

JAK-Inhibitoren in der rheumatoiden Arthritis – ein genauer Blick



Referenten:

Prof. Dr. med. Bimba Hoyer

Prof. Dr. med. Eugen Feist

Moderator:

Prof. Dr. med. Gerd Burmester

Vortrag 1: Der JAK/STAT-Signalweg und seine pathophysiologische Rolle in der RA

Prof. Dr. med. Birba Hoyer

Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel

Klinik für Innere Medizin I, Sektion für Rheumatologie

Interessenskonflikt

Prof. Dr. med. Bimba Hoyer erhielt Honorare für Beratungstätigkeiten und Vorträge von:

AbbVie, Amgen, BMS, Boehringer, Chugai, Gilead, GSK, Hexal, Janssen, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, Sanofi, UCB.

Rheumatoide Arthritis – Epidemiologie und Pathogenese

Epidemiologie der rheumatoiden Arthritis

- Die rheumatoide Arthritis (RA) ist eine systemische, chronische, progressive und entzündliche Gelenkerkrankung.^{1,2}
- Ca. 1 % der Bevölkerung sind betroffen.²
- Unbehandelt führt die Erkrankung zu Gelenkdestruktionen und Behinderung der Patienten.²
- Durch frühzeitige Behandlung kann die Zerstörung der Gelenke aufgehalten werden.²

→ Hit hard and early!

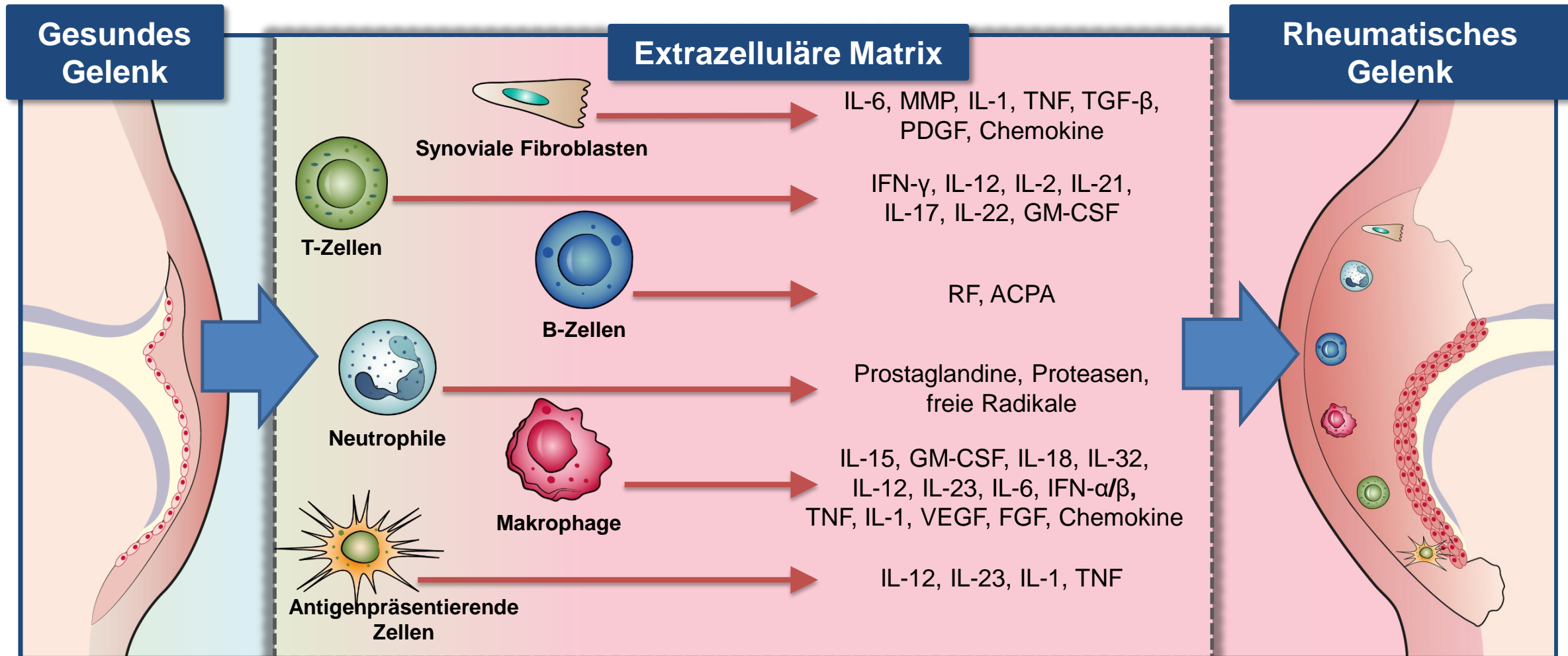
- Behandlungsziel ist die Remission bzw. eine möglichst niedrige Krankheitsaktivität.^{2,3}

