

Rheumatologie

JAK-Hemmer: Zielgerichtete Therapie macht Biologika Konkurrenz

Januskinaseinhibitoren sind selektiv immunsuppressive, entzündungshemmende und antiproliferative Wirkstoffe, die bei verschiedenen inflammatorischen Erkrankungen von Nutzen sein können. Im Rahmen eines Webinars von Rheuma Schweiz gaben Prof. Diego Kyburz, Chefarzt Rheumatologie, Unispital Basel, und Dr. Thomas Langenegger, Leitender Arzt Rheumatologie/Osteoporose, Kantonsspital Zug, einen Überblick über die Einsatzmöglichkeiten und die Verträglichkeit dieser relativ neuen Substanzklasse bei Krankheiten des rheumatischen Formenkreises.

Januskinaseinhibitoren sind medikamentöse Wirkstoffe, die in bestimmte intrazelluläre, zytokinvermittelte Signalübertragungswege eingreifen, welche in der Pathogenese verschiedener Erkrankungen, unter anderem bei rheumatoider Arthritis (RA) oder Psoriasisarthritis (PsA), eine Rolle spielen. Sie hemmen Januskinasen (JAK), Enzyme die an der Innenseite der Zellmembran mit Zytokinrezeptoren assoziiert sind und an der Weiterleitung externer Signale in den Zellkern beteiligt sind.

Die JAK-Familie umfasst 4 Mitglieder (JAK1, JAK2, JAK3, TYK2), die jeweils verschiedene Transkriptionsfaktoren (signal transducers and activators of transcription [STAT]: STAT1, -2, -3, -4, -5a, -5b, -6) aktivieren, welche wiederum

im Zellkern die Aktivität von proinflammatorischen Genen stimulieren. Dieser Signalübertragungsweg wird deshalb auch als «JAK-STAT pathway» bezeichnet. Aufgrund der verschiedenen Mitglieder der JAK-Familie kann laut Kyburz eine gewisse Selektivität des Signallings abgeleitet werden, das heisst, die verschiedenen Rezeptoren, die jeweils etwa mit bestimmten Wachstumsfaktoren wie Erythropoetin, Thrombopoetin und Granulozyten-Monozyten-Kolonien-stimulierendem Faktor (GM-CSF), Interleukinen (IL) oder Interferonen interagieren, benötigen zur Signalübertragung jeweils andere JAK. «Durch eine selektive Inhibierung von JAK über spezifische JAK-Hemmer lässt sich somit eine selektive Hemmung von Zytokinen erreichen, was für die Beurteilung der Wirksamkeit und der Nebenwirkungen von JAK-Hemmern von Bedeutung ist», erklärte der Rheumatologe.

Derzeit in der Schweiz in rheumatologischen Indikationen zugelassene JAK-Inhibitoren (JAKi) sind Tofacitinib (Tofa; Xeljanz®, zugelassen seit 7/2013), Baricitinib (Bari; Olumiant®, 6/2017) und Upadacitinib (Upa; Rinvoq®, 1/2020); vor der Zulassung stehen Filgotinib (Jyseleca®) und Peficitinib (Smyraf®). Darüber hinaus befinden sich mehrere weitere Substanzen in klinischer Entwicklung. Derzeit bestehen Indikationen für den Einsatz von JAKi bei RA (Tofa, Bari, Upa), PsA (Tofa, Upa [Kassenzulässigkeit ausstehend]), Spondylitis ankylosans (Upa [Kassenzulässigkeit ausstehend]) und Colitis ulcerosa (Tofa).

