der Therapie von PN über 16 Wochen (1). In den Ausgangsbefunden präsentierte sich die Studienpopulation als typisch für PN. Dazu gehörte laut Metz eine stark ausgeprägte Komorbidität, ein Mittelwert von 31,5 kg/m<sup>2</sup> im Body-Mass-Index, sowie ein mittlerer Juckreiz-Score von 8 auf einer numerischen Ratingskala (NRS).

Primärer Studienendpunkt war die Überlegenheit des JAK1-Hemmers gegenüber Placebo hinsichtlich einer Verbesserung des Juckreizes um mindestens 4 Punkte (NRS4) gegenüber dem Ausgangswert, eine Veränderung, die auch als klinisch relevant gilt. Es wurde auch eine Dosis-Wirkungs-Beziehung festgestellt. Der Patientenanteil mit NRS4 in Woche 16 entsprach 36,1 Prozent bei 15 mg, 44,4 Prozent bei 45 mg und 54,1 Prozent bei 75 mg Povorcitinib; im Vergleich dazu 8,1 Prozent im Placeboarm. Die Unterschiede zwischen Verum- und Placebogruppe waren sämtlich signifikant, mit P-Werten zwischen < 0,01 und < 0,0001. In der höchstdosierten Gruppe trat NRS4 nach einer medianen Zeit von nur 17 Tagen ein.

Besonders erwähnenswert war aus Sicht von Metz zudem, dass fast die Hälfte der Patienten (48,6%) in der 75-mg-Gruppe einen Behandlungserfolg im Sinne eines Investigator-Global-Assessment (IGA) von 0/1 erreichten. Gemeinsam wurden NRS4 und IGA 0/1 bei 8,3 Prozent (15 mg), 22,2 Prozent (45 mg) und 35,1 Prozent (75 mg) gegenüber 2,7 Prozent im Placeboarm beobachtet. Die Verträglichkeit des Wirkstoffes wurde generell als gut beurteilt; es zeigten sich auch keine neuen Sicherheitssignale. Zusammengefasst weisen die Ergebnisse auf Povorcitinib als vielversprechenden Kandidaten für die Behandlung von Patienten mit PN hin, einer Patientengruppe, die derzeit nur unzureichend versorgt werden kann (1).

Auch Upadacitinib erwies sich in einer als Poster vorgestellten Pilotstudie an 10 intensiv vorbehandelten PN-Patienten als wirksam (2). Die Patienten wiesen bei Studienbeginn einen mittleren Juckreiz auf einer NRS von 8,1 ± 1,5 auf; bereits in Woche 4 betrug dieser nur mehr 1,5 ± 1,1. Durch die Therapie verbesserte sich auch ihre Lebensqualität.

### Lokaltherapie mit JAK-Hemmer wirksam bei leichter Hidradenitis suppurativa

Eine weitere mögliche künftige Indikation für JAK-Hemmer ist die Hidradenitis suppurativa (HS). Wie Prof. Martina Porter aus Boston (Massachusetts/USA) betonte, fehlen gerade für leichtere Formen der HS zugelassene Therapieoptionen. Dies gab den Ausschlag dafür, den topischen selektiven JAK1/JAK2-Hemmer Ruxolitinib aufgrund dessen starker antiinflammatorischer Wirkung in dieser Indikation zu untersuchen (3). Die Phase-II-Studie erstreckte sich über 16 Wochen, in denen die 69 teilnehmenden Erwachsenen ihre Läsionen entweder mit Ruxolitinib-Creme (1,5%) oder Vehikel behandelten. Alle Patienten hatten HS im Hurley-Stadium 1 oder 2, 3 bis 10 Abszesse und entzündliche Knoten sowie eine betroffene Körperoberfläche von unter 20 Prozent. Primärer Endpunkt war die Veränderung der Abszesse und entzündlichen Knoten. Der Unterschied zwischen Verum- und Vehikelgruppe war signifikant (p < 0,05), mit -3,61 gegenüber -2,42. Im Vergleich zur Vehikelgruppe erreichten zusätzlich auch mehr Patienten mit Ruxolitinib

