

Januskinase-Inhibitoren in der Kinderrheumatologie

Janus kinase inhibitors in pediatric rheumatology

Autoren

Alexander Kühn¹, Gerd Horneff²

Institute

- 1 Universitätsklinik und Poliklinik für Pädiatrie I, Halle (Saale)
- 2 Asklepios Kinderklinik Sankt Augustin, St. Augustin

Schlüsselwörter

Juvenile idiopathische Arthritis, Zytokine, Januskinase-Inhibitoren

Keywords

Juvenile idiopathic arthritis, cytokines, Janus kinase inhibitors

Bibliografie

arthritis + rheuma 2021; 41: 137–147

DOI 10.1055/a-1400-4468

ISSN 0176-5167

© 2021. Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart, Germany

Korrespondenzadresse

Dr. med. Alexander Kühn

Universitätsklinik und Poliklinik für Pädiatrie I

Ernst-Grube-Str. 40, 06120 Halle (Saale)

Deutschland

alexander.kuehn@uk-halle.de

ZUSAMMENFASSUNG

Mit der Entwicklung von Januskinase (JAK)-Inhibitoren, einer neuen Klasse von „targeted synthetic (ts) disease modifying antirheumatic drugs (DMARDs)“, wurden innovative therapeutische Perspektiven geschaffen. Im Gegensatz zu Biologika, die als Antikörper oder Fusionsprotein ein einzelnes Zytokin extrazellulär, einen Zytokinrezeptor oder ein Oberflächenmolekül auf der Zelle blockieren, wirken JAK-Inhibitoren intrazellulär und vor allem breiter. Durch Inhibition von Tyrosinkinase (JAK 1–3, Tyk 2) können sie den Signalweg von >50 Zytokinen unterbinden. Die JAK-Inhibitoren erweitern damit die Behandlungsoptionen bei rheumatischen Erkrankungen. Studien zu rheumatischen Erkrankungen bei Erwachsenen und erste Daten bei Kindern und Jugendlichen weisen auf eine im Vergleich zu Biologika gleichwertige oder sogar bessere Effektivität hin. In aktuell laufenden und zukünftigen Studien wird sich herausstellen, welche „Jakinibs“ die beste Wirkung-Nebenwirkungs-Relation aufweisen.

ABSTRACT

The development of Janus kinase (JAK) inhibitors, a new class of “targeted synthetic (ts) DMARDs”, has opened new perspectives of treatment. Unlike biologics, which are antibodies or fusion proteins that block a single cytokine extracellularly or the corresponding cytokine receptor or a molecule at the cell surface, JAK inhibitors act intracellularly with particularly broader effect. By inhibiting tyrosine kinases (JAK 1–3, Tyk 2), they can stop the signaling pathway of >50 cytokines. JAK inhibitors thus expand treatment options for rheumatic diseases. Studies in rheumatic diseases in adults and initial data in children and adolescents indicate equivalent or even better efficacy compared to biologics. Current and future studies will determine which “Jakinibs” have the best efficacy/side-effect ratio.

Die juvenile idiopathische Arthritis (JIA) ist die häufigste chronisch entzündliche rheumatische Erkrankung des Kindes- und Jugendalters. Mit der Einführung der Biologika kam es zu einer erheblichen Verbesserung von Prognose, Outcome und allgemeiner Lebensqualität. Allerdings zeigt sich weiterhin bei einem Teil der Patienten kein ausreichendes Ansprechen auf die aktuellen Therapien, sodass das nach der Leitlinie formulierte Therapieziel einer Remission nicht erreicht wird [1].

Die Optionen der Pharmakotherapie entzündlich rheumatischer Erkrankungen sind in stetigem Wandel, insbesondere durch eine

Vielzahl von Biologika, zu denen monoklonale Antikörper und Fusionsproteine gehören, aber auch durch die neue Gruppe sogenannter „small molecules“ wie z.B. die JAK-Inhibitoren, werden spezifische Eingriffe in die Entzündung möglich. Während Biologika zielgerichtet einzelne proinflammatorische Zytokine extrazellulär oder membranständig hemmen, unterbinden JAK-Inhibitoren über Hemmung von intrazellulären Tyrosinkinase die Signalwege verschiedener Zytokine. JAK-Inhibitoren entsprechen einer neuen Klasse von oralen bioverfügbaren Medikamenten, die der Aktivierung von Januskinase (JAKs) entgegenwirken. JAKs sind

zytosolische Enzyme, die neben der Aktivierung der Entzündungskaskade in Immunzellen für viele biologische Funktionen verantwortlich sind. Aufgrund ihrer zentralen Rolle bei der Immunantwort und ihrer Assoziation mit verschiedenen Zytokinrezeptoren ist die Hemmung der JAKs eine vielversprechende Strategie bei Autoimmunerkrankungen.

ABKÜRZUNGEN

JAK (Januskinase), TYK (Tyroinkinasen), STAT (signal transducer and activator of transcription), RA (rheumatoide Arthritis), JIA (juvenile idiopathische Arthritis), PsA (Psoriasisarthritis), jPsA (juvenile Psoriasisarthritis), pJIA (polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis), pJIA RF+ (Rheumafaktor positive polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis), pJIA RF- (Rheumafaktor negative polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis), oJIA (oligoartikuläre juvenile idiopathische Arthritis), extoJIA (extended oligoartikuläre juvenile idiopathische Arthritis), DM (Dermatomyositis), JDM (juvenile Dermatomyositis), MTX (Methotrexat), DMARDs (disease modifying antirheumatic drugs), csDMARDs (conventional synthetic disease modifying antirheumatic drugs), bDMARDs (biological disease modifying antirheumatic drugs), tsDMARDs (targeted synthetic disease modifying antirheumatic drugs), SLE (systemischer Lupus erythematoses), CANDLE (chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature), SAVI (sting associated vasculopathy with onset in infancy), COPA (Coatomer Proteinkomplex alpha Syndrom), AGS (Aicardi-Gutière-Syndrom), AA (Alopecia areata), VZV (Varizella-Zoster-Virus), NIH (National Institute of Health), NSAR (nichtsteroidale Antirheumatika), JADAS (Juvenile Arthritis Disease Activity Score), CHAQ-Di (Childhood Health Assessment Questionnaire-Disability Index), IFN (Interferon), HDL (high density lipoprotein), LDL (low density lipoprotein), IL (Interleukin), BfArM (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte), IVIG (intravenöse Immunglobuline), MMF (Mycophenolat-Mofetil), GC (Glukokortikosteroide), ACR-Score (American College of Rheumatology Score), DAS (Disease Activity Score), AE (adverse event), SAE (severe adverse event), AID (autoinflammatory disease), TNF (Tumornekrosefaktor)

Physiologische Aspekte des JAK-Signalweges

Um den pharmakologischen Mechanismus der JAK-Inhibition (einschließlich Wirkungs- und Nebenwirkungsprofil) zu verstehen, ist eine Kenntnis der physiologischen Funktionen von Tyrosinkinasen hilfreich. Bei einer z.B. im Rahmen einer rheumatischen Erkrankung auftretenden proinflammatorischen Aktivierung des JAK-Signalweges induzieren proinflammatorische Zytokine durch Bindung an membranständige Rezeptoren eine Signalkaskade, die intrazellulär zur Dimerisierung und spezifischen Phosphorylierung zweier oder dreier JAKs führt. Die jetzt aktivierten JAK-Proteine aktivieren ihrerseits „STAT“-Proteine (signal transducer and activator of transcription). Diese dimerisieren und dringen in den Zell-

kern ein, wo sie die Transkription von Genen, zum Beispiel für proinflammatorische Proteine, anregen (► **Abb. 1**).