Pathogenese der rheumatoiden Arthritis¹

- Abnorme Vermehrung von Immunzellen und Fibroblasten des Synovialgewebes
 - durch Dysregulation des angeborenen und erworbenen Immunsystems
- Signifikante Erhöhung von proinflammatorischen Zytokinen (z. B. TNF- α , diverse Interleukine und IFN- γ) sowie Wachstumsfaktoren (z. B. FGF-2, VEGF)
 - Fortschreiten der Erkrankung
 - Zerstörung des Gelenkknorpels und Erosion des subchondralen Knochens

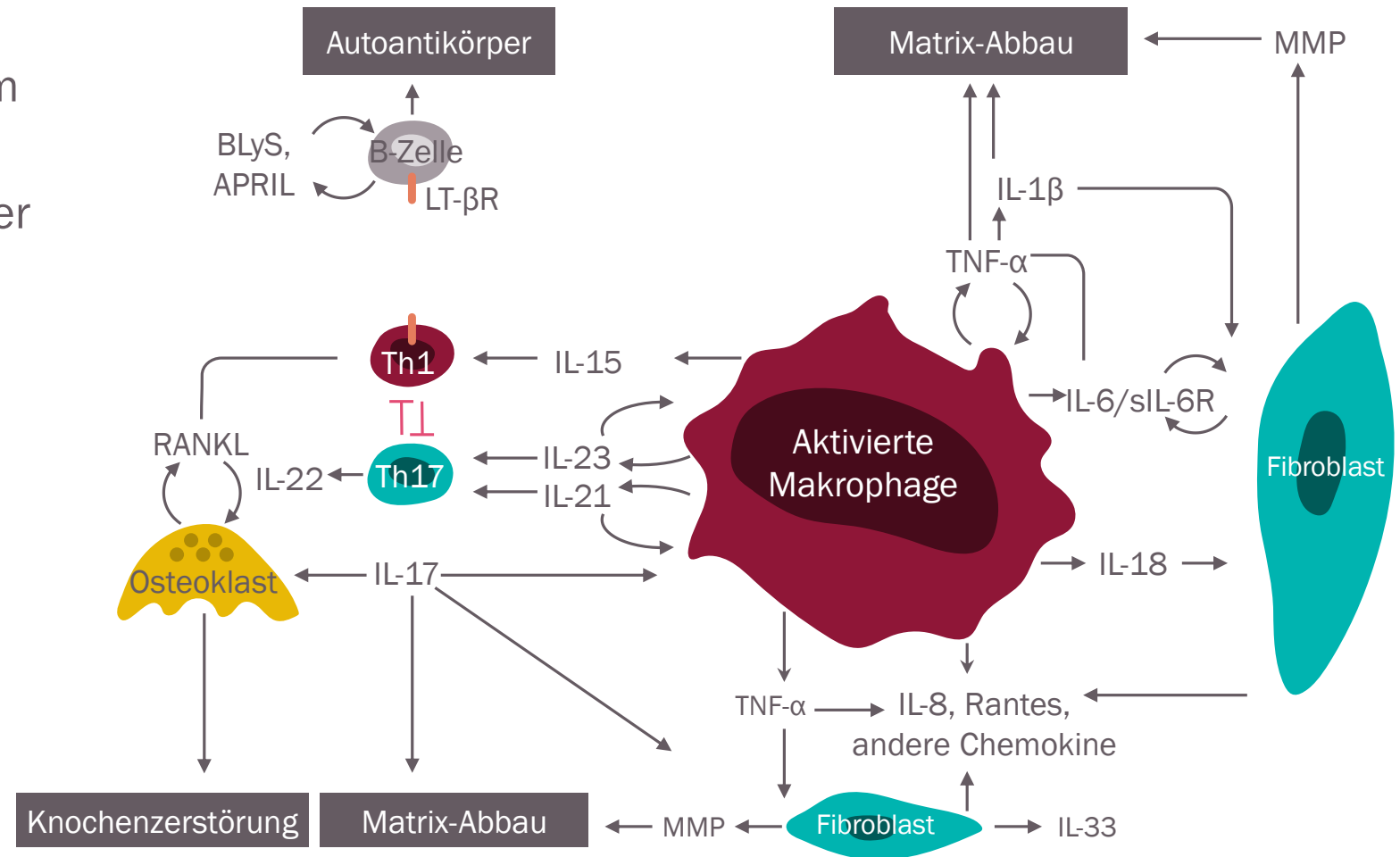
IFN- γ : Interferon gamma.; FGF: *Fibroblast Growth Factor*.; VEGF: *Vascular Endothelial Growth Factor* , TNF: Tumornekrosefaktor