Tabelle:

### Inzidenzraten von Nebenwirkungen zwischen JAK-Hemmern und Nicht-JAK-Wirkstoffen (5)

Nebenwirkung	IR pro 100 Pt-Jahre		p-Wert
	JAK-Hemmer	Nicht-JAK-Wirkstoffe	
Malignität (ausser NMSC)	0,6 [0,5-0,6]	0,6 [0,5-0,8]	0,682
NMSC	0,4 [0,3-0,4]	0,6 [0,5-0,7]	< 0,0001
MACE	0,3 [0,3-0,4]	0,6 [0,5-0,8]	< 0,0001
VTE	0,1 [0,1-0,1]	0,4 [0,1-0,8]	0,097
Schwere Infektion	2,1 [2,0-2,3]	1,8 [1,5-2,2]	0,087
Herpes zoster Virusinfektion (schwer und nicht schwer)	3 [2,8-3,1]	0,5 [0,4-0,7]	< 0,001

IR = Inzidenzrate, Pt = Patienten, NMSC = nicht melanotischer Hautkrebs, MACE = schwere kardiale Komplikationen, VTE = venöse Thromboembolien

(79,2%) eine Hidradenitis Suppurativa Clinical Response (HiSCR), entsprechend einer mindestens 50-prozentigen Verminderung von Abszessen und entzündlichen Knoten. Dazu kam ein stärkerer Rückgang im International Hidradenitis Suppurativa Severity Score System (IHS4), der unter Ruxolitinib mit -4,46 und unter Vehikel mit -2,66 gemessen wurde. Innerhalb der Studie verringerten sich Hautschmerz und Juckreiz, die zu Beginn moderat ausgeprägt waren, in beiden Gruppen in ähnlichem Ausmass. Porter unterstrich, dass die Ruxolitinib-Creme gut vertragen wurde und in der Verumgruppe keine schweren behandlungsbedingten Ereignisse auftraten (3). Als häufigste Nebenwirkungen unter Ruxolitinib wurden bei je 5,9 Prozent Nasopharyngitis und COVID-19 beobachtet. In der Vehikel-Gruppe war Übelkeit am häufigsten (5,7%).

### JAK-Hemmer fördern auch die Repigmentierung bei Vitiligo

Positive Wirkbelege aus Phase-II-Studien wurden am AAD-Kongress auch für die Vitiligo vorgestellt. Erwachsene Patienten mit nicht-segmentaler Vitiligo (n=185) wurden hier 24 Wochen lang mit verschiedenen Dosen von Upadacitinib behandelt (4). Primärer Studienendpunkt war die prozentuale Veränderung des Facial Vitiligo Area Scoring Index (F-VASI) nach 24 Wochen im Vergleich zu Plazebo. Die beiden höchsten Upadacitinib-Dosisgruppen (22 mg und 11 mg) erreichten den primären Endpunkt: In der 22-mg-Dosisgruppe wurde der F-VASI um -34 Prozent ( $p \leq 0,05$  gegenüber Plazebo), in der 11-mg-Gruppe um -35,6 Prozent ( $p \leq 0,01$  gegenüber Plazebo) reduziert, verglichen mit -14,4 Prozent in der Plazebogruppe. Signifikante Verringerungen wurden auch bei den Veränderungen der Vitiligo am gesamten Körper (T-VASI) festgestellt.