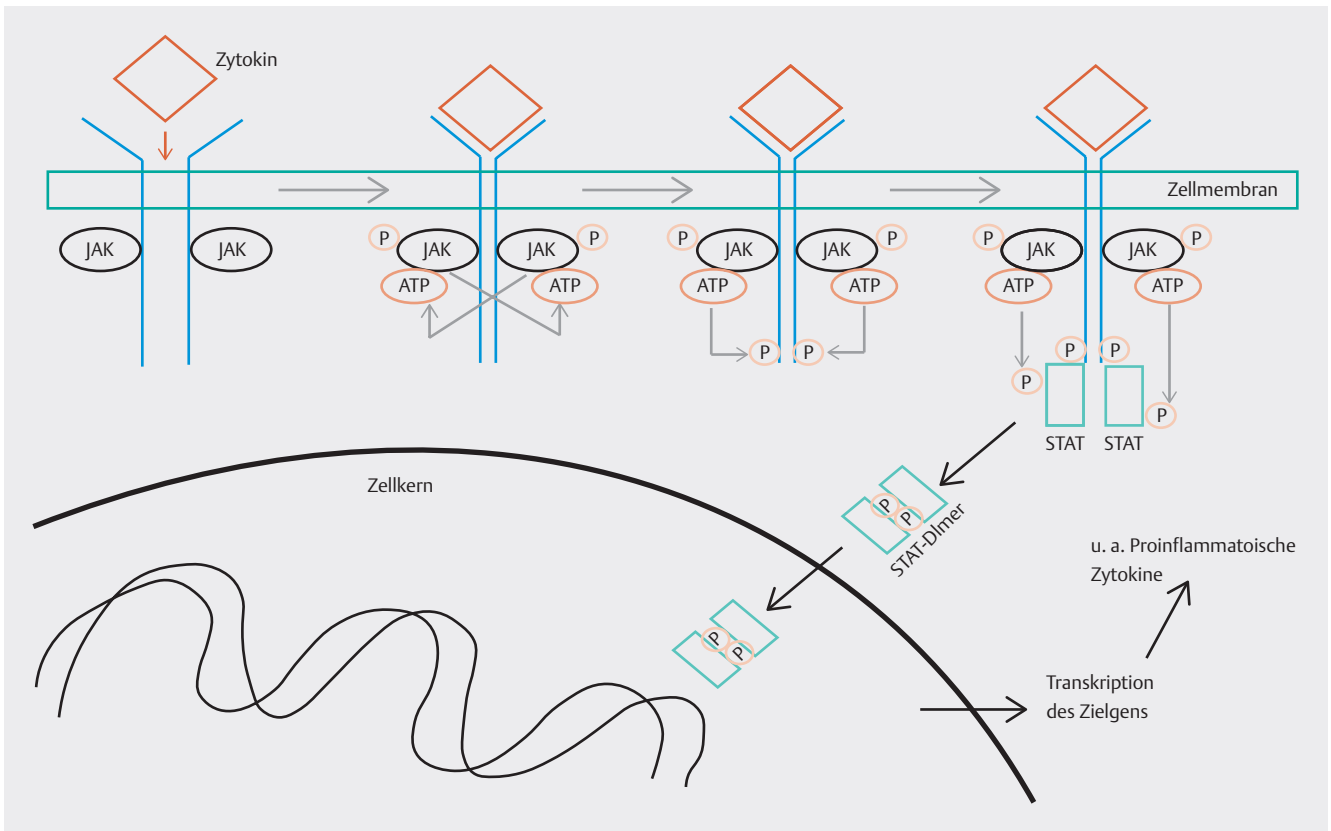
Weitere folgende Aspekte der physiologischen JAK-Funktionen sind wesentlich:

1. Die JAK-Proteinfamilie besteht aus 4 Isoformen: JAK1, JAK2, JAK3 und Tyk2 (Tyrosinkinase 2). JAK entfalten typischerweise ihre Funktion erst nach Dimer-/Trimer-Bildung 2er/3er-JAK-Isoformen. Die Dimer/Trimer-Kombination ist unterschiedlich (siehe u.a. ► **Abb. 2**). Da jede der 4 Tyrosinkinasen mit einer unterschiedlichen, sich teilweise überschneidenden Gruppe von Zytokinen (und Wachstumsfaktoren etc.) interagiert, werden auch unterschiedliche physiologische Funktionen vermittelt (► **Abb. 3**).
2. Nach aktuellem Wissensstand werden Signale von 57 Zytokinen über das JAK/STAT-System vermittelt. Dazu gehören nicht nur proinflammatorische Zytokine, sondern auch Wachstumsfaktoren und Hormone der Hämatopoese (u.a. Erythropoetin, Thrombopoetin). Die Januskinasen haben somit nicht nur hinsichtlich der Immunantwort eine Schlüsselposition, sondern auch im Hinblick auf Hämatopoese, zelluläre Homöostase und Metabolismus. Bei Hemmung von JAKs können (je nach Subtyp) demnach Nebenwirkungen wie Anämie oder Thrombopenie eine Rolle spielen (► **Abb. 2**).
3. Ein Teil der JAKs spielt über die Interferonsignalwege eine wichtige Rolle bei der Virusabwehr. Eine Hemmung dieser Kinasen könnte das Infektionsrisiko erhöhen.
4. Ein komplettes Fehlen von JAK1 oder JAK2 ist mit dem Leben nicht vereinbar [2, 3]. Eine Mutation von JAK3 führt beim Menschen zu schweren Immundefekten („x-linkend severe combined immunodeficiency“, [X-SCID]) [4].
5. Einzelne proinflammatorische Zytokine (Tumornekrosefaktor(TNF)-, Interleukin(IL)-1-, IL-17-Superfamilie) entfalten Wirkungen auch über JAK-unabhängige Pfade. Dies dürfte positive Auswirkungen für die Medikamentensicherheit und das Nebenwirkungsprofil der JAK-Inhibitoren haben.