KURZ & BÜNDIG

- ▶ Die Wirksamkeit von JAK-Inhibitoren (JAKi) bei Patienten mit inadäquatem Ansprechen auf Methotrexat (MTX) und Biologika ist belegt und klinisch mindestens vergleichbar mit derjenigen von TNF-Inhibitoren (TNFi) und Abatacept.
- ▶ JAKi allein sind vergleichbar wirksam wie in Kombination. Jedoch wurde die Nichtunterlegenheit von Tofacitinib bei Patienten mit inadäquatem Ansprechen auf MTX nicht gezeigt, und die radiologische Progression wurde mit einer Baricitinib/MTX-Kombination stärker supprimiert.
- ▶ Die EULAR empfiehlt JAKi bei Patienten mit inadäquatem Ansprechen auf MTX (gleichwertige Option wie Biologika) und auf Biologika. Falls konventionelle Medikamente unverträglich sind, soll vorzugsweise ein JAKi oder ein Interleukin-6-Inhibitor gegeben werden.
- ▶ JAKi besitzen im Allgemeinen ein gutes Sicherheitsprofil. Es bestehen allerdings gewisse Risiken für das Auftreten von Infektionen (insb. Herpes zoster), thromboembolischen Ereignissen und Malignomen. Auch das kardiovaskuläre Sicherheitsprofil ist zu berücksichtigen.

Wirksamkeit

Für alle JAKi sei ein ausgedehntes Entwicklungsprogramm mit randomisierten, kontrollierten Studien (RCT) sowohl an Methotrexat-(MTX-)naiven RA-Patienten (Ersttherapie) als auch an solchen, die inadäquat auf konventionelle Basismedikamente (insb. MTX) oder Biologika (TNF-Inhibitoren [TNFi]) angesprochen hätten, durchgeführt worden, berichtete Kyburz. Erstere Patienten, gleichzeitig auch die Indikationspopulation, bei der JAKi am häufigsten eingesetzt werden, wurden in der ORAL-STANDARD-Studie mit Tofa im Vergleich zu dem TNFi Adalimumab (Ada) untersucht. Für

beide Substanzen zeigte sich gegenüber Plazebo, jeweils in Kombination mit MTX, ein signifikant besseres Therapieansprechen. Die unter Plazebo plus MTX beobachtete radiologische Progression der RA wurde nach 6 Monaten Therapie mit Tofa (2-mal 5 mg/Tag und 2-mal 10 mg/Tag) gehemmt, mit der höheren Tofa-Dosis sogar signifikant.

Die Wirksamkeit von Bari bei Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf MTX wurde in Phase III unter anderem in der RA-BEAM-Studie wiederum gegen Ada beziehungsweise Plazebo geprüft. Mit beiden Substanzen ergaben sich im Vergleich mit Plazebo deutlich bessere Responderaten, wobei zu bestimmten Zeitpunkten Bari auch gegenüber Ada im Vorteil war. Auch das DAS28-Ansprechen (DAS28: Disease Activity Score an 28 Gelenken) verbesserte sich mit Ada und deutlicher noch mit Bari jeweils signifikant gegenüber Plazebo. Die Untersuchung des radiologischen Ansprechens (Gesamt-Sharp-Score [TSS], Erosion-Score, Gelenkspaltverschmälerung) erbrachte mit Tofa wie auch mit Ada signifikante Verbesserungen gegenüber Plazebo, wobei sich beide Medikamente untereinander in ihrer Wirksamkeit nicht signifikant unterschieden.

Als bis anhin letzter Vertreter der JAKi ist Upa auf den Markt gekommen. Dieser Wirkstoff wurde in der SELECT-COMPARE-Studie wiederum an Patienten mit inadäquatem MTX-Ansprechen im Vergleich mit Ada und Plazebo sowie jeweils kombiniert mit MTX geprüft. Auch hier zeigten sich gegenüber Plazebo deutlich bessere Ansprechraten mit Upa wie auch mit Ada, wobei das DAS28-Ansprechen mit Upa auch gegenüber Ada nochmals signifikant stärker ausfiel.