Pathogenese der rheumatoiden Arthritis



Pathogene molekulare Prozesse in den Synovialgelenken

- Unterdrückung der ECM-Bildung im Knorpel¹
- Vermehrtes Auftreten apoptotischer Chondrozyten¹
- „Apoptose-Resistenz“ des Synovialgewebes¹
- Erhöhte Expression von MMP und ADAM¹



ADAM: A Disintegrin And Metalloproteinase, ECM: Extrazelluläre Matrix, IL: Interleukin, MMP: Matrix-Metalloprotease, TNF: Tumornekrosefaktor

Abb. Modifiziert nach Brennan et al. J Clin Invest. 2008;118(11):3537-45.

Bei der rheumatoiden Arthritis eingesetzte Arzneistoffe¹

Glukokortikoide

- Kortison, Prednisolon, Dexamethason

csDMARD

- In erster Linie Methotrexat

bDMARD

- z. B. Antikörper

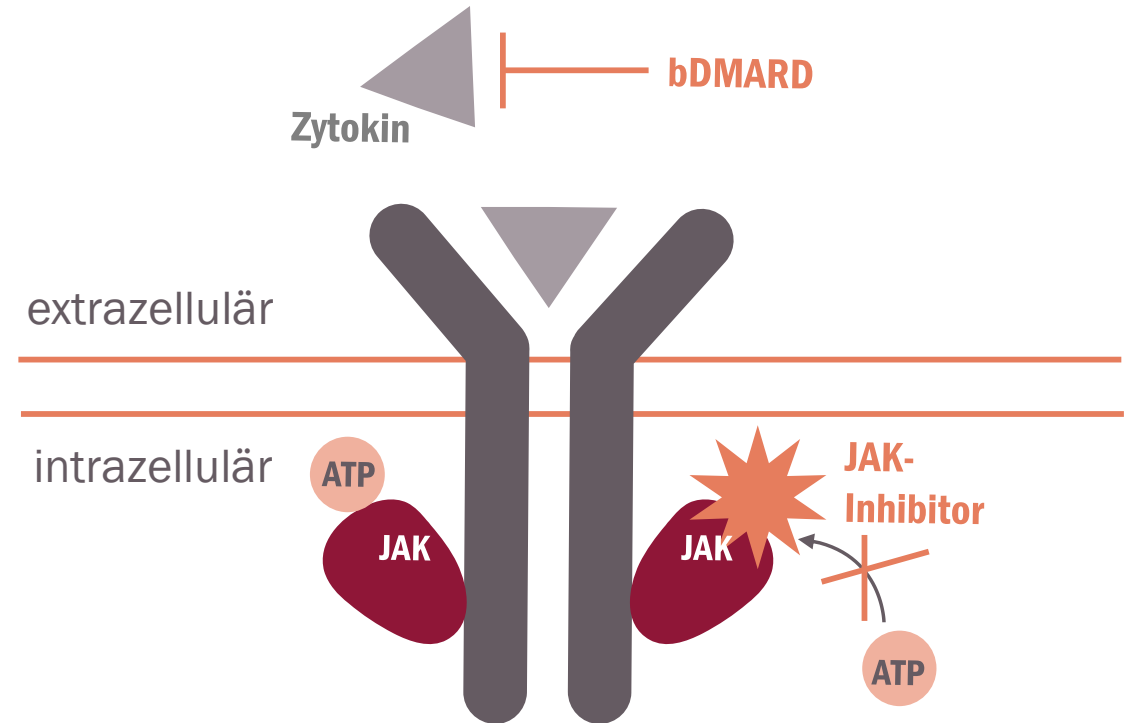
tsDMARD

- Januskinase(JAK)-Inhibitoren

bDMARD: *Biologic Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs*, csDMARD: *Conventional Synthetic Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs*, tsDMARD: *Targeted Synthetic Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs*