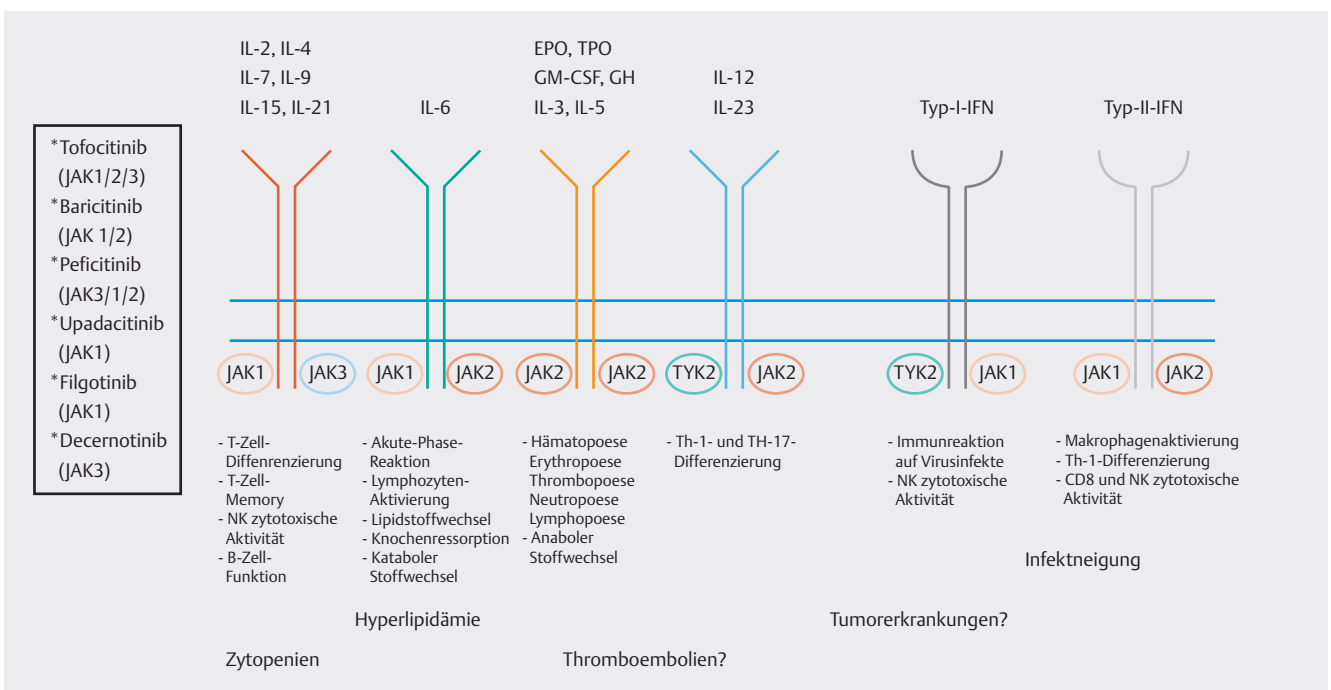
Mechanismus der JAK-Blockade

Der Wirkmechanismus der JAK-Inhibition zielt auf eine Blockade des JAK/STAT-Signalwegs. Dies geschieht durch reversible Bindung der JAK-Inhibitoren an die ATP-Bindungsstelle der entsprechenden Januskinasen. Durch kompetitive Verdrängung des Adenosinriphosphats hemmen sie dort reversibel die Phosphorylierung und Aktivierung von JAKs und in der Folge damit auch die Aktivierung von STATs. Es kommt zur Blockade der Gentranskription im Zellkern, woraus eine verminderte Freisetzung z.B. proinflammatorischer Zytokine resultiert und die therapeutisch gewünschte Modulation der Immunantwort bewirkt wird (► **Abb. 4**).

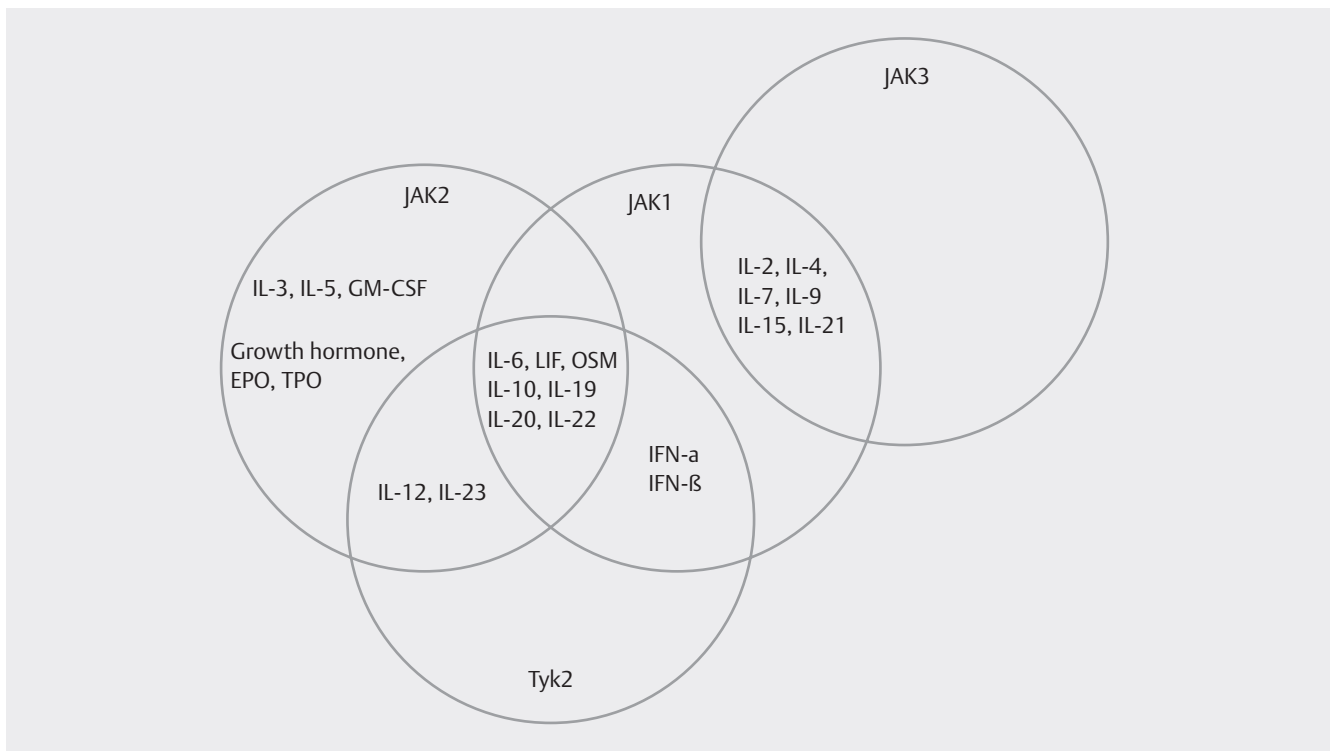
Durch JAK-Inhibition wird die Signaltransduktion zahlreicher Zytokine (► **Abb. 2**) vom Zytokinrezeptor in den Zellkern hinein gehemmt. Im Gegensatz zu den Biologika, die als monoklonale Antikörper spezifisch genau ihr Targetzytokin neutralisieren, entspricht der Wirkmechanismus der JAKs einer Multi-target-anti-Zytokintherapie. Diese breite Zytokinblockade der JAK-Inhibitoren bietet Vorteile im Wirkprofil sowie potenzielle Nachteile im Nebenwirkungsprofil.