Im Anschluss an die doppelblinde Studienphase von 24 Wochen schloss sich eine offene Studienphase bis Woche 54 an, in der die Upadacitinib-Patienten mit

der ursprünglich verabreichten Dosis weiterbehandelt und Plazebo-Patienten auf eine vorher festgelegte Upadacitinib-Dosis von 11 mg oder 22 mg umgestellt wurden. Wie Prof. Thierry Passeron aus Nizza (F) bei Vorstellung der Ergebnisse ausführte, verbesserten sich sowohl der F-VASI als auch der T-VASI bis Woche 52 kontinuierlich weiter. Nach einem Jahr hatte sich der F-VASI in den beiden höchsten Dosen bei den ab Baseline behandelten Patienten um 60 bis 65 Prozent verringert (4). 77 bis 90 Prozent der Patienten befanden die Vitiligo nach einem Jahr als «etwas oder viel besser», das ärzteurteil fiel ähnlich positiv aus. Derzeit wird aufgrund dieser Wirkbelege eine Phase-III-Studie mit Upadacitinib in einer Dosis von 11 mg in dieser Indikation durchgeführt.

### Sicherheitsprofil besser als bei konventionellen Immunsuppressiva

Offiziellen Empfehlungen zufolge sollen JAK-Hemmer nach negativen Studiendaten mit dem Pan-JAK-Inhibitor Tofacitinib bei Patienten im Alter von 65 Jahren oder älter, bei Patienten mit erhöhtem Risiko für schwere Herz-Kreislauf-Probleme oder erhöhtem Risiko für thromboembolische Ereignisse nur zurückhaltend eingesetzt werden. Hinsichtlich der Sicherheit von JAK-Hemmern zeigte eine aktuelle Untersuchung aus den USA, die den 3. Preis der prämierten AAD-Poster gewann, ein beruhigendes Bild. Die Studienautoren beleuchteten die Inzidenzrate (IR) pro 100 Patientenjahre (PY) von JAK-Inhibitoren und verglichen sie mit denjenigen anderer Immunmodulatoren (5). Hier gingen Daten zu Baricitinib, Tofacitinib, Upadacitinib, Ruxolitinib und Filgotinib ein. Die einbezogenen Nicht-JAK-Wirkstoffe waren Ciclosporin, Methotrexat, Prednison sowie Etanercept und Adalimumab (5).

Bezüglich schwerwiegender Infektionen, venöser Thromboembolien (VTE) und Malignome wurde kein signifikanter Unterschied in der IR zwischen JAK-Inhibitoren und den Vergleichswirkstoffen festgestellt. Allerdings bestätigte sich ein deutliches Herpes-zoster-Signal: Schwerwiegende und nicht schwerwiegende Herpes-zoster-Ereignisse traten signifikant häufiger bei JAK-Inhibitor-Therapie auf (3/100 PJ bei JAK-Inhibitoren gegenüber 0,5/100 PJ;  $P < 0,001$ ) (Tabelle) (5).

Von Vorteil erwiesen sich die JAK-Inhibitoren dagegen bei der Inzidenzrate von nicht-melanozytärem Hautkrebs (NMSC). Zudem wurden bei Behandlung mit JAK-Inhibitoren signifikant niedrigere IR pro 100 PY bei schweren kardialen Komplikationen (MACE) festgestellt (IR von 0,3 gegenüber 0,6 bei konventionellen Immunsuppressiva;  $p < 0,0001$ ) (5). ▲

Susanne Kammerer

## Referenzen:

1. Metz M: Efficacy and safety of oral povorcitinib in patients with prurigo nodularis: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 study. Late-Breaker-Session-2, AAD Jahreskongress 2024.
2. Kim Y et al.: Efficacy and safety of upadacitinib in refractory prurigo nodularis. Poster 52652, AAD 2024.
3. Porter MJ et al.: Efficacy and safety of ruxolitinib cream in patients with hidradenitis suppurativa (Hurley Stage I and II): results from a randomised, double-blind, vehicle-controlled phase 2 study. Late-Breaker-Session-2, AAD 2024.
4. Passeron T: Efficacy and safety after 52 weeks of once-daily upadacitinib in adults with extensive non-segmental vitiligo (NSV): final results from a phase 2, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. Late-Breaker-Session-1, AAD 2024.
5. Lamberg O et al.: Long-term adverse event risks of systemic Janus kinase (JAK) inhibitors versus traditional immunomodulators. Poster Nr. 53329, AAD 2024.