Eine weitere plazebokontrollierte Vergleichsstudie hat einen JAKi, in dem Fall wiederum Upa, direkt gegen ein bDMARD (biological disease-modifying antirheumatic drugs), nämlich den CTLA4-Agonisten (CTLA4: cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4) Abatacept (Aba), wiederum jeweils in Kombination mit MTX bei Patienten mit moderater bis schwerer aktiver RA geprüft, die zuvor mindestens 3 Monate lang mit einem bDMARD behandelt worden waren. Im Ergebnis schnitt Upa hier im primären Endpunkt (DAS28-CRP-Ansprechen nach 12 Wochen [CRP: C-reaktives Protein], getestet für Nichtunterlegenheit) nicht schlechter und in den sekundären Endpunkten (DAS28-CRP-Ansprechen nach 12 Wochen und Remission, getestet jeweils für Überlegenheit) sogar besser ab als Ada.

Aber auch in der Monotherapie seien JAKi in Studien untersucht worden, um herauszufinden, ob diese Medikamente allein ähnlich wirksam seien wie in Kombination mit MTX, so Kyburz. Hier ergaben sich beispielsweise für Bari allein und in Kombination mit MTX bei Patienten ohne Vorbehandlung mit konventionellen synthetischen DMARD (csDMARD) ähnliche Ansprechraten, die jeweils deutlich über denjenigen mit MTX allein lagen. In einer anderen Studie, in der die radiologische Progression untersucht wurde, zeigten sich bei MTX-naiven Patienten dagegen nur mit der Kombinationstherapie, nicht aber mit Bari allein, signifikant bessere Resultate als mit MTX allein. Eine JAKi-Monotherapie wurde aber auch an Patienten geprüft, die zuvor auf csDMARD inadäquat angesprochen hatten. «Das sind Patienten, die eher der Population entsprechen, in der JAK-Hemmer in der Realität zum Einsatz kommen», erklärte der Experte. In der ORAL-STRATEGY-Studie wurde dazu Tofa als

Monotherapie gegen jeweils in Kombination mit MTX verabreichtes Tofa beziehungsweise Ada getestet. Hier liess sich hinsichtlich der Ansprechraten für die Tofa-Monotherapie keine Nichtunterlegenheit nachweisen.

Es liegt inzwischen auch Evidenz vor, die nicht an selektierten Patientenpopulationen generiert wurde, sondern aus realen Behandlungsverläufen stammt. Anhand der Realworld-Daten der Swiss Clinical Quality Management Foundation (SCQM) zum Vergleich von Tofa mit TNFi wie auch mit anderen Biologika (z. B. IL-6-Inhibitoren, Aba) zeigen sich gewisse Wirksamkeitsunterschiede für die einzelnen, jeweils allein oder in Kombination eingesetzten Rheumamedikamente. Als Surrogatparameter der Wirksamkeit wurde hier die Dauer des Verbleibs auf der Therapie herangezogen. Dabei erwies sich Tofa gegenüber TNFi im Vorteil, das heisst, das Risiko für einen Therapieabbruch war unter TNFi grösser. Bei Betrachtung der Behandlungskontinuität bei Kombinations- im Vergleich zur Monotherapie ergaben sich für Tofa wie auch für andere Biologika keine signifikanten Unterschiede. Hingegen war die Wahrscheinlichkeit von Abbrüchen unter TNFi-Mono- höher als unter TNFi-Kombinationstherapie. «Die Wirksamkeit von TNFi scheint als Monotherapie also geringer zu sein als in Kombination, was sich zuvor bereits in RCT angedeutet hat», resümierte Kyburz.