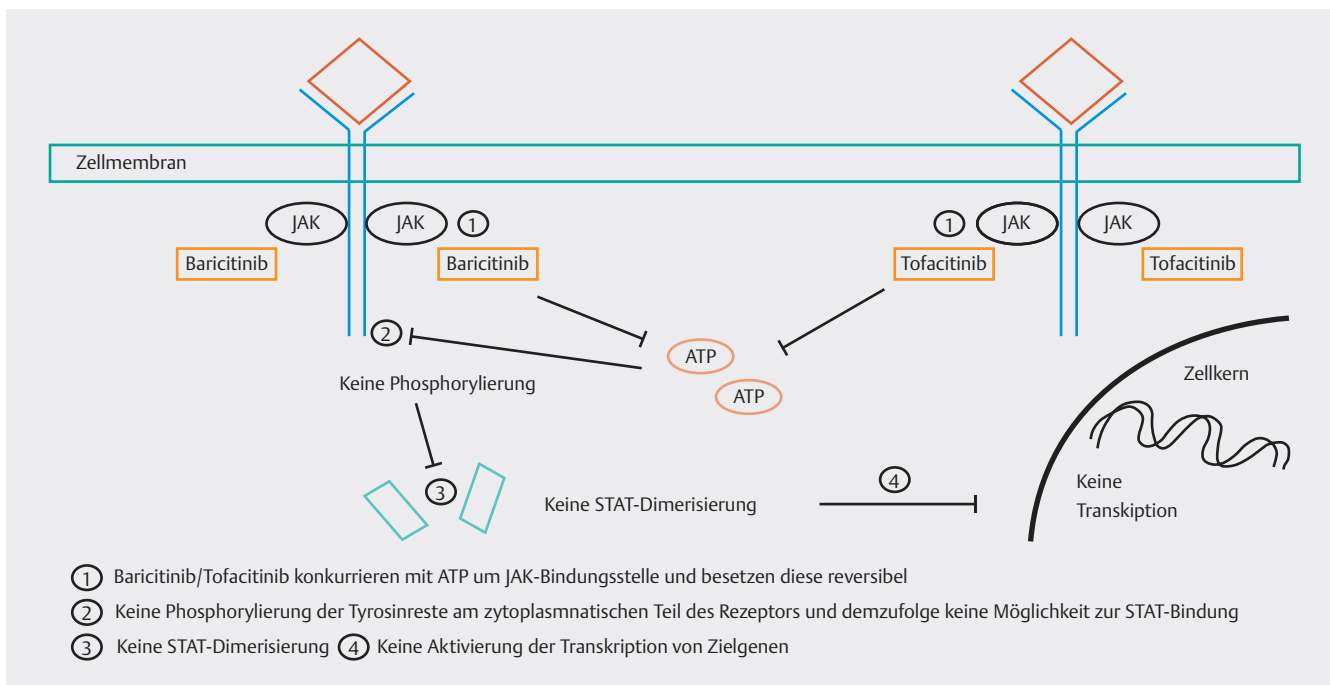
► **Abb. 1** JAK-STAT-Signalweg: Zytokine binden extrazellulär an ihren Rezeptor. Das führt zur Rezeptordimerisierung mit Möglichkeit zur gegenseitigen Januskinasen(JAK)-Aktivierung. Aktivierte JAK phosphorylieren Tyrosinreste am zytoplasmatischen Teil des Rezeptors. Die phosphorylierten Tyrosinreste sind Bindungsstellen für STAT (signal transducer and activator of transcription)-Proteine. JAK phosphorylieren auch STAT, was zur Konformationsveränderung des STAT führt; ein weiteres STAT bindet an eine 2. zytoplasmatische Rezeptorbindungsstelle und bildet mit erstem STAT ein Dimer. Das STAT-Dimer kann nun dissoziieren und im Zellkern die Transkription von Zielgenen aktivieren.



► **Abb. 2** Die Wirkung von durch extrazelluläre Zytokine induzierte und über spezifische JAKs vermittelte Signale auf das Immunsystem und mögliche Nebenwirkungen bei spezifischer Blockade von JAKs [54].



► **Abb. 3** Zytokine, deren Signaltransduktion über unterschiedliche Januskinasen läuft [53].



► **Abb. 4** Wirkmechanismus von Tofacitinib und Baricitinib.

Die JAK-Inhibitoren üben ihre Wirkung durch unterschiedlich starke Blockade einer oder mehrerer der 3 JAKs (JAK1, JAK2, JAK3) und/oder der Tyrosinkinase 2 aus (► **Tab. 1**). Daraus ergeben sich unterschiedliche Wirkungs- und Nebenwirkungsprofile: Tofacitinib hemmt in 1. Linie, aber nicht nur, JAK1 und -3, Baricitinib JAK1 und -2 und Upadacitinib sowie Filgotinib vornehmlich JAK1, aber auch

in etwas geringerem Maße JAK2. Mit Decernotinib steht auch ein JAK3-spezifischer JAK-Inhibitor zur Verfügung.

In den letzten 10 Jahren wurden zahlreiche Studien zu Wirkung und Therapiesicherheit von JAK-Inhibitoren bei entzündlichen Gelenkerkrankungen durchgeführt, vornehmlich bei erwachsenen Patienten mit RA. Im Erwachsenenalter gibt es mit Tofacitinib, Upada-

► **Tab. 1** IC 50 (=Konzentration, bei der 50% Inhibition erreicht wird) der verschiedenen JAK (Januskinase)-Inhibitoren in vitro in nMol [51, 52].

	JAK1	JAK2	JAK3	TYK2
Tofacitinib	15,1	77,4	55	489
Baricitinib	5,9	5,7	>400	53
Upadacitinib	43	200	2300	4700
Filgotinib	10	28	810	116
Peficitinib	3,9	5,0	0,7	4,8

citinib, Filgotinib und Baricitinib inzwischen 4 hauptsächlich zur Behandlung der RA zugelassene JAK-Inhibitoren.

Tofacitinib (nicht selektiver JAK-Inhibitor)

Tofacitinib hemmt vor allem JAK1 und JAK3, in geringerem Maße auch JAK2 (► **Tab. 1**) und damit die Signaltransduktion zahlreicher diesbezüglich interagierender Zytokine (► **Abb. 2** und ► **Abb. 3**). Tofacitinib hat die Zulassung zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis (RA), Psoriasisarthritis (PsA) und Colitis ulcerosa. Bei Erwachsenen sind Dosierungen von 2×5 mg täglich oder 1×11 mg täglich möglich.

Bei Studien an erwachsenen RA-Patienten erwiesen sich JAK-Inhibitoren im Vergleich zu konventioneller oder biologischer DMARD-Therapie als wirksamer. Tofacitinib wurde ab 2012 zunächst in den USA, der Schweiz und Russland und 2017 auch von der European Medicines Agency (EMA) zur Behandlung von Patienten mit RA zugelassen.

Das Studienprogramm umfasste eine Reihe von randomisierten kontrollierten Phase-II- und -III-Studien, darunter das ORAL-Programm, bestehend aus einer Reihe von großen, randomisierten kontrollierten Phase-III-Studien [5], bei denen Wirksamkeit und Sicherheit von Tofacitinib über mehr als 8 Jahre in Monotherapie oder in Kombination mit konventionellen DMARDs untersucht wurden.

In einer doppelblind-randomisierten kontrollierten Phase-III-Studie (ORAL Strategy) zeigte Tofacitinib (5 mg 2× täglich) eine dem Adalimumab vergleichbare Effektivität in ACR-Ansprechen, oder DAS28-Remission [6].

Nach einer Meldung des Bundesministeriums für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) vom März 2020 wurde für Tofacitinib eine Dosisbegrenzung empfohlen [7]. Grund dafür war ein dosisabhängiges erhöhtes Risiko für schwerwiegende thrombembolische Ereignisse wie Lungenembolien, davon einige mit tödlichem Ausgang, und tiefe Beinvenenthrombosen. Es wird empfohlen, die 2× tägliche Dosis von je 5 mg p.o. zur Behandlung von RA und PsA nicht zu überschreiten. Die nach Studienergebnissen ursprünglich empfohlene Dosis von 2×10 mg bei Patienten mit Colitis ulcerosa wird bei Patienten mit Risikofaktoren für thrombembolische Ereignisse nicht empfohlen.