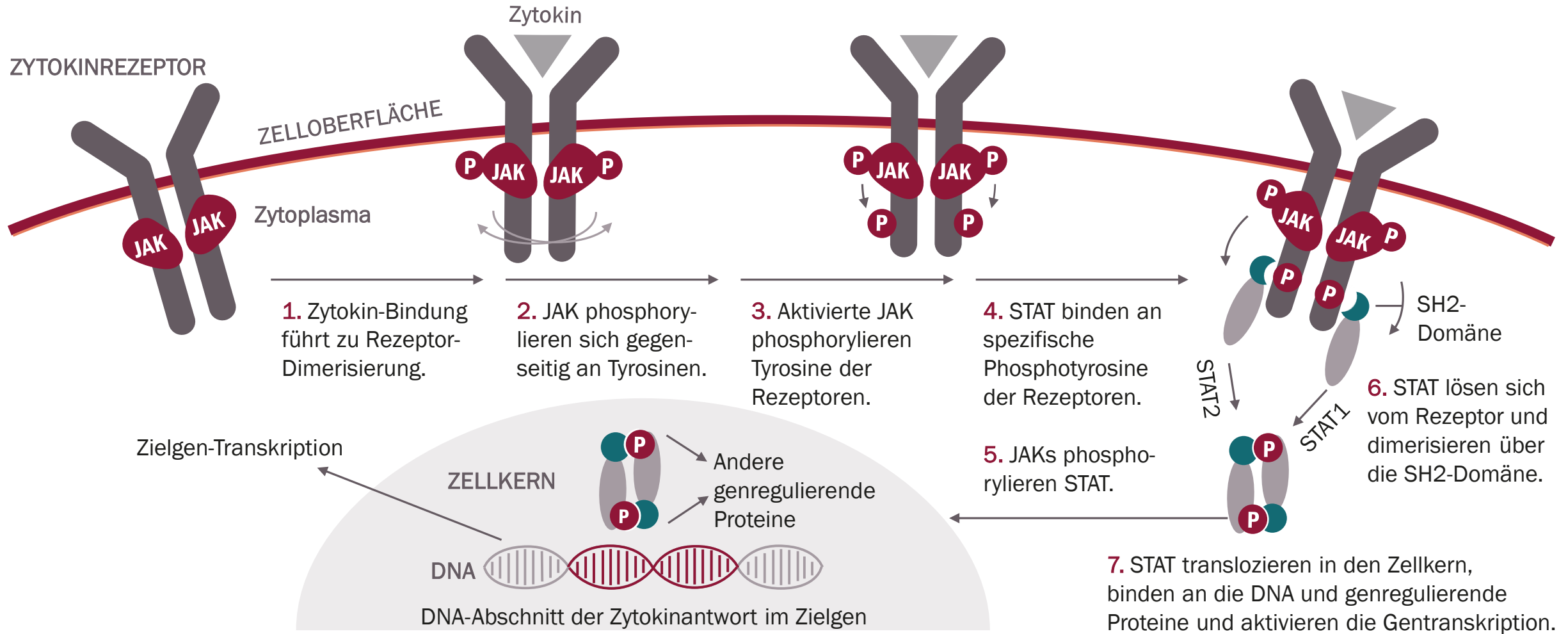
Wirkmechanismus von bDMARD vs. JAK-Inhibitoren (tsDMARD)

- **bDMARD**, z. B. der anti-TNF-Antikörper Adalimumab, **wirken extrazellulär** und sind **gegen einzelne Zytokine** gerichtet.
- **JAK-Inhibitoren (tsDMARD)** sind kleine Moleküle (*Small Molecules*), die **intrazellulär downstream** in die Zytokin-Signalwege eingreifen und so die Signalübertragung **mehrerer Zytokine gleichzeitig** hemmen können.
- JAK-Inhibitoren blockieren die ATP-Bindungsstelle der JAK und verhindern so die Signalweiterleitung.