Anhand der bis anhin vorliegenden Studiendaten empfiehlt die European League Against Rheumatism (EULAR), bei Patienten mit inadäquatem Ansprechen auf csDMARD (insb. MTX) und Vorliegen ungünstiger prognostischer Faktoren (hochtitrig positive Autoantikörper, hohe Krankheitsaktivität, früher Gelenkschaden) eine Behandlung mit entweder einem bDMARD oder einem JAKi zu beginnen. Falls es auch darunter zu keinem ausreichenden Ansprechen kommt, wird unter Berücksichtigung von Kontraindikationen und individuellen Risiken zu einem Substanz- (anderes bDMARD bzw. anderer JAKi) oder Klassenwechsel (von bDMARD zu JAKi vice versa) geraten. Sowohl für bDMARD als auch zielgerichtete synthetische DMARD (targeted synthetic [ts] DMARD), also auch JAKi, gilt die Empfehlung für eine Kombinationstherapie mit einem csDMARD. Können Letztere aufgrund von Kontraindikationen oder Toxizität nicht eingesetzt werden, sind IL-6-Inhibitoren und JAKi aufgrund ihrer in Studien nachgewiesenen Vorteile anderen bDMARD wie TNFi vorzuziehen.

Sicherheit

Für die Wahl von JAKi zur Therapie bei RA spielten individuelle Faktoren eine entscheidende Rolle, sagte Kyburz. So sind neben der Patientenpräferenz für eine orale Therapie auch Sicherheitsaspekte wie mögliche Infektions-, Thromboembolie- und Malignomrisiken, aber auch potenzielle Interaktionen mit CYP3A4-Hemmern (CYP3A4: Cytochrom P₄₅₀ 3A4; z. B. Ketoconazol) zu berücksichtigen.

Nebenwirkungen einer JAKi-Therapie äussern sich laut Langenegger im Allgemeinen meistens in folgenden Laborphänomenen:

- ▲ Neutropenie, Anämie, selten Thrombopenie
- ▲ Kreatinkinaseerhöhung
- ▲ Transaminasenerhöhung
- ▲ Lipiderhöhung.

Sie sind bei sämtlichen Vertretern der Substanzklasse zu beobachten, haben allerdings nur selten Bedeutung für die Fortsetzung der Therapie. Vorsicht ist zudem bei vorbestehenden Divertikeln beziehungsweise bei Divertikulitis geboten.

Per se besteht bei RA bereits, ohne dass Biologika oder JAKi eingenommen werden, ein gewisses krankheitsbedingt gegenüber der gesunden Bevölkerung erhöhtes Risiko für thrombembolische Ereignisse, schwere Infekte, Herpes zoster, Malignome oder NMSC (non melanoma skin cancer). Die inzwischen aus Studien vorliegenden Sicherheitsdaten zeigen, dass diese Risiken unter JAKi zum Teil weiter erhöht sind und meist auf ähnlichem Niveau wie unter anderen Biologika liegen. Hinsichtlich der möglichen Nebenwirkungen ist im Januar 2021 ein Konsensusstatement der EULAR mit folgenden Empfehlungen (jeweils Empfehlungsgrad 2b, Evidenzniveau B) erschienen:

- ▲ Wie bei allen bDMARD und auch csDMARD muss auch bei JAKi die Möglichkeit des Auftretens schwerer oder opportunistischer Infektionen (inkl. Tuberkulose) berücksichtigt werden; für Herpes zoster bestehen gegenüber bDMARD erhöhte Ereignisraten. Das Infektrisiko kann durch Reduktion oder Elimination gleichzeitig eingenommener Glukokortikoide gemindert werden.

- ▲ Ein erhöhtes Risiko für venöse Thrombembolien, insbesondere für Lungenembolien, ist bei RA-Patienten unter der höheren Tofa-Dosierung (2-mal 10 mg/Tag) beobachtet worden. Auch für Bari haben sich gewisse Signale in diese Richtung gezeigt.

Die Daten für Tofa, ergänzte Langenegger, stammten aus der PASS-Studie (PASS: Post Authorization Safety Surveillance), deren Ergebnisse bis anhin noch nicht publiziert worden seien. Neben dem Thrombembolierisiko war hier auch die Gesamtmortalität unter der höheren Dosierung gegenüber der niedrigeren (2-mal 5 mg/Tag) und auch gegenüber dem TNFi Ada deutlich erhöht, weshalb im Januar 2021 mit Unterstützung der Herstellerfirma eine entsprechende Mitteilung an Swissmedic erfolgte. Daraufhin entschied die Arzneimittelbehörde, die Zulassung von Xeljanz® in der höheren Dosierung für die rheumatologischen Indikationen zurückzunehmen.