In der ORAL Surveillance Studie, einer Nichtunterlegenheitsstudie vs. Anti-TNF-Biologika bezüglich schwerwiegender kardiovaskulärer Nebenwirkungen und bösartiger Neubildungen (ausgenommen nichtmelanozytärer Hautkrebs) in der Praxis mit großen Fall-

zahlen zeigte sich aber kein relevanter Unterschied von Tofacitinib im Vergleich zu anti-TNF-Biologika [8].

Dies bestätigen Ergebnisse einer jüngst erschienenen Studie: Hier wurden RA-Patienten verglichen, die in einem Zeitraum von 5 Jahren mit einer Tofacitinib- vs. bDMARD (TNF- und andere)-Therapie begonnen hatten. In der Tofacitinib-Kohorte (n=1999; 3152,1 Patientenjahre) traten keine höheren Raten an ernsthaften kardiovaskulären oder thrombembolischen Ereignissen auf als in der Vergleichskohorte mit bDMARDs (n=8358; 12869,4 Patientenjahre). Auch die Inzidenzraten für maligne Erkrankungen und ernsthafte Infektionen zeigten keine signifikanten Unterschiede. Lediglich ein höherer prozentualer Anteil an Herpes-Zoster-Infektionen konnte in der Tofacitinib Gruppe dokumentiert werden [9].

Tofacitinib bei Poly-JIA

Die JIA ist die häufigste chronische rheumatologische Erkrankung im Kindes- und Jugendalter (Kinder und Jugendliche <16 Jahre) [10] mit einer geschätzten Inzidenz von 8,2/100 000 in Europa [11] und 11,7–11,9/100 000 in den USA [12, 13]. Sie umfasst eine heterogene Gruppe von 7 Kategorien. Dazu zählen die Rheumafaktor (RF)-positive, die RF-negative Polyarthritiden und die extended Oligoarthritis (exto JIA) (>4 Gelenke), die systemische JIA (Morbus Still), die juvenile Psoriasisarthritis (jPsA), die Enthesitis-assoziierte Arthritis (ERA-JIA), die Oligoarthritis und die undifferenzierte Arthritis. Die polyartikuläre RF+ JIA ist das Gegenstück zur RA des Erwachsenenalters. Auch eine Untergruppe der jPsA ähnelt den Psoriasisarthritis des Erwachsenenalters.

Zwar hat sich die Prognose der JIA nach Einführung der Biologika über die letzten 2 Jahrzehnte erheblich gebessert. So wird auch mit den bisherigen Therapieoptionen (NSAR, csDMARDs, bDMARDs) eine Remission im Sinne einer inaktiven Erkrankung bei 70–95% der Erkrankten innerhalb der ersten Behandlungsjahre erreicht [14, 15]. Man geht davon aus, dass 40% der Patienten 8–10 Jahre nach Diagnosestellung in kompletter Remission verbleiben werden (mehrfach persistierend oligoartikuläre und systemische JIA-Verläufe) und keine Medikamente mehr benötigen. Allerdings spricht trotz dieser auch im Vergleich zur RA des Erwachsenenalters deutlich besseren Prognose ein Teil der JIA-Patienten auf die aktuellen Therapien schlecht oder nicht ausreichend an.

Ergebnisse einer ersten Phase-I-Studie zu Tofacitinib an 26 Patienten mit JIA im Alter von 2 und 17 Jahren wurden bereits 2017 berichtet und zeigten eine gute Verträglichkeit und keine wesentlichen sicherheitsrelevanten Aspekte [16]. Die Studie zur Pharmakokinetik bei Kindern führte zur gewichtsadaptierten Dosierung von ca. 0,3 mg/kg bei Kindern <10 kg und 0,1 mg/kg bei Kindern >30 kg [17].

In einer multizentrischen doppelblind randomisierten Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie an Kindern mit JIA konnte die Wirksamkeit von Tofacitinib bei JIA mit einer signifikanten Überlegenheit gegenüber Placebo gesichert werden [18]. In die Studie eingeschlossen wurden 225 Patienten (Alter 2–18 Jahre, Durchschnitt: 12,3 Jahre) mit pJIA (RF+, RF-, exto.), sJIA, jPsA und ERA. Die Krankheitsdauer der Patienten bei Einschluss war durchschnittlich >3 Jahre und die durchschnittliche Krankheitsaktivität vor Beginn der JAK-Inhibitor-Therapie war hoch (Werte im Median: aktive Gelenke: 8, JADAS27-CRP: 16,5, CHAQ-DI: 0,8).

88,3% hatten eine vorherige csDMARD-Therapie, 30% hatten zuvor auch eine Biologika-Therapie erhalten. Als Begleittherapie zu den JAK-Inhibitoren erhielten 81 Patienten Kortikosteroide und 145 Patienten MTX. Der Beobachtungszeitraum der Extensionsstudie zur Bewertung von Arzneimittelsicherheit betrug 5½ Jahre. Die Ergebnisse entsprachen dem Risikoprofil des Erwachsenenalters [19].

AEs von besonderem Interesse waren 2 Varizella-Zoster-Virus(VZV)-Infektionen (davon 1 ernsthaft), 1 Uveitis (Aufreten nach 1 Jahr JAK-Therapie) und insgesamt 5 ernsthafte Infektionen.

Bei 46 von 225 Patienten kam es aus unterschiedlichen Gründen zu Therapieabbrüchen. 29 der 46 Therapieabbrüche waren aus Studiengesichtspunkten bedeutsam (10 Patienten mit AEs und 19 mit fehlendem Ansprechen auf Therapie).

Die Wirksamkeit der JAK-Inhibitor-Therapie auf die Aktivität der Erkrankungen wurde über 18 Monate untersucht. Es zeigte sich eine Reduktion der Krankheitsaktivität, eine Verbesserung der Gelenkfunktion und ein PedACR70-Therapie-Ansprechen von fast 50% nach 9 Monaten. Auch über den gesamten Zeitraum von 18 Monaten blieb diese Wirksamkeit erhalten.

Baricitinib (JAK1, JAK2)

Baricitinib inhibiert selektiv JAK1 und JAK2. Der entsprechende hemmende Einfluss auf eine Vielzahl von Zytokinen ist Abbildung 2 und Abbildung 3 zu entnehmen. Baricitinib ist in der Dosis von 1×4 mg p.o. bei moderater bis schwerer aktiver RA in der EU nach vorheriger conventional synthetic (cs) DMARDs- und biological (b) DMARDs-Therapie zugelassen.

In mehreren Doppelblindstudien (RA-BEGIN, RA-BEAM, RA-BUILD und RA-BEACON) als Monotherapie und in Kombination mit MTX zeigte es sich überlegen gegenüber einer MTX-Monotherapie (ACR20, ACR50, ACR70, CRP-Reduktion, Remission). Das Nebenwirkungsprofil war vergleichbar (mehr milde Infekte unter JAK versus TA-Erhöhung bei MTX).

Bemerkenswerterweise zeigte Baricitinib in der RA-BEAM-Studie im direkten Vergleich mit Adalimumab eine signifikante Überlegenheit gegenüber Adalimumab beim ACR-Ansprechen und beim Disease Activity Score(DAS)-28 [20]. Auch in einer Head-to-Head-Studie versus Adalimumab bei MTX-refraktären Patienten zeigte sich eine Überlegenheit von Baricitinib [21].