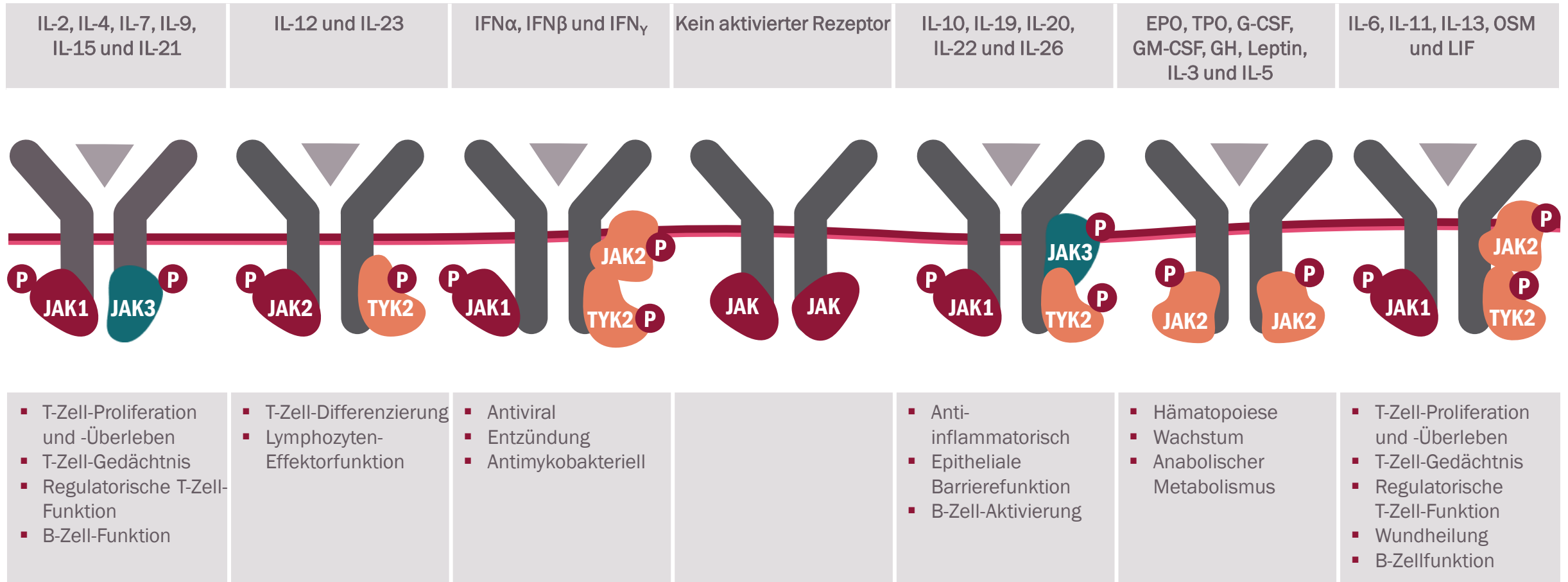


ATP: Adenosin-Triphosphat, bDMARD: *Biologic Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs*, JAK: Januskinase, TNF: Tumornekrosefaktor, tsDMARD: *Targeted Synthetic Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs*

Der JAK/STAT-Signalweg



JAK-vermittelte Zellfunktionen



GH: *Growth Hormone*, GM-CSF: Granulozyten-Monozyten-Kolonien-stimulierende Faktor, EPO: Erythropoetin, IL: Interleukin, IFN: Interferon, JAK: Januskinase, LIF: *Leukemia Inhibitory Factor*, OSM: *Oncostatin-M* TPO: Thrombopoietin, TYK: Tyrosinkinase