- ▲ Abgesehen von einem möglicherweise erhöhten Risiko für NMSC, sieht die EULAR zum gegenwärtigen Zeitpunkt unter JAKi keine besondere Gefahr für das Auftreten maligner Veränderungen.

«Hier wäre ich allerdings noch vorsichtig», sagte Langenegger warnend und riet, die Entwicklung der Datenlage noch abzuwarten, denn im Juni 2021 sei aufgrund der in der PASS-Studie beobachteten vermehrten kardiovasku-

lären Ereignisse unter Tofa 2-mal 10 mg/Tag und eines ebenfalls erhöhten Malignomrisikos mit Ausnahme von NMSC unter beiden Tofa-Dosierungen eine zweite Mitteilung an Swissmedic erfolgt.

- ▲ Lymphopenien, Thrombozytopenien, Neutropenien und Anämien können auftreten. Sie sind laut Langenegger aber meist nicht von klinischer Bedeutung.

- ▲ Erhöhungen der Spiegel von Kreatinphosphokinase (CPK) und von Kreatinin wurden unter JAKi beobachtet, waren allerdings nicht mit dem Auftreten klinischer Ereignisse assoziiert.

Für die Umsetzung der verfügbaren Sicherheitsdaten in praktische Handlungsanweisungen gibt die Schweizerische Gesellschaft für Rheumatologie (SGR) in ihren Guidelines Anleitungen, welche labormedizinischen Abklärungen vor Therapie mit JAKi vorgenommen und welche Massnahmen bei Auftreten bestimmter Nebenwirkungen eingeleitet werden sollten. Diese für sämtliche Basismedikamente verfügbaren Richtlinien können auf www.rheuma-net.ch eingesehen werden. Grundsätzlich empfahl Langenegger, eine JAKi-Therapie bei relevanten Infektionen und geplanten grösseren Operationen (in der Regel Stopp 1 Woche vor Operation, Wiederaufnahme nach 2 Wochen) zu pausieren.

Impfstatus prüfen

Gemäss SGR-Leitlinie sollten alle Patienten, die immunsupprimiert sind, sei es mit Steroiden in höherer Dosierung (> 20 mg), csDMARD (MTX, Leflunomid, Azathioprin, Cyclosporin, Cyclophosphamid), bDMARD (TNFi, Rituximab, Abatacept, Anti-IL-6, Anti-IL-17, Belimumab, Ustekinumab) oder auch mit tsDMARD wie JAKi, bezüglich ihres Impfstatus überprüft werden. Hier werden für eine möglichst vor Beginn der Immunsuppression eventuell nachzuholende Grundimmunisierung gemäss BAG-Impfplan Impfungen gegen Herpes zoster, Hepatitis B und Pneumokokken sowie gegebenenfalls Auffrischimpfungen (Diphtherie, Tetanus) empfohlen. Bei Impfung mit Lebendimpfstoffen (Gelbfieber, Zoster [Zostavax®]) dürfe eine Immunsuppression erst nach Ablauf von 4 Wochen beginnen, unter Immunsuppression seien Lebendimpfstoffe kontraindiziert, so Langenegger. Die Zulassung des im Vergleich zu Zostavax® wirksameren Zoster-Totimpfstoffs Shingrix® wird allenfalls im Winter 2021/22 erwartet. ▲

Ralf Behrens

Quelle: Bedeutung und Verträglichkeit der JAK-Hemmer. Vorträge von Prof. Diego Kyburz und Dr. Thomas Langenegger, Webinar Rheuma Schweiz, 12. August 2021.