Zum Einsatz von Baricitinib bei Kindern mit Interferonopathien, aufgrund der guten Hemmung der Typ-1-Interferon-Signalkaskade, stehen bereits Daten zur Pharmakokinetik im Kindesalter zur Verfügung, die zeigen, dass das überwiegend renal eliminierte Baricitinib im frühen Kindesalter sehr viel höher dosiert und über mehrere Dosen pro Tag verteilt werden muss.

Studien zur polyartikulären JIA, zur systemischen JIA und zur Uveitis werden aktuell durchgeführt. Ergebnisse sind nicht verfügbar [22].

Die durch JAK2-Hemmung möglichen Zytopenien sind zu beachten (► Abb. 2, ► Abb. 3). Auch bei Kindern sollte bei einer absoluten Lymphozytenzahl von weniger als 500/µl, einer absoluten Neutrophilenzahl von weniger als 1000/µl oder einem Hämoglobinwert unter 8 g/dl eine Therapie nicht begonnen werden. Bei eingeschränkter Nierenfunktion muss die Dosis reduziert werden. Bei

leichter oder mittelschwerer Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Weitere besondere Gegenanzeigen sind Schwangerschaft, ernsthafte Infektionen und tiefe Venenthrombosen. Überwacht werden Blutbild, Transaminasen, Nierenfunktion und Blutfette.

Upadacitinib (JAK1)

Upadacitinib ist ein selektiver Inhibitor von JAK1 und in der Dosis von 1×15 mg p.o. zum Einsatz bei der RA zugelassen. Die Wirksamkeit bei der RA von Upadacitinib wurde in Phase-II-Studien (BALANCE 1 und BALANCE 2), einer Phase-IIb/III-Studie (SELECT-SUNRISE) und 5 Phase-III-Studien (SELECT-NEXT, SELECT-BEYOND, SELECT-MONOTHERAPY, SELECT-EARLY, SELECT-COMPARE) untersucht. In einer anderen Studie (SELECT-COMPARE-Studie) hatte die Kombinationstherapie Upadacitinib mit MTX ein signifikant besseres Outcome als Adalimumab und MTX. Auch Abatacept war Upadacitinib bei Biologika-refraktären RA-Patienten unterlegen. Allerdings hatten die Upadacitinib-Patienten eine höhere Rate an schweren Nebenwirkungen: Von 303 Patienten hatten 2 venös-thrombembolische Ereignisse, 1 ischämisch-kardiales Ereignis, des Weiteren insgesamt ein höherer Prozentsatz an höhergradigen CK- und Leberwert-Erhöhungen und 1 Patient verstarb während der Studie [23, 24].

Eine Dosisfindungsstudie bei Kindern und Jugendlichen mit polyartikulärer JIA ist noch nicht abgeschlossen [25]. Weitere Phase-III-Studien erfolgen aktuell bei PsA, Morbus Crohn, atopischer Dermatitis, Colitis ulcerosa, Riesenzellarteriitis und ankylosierender Spondylitis.

Der Vorteil der selektiven JAK1-Hemmung könnte in der besseren Verträglichkeit liegen, weil ein geringerer Einfluss auf die Wachstumsfaktoren Thrombopoietin, Erythropoietin, Granulozyten-Makrophagen-Colonie-Stimulierender Faktor und Wachstumshormon anzunehmen ist (► Abb. 2, ► Abb. 3). Dennoch sollte auch eine Upadacitinib-Therapie bei Patienten mit einer absoluten Lymphozytenzahl von weniger als 500 Zellen/µl, einer absoluten Neutrophilenzahl von weniger als 1000 Zellen/µl oder einem Hämoglobinspiegel von weniger als 8 g/dl nicht begonnen werden. Bei leichter oder mittelschwerer Niereninsuffizienz ist keine Dosisanpassung erforderlich, wohl aber bei schwerer Niereninsuffizienz. Aktive Tuberkulose, aktive schwerwiegende Infektionen, schwere Leberinsuffizienz oder Schwangerschaft sind Kontraindikationen.

Filgotinib

Filgotinib ist ebenso nahezu JAK1-spezifisch und zur Behandlung der RA zugelassen. In seinem Studienprogramm aus doppelblinden, placebokontrollierten Studien (DARWIN 1 und 2, FINCH 1 und 2) wurde es in Monotherapie und in Kombination mit MTX bei Primärtherapie und bei Therapieversagen untersucht [26–28]. Filgotinib zeigte sich in einer Dosis von 100 oder 200 mg täglich, entweder als Mono- oder Kombi-Therapie wirksam und gut verträglich.

Decernotinib

Decernotinib ist JAK3-spezifisch. Studien werden ergeben, ob diese Substanz oder z.B. Filgotinib bei höherer Selektivität eine ausrei-

chende Wirkung bei vermindertem Nebenwirkungsrisiko aufweisen werden.

JAK-Inhibitoren bei Typ-I-Interferonopathien

Bei den Typ-I-Interferonopathien im engeren Sinne handelt es sich um eine eigenständige Erkrankungsgruppe (u.a. chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature [CANDLE], sting associated vasculopathy with onset in infancy [SAVI], Coatmer Proteinkomplex alpha Syndrom [COPA], Aicardi-Gutière-Syndrome [AGS]) der primär monogenetisch verursachten autoinflammatorischen Erkrankungen. Ihnen liegt eine Fehlfunktion des angeborenen Immunsystems zugrunde. Pathogenetisch bedeutsam ist hier u.a. eine fehlerhafte intrazelluläre Nukleinsäure-Erkennung mit gestörter Unterscheidung zwischen Fremd (Virusantigen) und Selbst (Autoantigen). In der Folge kommt es zu einer Dysregulation im IFN-I-Signalweg, der wiederum, anstelle einer zielgerichteten, hocheffektiven Virusabwehr, zu einer dauerhaften oder schubweisen autoinflammatorischen Aktivierung der Typ-1-Interferon-Achse führt (► **Abb. 3**).

Im weiteren Sinne könnte man auch den SLE zu den Typ-I-Interferonopathien zu zählen, da die „immunologische Erkennung von „Selbst“-Nukleinsäuren (anstelle von fremd) für die Pathogenese des SLE von zentraler Bedeutung zu sein scheint [29]. Und nicht nur bei Patienten mit autoinflammatorischen Typ-I-Interferonopathien, sondern auch bei Patienten mit SLE, wie auch teilweise bei juveniler Dermatomyositis und Alopecia areata (AA) lässt sich eine typische Interferon-Signatur im Blut nachweisen (bei AA in der Kopfhaut). Aufgrund der Involvierung von JAK bei der Aktivierung der Interferon-Signalkaskade sind JAK-Inhibitoren aus pathophysiologischer Sicht eine definitive Behandlungsoption.

JAK-Inhibitoren mit guter Interferon-Typ-I-Blockade, wie Baricitinib, stellen bei Interferon-Typ-I-getriebenen autoinflammatorischen Erkrankungen eine sehr interessante Alternative bzw. ggf. erstmalige ernsthafte Behandlungsmöglichkeit dar.