Therapie mit JAK-Inhibitoren

JAK-Inhibitoren in der rheumatoiden Arthritis^{1,2}

- JAK-Inhibitoren unterscheiden sich in ihrer JAK-Isotyp-Selektivität.³

	Tofacitinib	Baricitinib	Upadacitinib	Filgotinib
JAK1	Hemmung	Hemmung	Hemmung	Hemmung
JAK2	Geringe Hemmung	Hemmung	Kaum Hemmung	Kaum Hemmung
JAK3	Hemmung	Kaum Hemmung	Kaum Hemmung	Kaum Hemmung
TYK2	Kaum Hemmung	Kaum Hemmung	Kaum Hemmung	Kaum Hemmung

JAK: Januskinase, TYK: Tyrosinkinase

Pharmakologie

Mögliche Arzneimittelwechselwirkungen von JAK-Inhibitoren¹

Viele JAKi sind Substrate des Cytochrom-P450(CYP)-Systems.*

Potenzielle Wechselwirkungen mit Arzneistoffen möglich, die ebenfalls über dieses System metabolisiert werden.

CYP-Interaktionen sind nicht zwangsläufig klinisch relevant und müssen für Arzneistoffe im Einzelnen getestet werden.

Genmutationen oder Polymorphismen können zu individuellen Unterschieden des CYP-Stoffwechsels bei Patienten führen.

*Tofacitinib und Upadacitinib, gilt eingeschränkt für Baricitinib, Filgotinib wird nicht über CYP-450 metabolisiert.

JAKi: Januskinase-Inhibitoren

1. McDonnell und Dang. J Adv Pract Onc 2013;4(4):263-8.

Arzneimittelwechselwirkungen und Gegenanzeigen von JAK-Inhibitoren

	Tofacitinib ^{1,3}	Baricitinib ^{2,3}	Upadacitinib ^{2,3}	Filgotinib ^{2,4}
Beeinflussung der Bioverfügbarkeit durch Inhibierung des Cytochrom-P450-Systems	Ja	Nein	Ja	Nein
Beeinflussung der Bioverfügbarkeit durch Inhibierung von molekularen Transportern	Nein	Ja	Nein	Nein*
Dosisanpassung bei Nierenfunktionseinschränkungen	Ja	Ja	Nein, Vorsicht bei schweren Einschränkungen	Ja
Kreatinin-Clearance-Rate zwischen 30 und 60 ml/min	Nein	Dosisreduktion	Nein	Dosisreduktion
Kreatinin-Clearance-Rate (CrCl) < 30 ml/min	Dosisreduktion	Keine Anwendung	Nein	Dosisreduktion, nicht empfohlen bei CrCl<15 ml/min
Dosisanpassungen bei moderaten Leberfunktionseinschränkungen	Ja	Nein	Nein	Nein
Gegenanzeige schwere Leberfunktionseinschränkungen	Ja	Ja	Ja	Ja

**In-vitro*-Studien lassen darauf schließen, dass Filgotinib und sein primärer Metabolit GS-829845 Inhibitoren von OATP1B1 und OATP1B3 sind. Es wurden keine klinischen Studien zur Untersuchung der Wechselwirkungen mit OATP1B1- und OATP1B3-Substraten durchgeführt, sodass eine klinische Relevanz nicht ausgeschlossen werden kann.

1. www.rote-liste.de, 2. www.ema.europa.eu, 3. Veeravalli et al. Drug Safety 2020; 10.1007/s40264-020-00938-z, 4. Namour et al. Drug Metab Lett 2016;10(1):38-48.

Stellenwert von JAK-Inhibitoren in der RA-Leitlinie¹

Empfehlung von tsDMARD für Patienten mit unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeiten gegenüber csDMARD wie Methotrexat.
tsDMARD gelten als gleichwertige Alternative zu bDMARD.

bDMARD: *Biologic Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs*, csDMARD: *Conventional Synthetic Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs*, RA: *rheumatoide Arthritis*, tsDMARD: *Targeted Synthetic Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs*, RA: *Rheumatoide Arthritis*

Zusammenfassung

Die rheumatoide Arthritis (RA) ist eine systemische, chronische, progressive und entzündliche Gelenkerkrankung.

Zytokin-Signalwege spielen eine zentrale Rolle in der Pathogenese der RA.

JAK-Inhibitoren hemmen mehrere Zytokin-vermittelte Signalwege gleichzeitig.

JAK-Inhibitoren können alternativ zu bDMARD bei RA-Patienten mit unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeiten gegenüber csDMARD eingesetzt werden.