In einer Studie unter Federführung des National Institute of Health (NIH) wurden Medikamentenwirkung und -sicherheit von Baricitinib bei 18 pädiatrischen Interferonopathie-Patienten (u.a. 10 CANDLE, 4 SAVI) untersucht. Auch wenn bei 4 Patienten die Therapie abgebrochen werden musste (2 SAE, 1 Osteonekrose 3 Tage nach Therapiestart, 1 BK-Virus-Infektion), so führte die Therapie zu einer signifikanten klinischen Besserung bei 80% der CANDLE und 75% der SAVI-Patienten bei letzter Vorstellung nach 2½ Jahren Therapie. Bei 5 CANDLE-Patienten kam es zu einer kompletten Remission, die auch nach vollständigem Absetzen der Kortikosteroide noch anhielt. Bei allen 18 Patienten konnte die Kortikosteroiddosis im Median auf 25% der ursprünglichen Dosis reduziert werden. Gerade auch im Zusammenhang mit der Kortikosteroidreduktion zeigte sich bei der Mehrheit der Patienten ein signifikantes Aufholwachstum unter messbarer Zunahme der Knochendichte. Und auch die vor Studienbeginn bei einem größeren Teil bestehende Adipositas bzw. Dystrophie besserte sich: Bei 4 von 5 Patienten mit Untergewicht kam es zu Besserung oder Normalisierung. Bei 5 von 7 adipösen Patienten kam es zur Gewichtsreduktion.

Als Zeichen der Reduktion der systemischen Entzündungsaktivität hatte Baricitinib auch einen signifikant positiven Effekt auf

krankheitsassoziierte Zytopenien, Auto-Antikörper und Interferonsignatur [30].

Während die Baricitinib-Dosis bei Erwachsenen einmalig 4 mg täglich beträgt, bei verminderter Nierenfunktion 1×2 mg, werden für Kinder aufgrund der schnelleren renalen Elimination relativ höhere Dosierungen zur Kontrolle der Inflammation bei Interferonopathien benötigt. Bei einem Körpergewicht von <20 kg werden 2 mg alle 8 Stunden (Eskalation zu 4×2 mg), bei einem Körpergewicht von 20–40 kg werden 3 mg alle 12 Stunden (Eskalation zu 8 mg in 3 ED), bei einem Körpergewicht über 40 kg werden 4 mg alle 12 Stunden (Eskalation zu 10 mg in 2 ED) empfohlen [31]. Aktuell werden Studien bei polyJIA, sJIA und Uveitis durchgeführt, sodass für diese Diagnosen geprüfte Dosierungen verfügbar werden [22].

Für die Dosiserhöhung von Baricitinib bei Kindern mit Typ-I-Interferonopathien könnte allerdings, neben der schnelleren renalen Elimination, auch die deutlich höhere systemische Erkrankungsaktivität von SAVI- und CANDLE-Patienten verantwortlich gemacht werden. Bei IL-1-getriebenen AIDs (autoinflammatory disease) besteht im Falle einer erhöhten Krankheitsaktivität ebenfalls die Notwendigkeit einer erhöhten Dosis (von IL-1-Blockern), um eine adäquate Reduktion der Krankheitsaktivität zu erreichen [31].

JAK-Inhibitoren bei juveniler Dermatomyositis

Für die Mehrheit der Patienten mit juveniler Dermatomyositis (JDM) gibt es erfolgreiche Therapiekonzepte. In einer randomisierten kontrollierten Studie zeigte sich die Kombination aus MTX und Glukokortikosteroiden (GC) am effektivsten, wobei es bei einem guten Drittel der 46 Patienten zu einem Therapieversagen [32] kam. Eine Therapie mit Rituximab war besonders dann erfolgreich, wenn die Autoantikörper anti-Jo und anti-Mi-2 nachzuweisen waren [33, 34]. Unter anderem letzterer Aspekt weist auf die Heterogenität der Erkrankung hin, was die Bedeutung neuer gezielter Therapien bei refraktären JDM-Verläufen unterstreicht. JAK-Inhibitoren als Therapie für diese schweren JDM-Verläufe stellen eine erfolgsversprechende Alternative dar. Es ist mehrfach beschrieben worden, dass die Aktivierung von IFN-I mit der Aktivität der Erkrankung korreliert. Ladislau et al. konnten nachweisen, dass wesentliche pathologische Veränderungen bei JDM (wie Muskelatrophie und Vasculopathie) durch IFN-I getriggert werden. Sie konnten darüber hinaus belegen, dass IFN-I eine Schlüsselrolle in der Pathogenese der Erkrankung zukommt und dass der JAK-Inhibitor Ruxolitinib die pathogene Wirkung von IFN-I auf Muskel- und Epithelzellen hemmt. Weiterhin dokumentierten sie bei 4 Patienten mit therapierefraktärer JDM eine rasche klinische Besserung unter Ruxolitinib. Der Effekt auf die Haut war allerdings stärker als auf die Muskulatur [35]. In einem anderen Fallbericht kam es nach einem 22-monatigen schweren therapierefraktären JDM-Verlauf (MTX, IVIG, MMF, Rituximab und rezid. Plasmaaustauschtherapie, GC) unter Ruxolitinib zur Remission, die über den Beobachtungszeitraum von 14 Monaten anhielt und ein progressives GC-Tapering ermöglichte. Die vor Therapiebeginn mit JAK-Inhibitoren deutlich im Blut nachweisbare Konzentration an Typ-I-Interferon hatte sich allerdings auch nach 12 Monaten JAK-Inhibitor-Therapie trotz deutlicher klinischer Remission noch nicht normalisiert [36].

Zu Baricitinib existieren erste Falldarstellungen. Bei einer zuvor über 9 Jahre therapierefraktären Erkrankung kam es zur deutlichen

klinischen Besserung mit nachgewiesener Herabregulierung der IFN-Gen-Signatur [37].

JAK-Inhibitoren bei systemischem Lupus erythematodes

Die beim systemischen Lupus erythematodes (SLE) typischerweise auftretende deutliche Interferonsignatur mit Dysregulation multipler Zytokine (u.a. IFN- α , TNF, IL-6, [IL-12, IL-23]) lässt eine Multi-Target-Therapie mit JAK-Inhibitoren sinnvoll erscheinen. JAK-Inhibitoren können multiple Zielstrukturen bzw. verschiedene Zellstrukturen beeinflussen und somit eine breitere Wirkung auf die komplexe Erkrankung [38] ausüben. Allerdings beruhen die bisher bekannten Wirksamkeitseffekte beim SLE wohl offenbar auf einer JAK-1-Inhibition [39].

Von JAK1 abhängig sind sowohl die Typ-I-Interferone als auch das Typ-II-Interferon IFN- γ , IL-6, die IL-10-Familie und die γ c-Zytokine IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 und IL-21 [40, 41]. Die Ergebnisse aus bisherigen Studien an SLE-Patienten mit JAK-Inhibitoren lieferten Hinweise für zukünftige erfolgreiche Therapieoptionen: Bei Patienten mit extrarenalem Lupus war Baricitinib Placebo signifikant überlegen und verhinderte SLE-Schübe. Es zeigte sich allerdings ein im Vergleich zur Hautbeteiligung besonders gutes Ansprechen der Lupus-Arthritis [42].

Eine klinische Besserung war nur bei höheren Baricitinib-Dosierungen (4 mg vs. 2 mg) zu verifizieren. Die unter JAK-Therapie signifikante Reduktion der Interferon-Signatur wiederum ließ sich bei höherer und niedriger Dosis (2 mg=20% Reduktion, 4 mg=24% Reduktion) dokumentieren.

JAK-Inhibitoren bei Alopecia areata

Die AA ist eine polygenetische Autoimmunerkrankung. In der Kopfhaut eines Patienten konnte eine deutliche Interferon-Signatur nachgewiesen werden [43]. In mehreren Fallberichten war eine Therapie mit unterschiedlichen JAK-Inhibitoren (Baricitinib, Ruxolitinib) bei Alopecia areata (AA) [44, 45] und Alopecia universalis erfolgreich [46, 47].

Diskussion

Die Einführung der Biologika vor ca. 20 Jahren hat die Therapie rheumatischer Erkrankungen bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen revolutioniert. Es ist davon auszugehen, dass die neue Medikamentengruppe der JAK-Inhibitoren mindestens bei einem Teil der bislang therapierefraktären Erkrankungen ebenfalls zu einer signifikanten Verbesserung der Remissionsraten führen wird und damit einhergehend einer Verbesserung der Lebensqualität sowie einer Reduktion langfristiger Folgeerscheinungen und Komorbiditäten. Diese Annahme bestätigen sowohl Studienergebnisse an erwachsenen Patienten wie auch erste Daten einer Studie mit Tofacitinib an Kindern und Jugendlichen mit JIA.

JAK-Inhibitoren sind auch für das Kindesalter bedeutsam. Ihr Einsatz erscheint besonders interessant bei den internistischen Krankheitsbildern analogen pädiatrischen Erkrankungen mit Gelenkentzündung, aber auch bei Systemerkrankungen wie dem systemischen Lupus erythematodes, der juvenilen Dermatomyositis und der Grup-

pe der autoinflammatorischen Erkrankungen, insbesondere den Interferonopathien, für die aktuell keine Biologika verfügbar sind.

Ein zusätzlicher Vorteil besteht in der Möglichkeit der oralen Applikation versus parenteralen Injektion, und darüber hinaus aber auch in der freien Passage, z.B. ins Auge, die auch eine Wirksamkeit bei der Uveitis ermöglicht.

Die wahrscheinlich größte Bedeutung für das Kindesalter haben JAK-Inhibitoren bei der Behandlung der JIA als der klassischen Erkrankung der Kinderrheumatologie, da neue Therapeutika in diesem Zusammenhang das größte Patientenkollektiv betreffen.

Die erfolgreiche Studie bei der polyartikulären JIA hat bereits zur Zulassung durch die FDA geführt und die Zulassung in der EU wird für 2021 erwartet. Weitere Studien zu Tofacitinib bei der systemischen JIA erfolgen derzeit ebenso wie ein Studienprogramm zu Baricitinib bei der polyartikulären JIA, der systemischen JIA und der JIA-assoziierten Uveitis und zu Upadacitinib. Ergebnisse stehen noch nicht zur Verfügung, doch ist davon auszugehen, dass bei erfolgreichem Abschluss der Studien eine willkommene Alternative zu den parenteral zu applizierenden Biologika verfügbar wird.

Insbesondere der potenzielle Einsatz von JAK-Inhibitoren bei der Uveitis ist zu begrüßen, da es bisher bei der Uveitis nur wenige zugelassene und geprüft wirksame Therapieoptionen gibt und langfristige Schäden nicht nur durch die Entzündung bedingt immer noch zu häufig auftreten und zudem therapieassoziierte Schäden, Steroidkatarakt und -glaukom zu befürchten sind. Neben einem Einzelfallbericht gibt es eine Fallserie mit 4 erwachsenen Patienten mit JIA, die auf Tofacitinib bzw. Baricitinib sehr gut angesprochen haben [48]. Interessanterweise sprachen die Patienten besser an den Augen als an den Gelenken an.

Ergebnisse zum Einsatz bei anderen, selteneren rheumatologischen Erkrankungen wie JDM, SLE oder den autoinflammatorischen Typ-I-Interferonopathien liegen nur aus Fallserien und offenen Studien vor. Erstaunlich ist die angesichts der breiten Zytokinblockade niedrige Rate an Infektionen, welche (bei bislang allerdings kurzer Beobachtungszeit) nahezu der einer Biologikatherapie gleicht [49]. Lediglich eine auch im Vergleich zur Biologikatherapie 2-fach erhöhte Rate an Herpes-Zoster-Reaktivierungen lässt sich dokumentieren [50]. Zu theoretisch möglichen Langzeitnebenwirkungen, wie die im Zusammenhang mit einer Biologikatherapie zwar immer wieder diskutierte, aber in 20 Jahren nie wissenschaftlich überzeugend nachgewiesene erhöhte Rate an Krebserkrankungen, werden sich erst nach entsprechender Beobachtungszeit valide Aussagen machen lassen. Auch das gehäufte Auftreten von thrombembolischen Ereignissen unter Tofacitinib bei erwachsenen RA-Patienten unterstreicht die Notwendigkeit langfristiger Patientenbeobachtungen und macht deutlich, dass ein Bedarf an selektiveren JAK-Inhibitoren besteht, die unter maximaler Erhaltung der antiinflammatorischen Wirkung ein deutlich reduziertes Nebenwirkungsprofil aufweisen. Diesbezüglich sind die Ergebnisse aktuell laufender (Upadacitinib) und zukünftiger Studien abzuwarten.

Die JAK-Inhibitoren könnten in Zukunft zusätzlich zur Therapie refraktärer Verläufe auch bisherige erfolgreiche Therapieregime ersetzen, da die orale Applikationsmöglichkeit und die Lagerung bei Raumtemperatur im Vergleich zur Biologikatherapie entscheidende Compliance-Vorteile bietet. Weiterhin könnte möglicherweise bei zu erwartender fehlender Antikörperentwicklung gegen Jakinibs eine Einsparung von MTX als Komedikation erfolgen.

Interessenkonflikt

- A. Kühn gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.
G. Horneff: Forschungsunterstützung von Novartis, Roche, MSD, Pfizer; Vortragshonorare: Hexal, Novartis, Sobi, Pfizer, Lilly, Sanofi, GSK

Literatur

- [1] S2k-Leitlinie: „Therapie der Juvenilen idiopathischen Arthritis“. Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie (GKJR) und Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ)2019
- [2] Rodig SJ, Meraz MA, White JM et al. Disruption of the Jak1 gene demonstrates obligatory and nonredundant roles of the Jaks in cytokine-induced biologic responses. *Cell* 1998; 93(3): 373–383
- [3] Neubauer H, Cumano A, Müller M et al. Jak2 deficiency defines an essential developmental checkpoint in definitive hematopoiesis. *Cell* 1998; 93(3): 397–409
- [4] Leonard WJ, Noguchi M, Russell SM, McBride OW. The molecular basis of X-linked severe combined immunodeficiency: the role of the interleukin-2 receptor gamma chain as a common gamma chain, gamma c. *Immunol Rev* 1994; 138: 61–86
- [5] Caporali R, Zavaglia D. Real-world experience with tofacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2019; 37(3): 485–495
- [6] Fleischmann R, Mysler E, Hall S et al. Efficacy and safety of tofacitinib monotherapy, tofacitinib with methotrexate, and adalimumab with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis (ORAL Strategy): a phase 3b/4, double-blind, head-to-head, randomised controlled trial. *Lancet* 2017; 390(10093): 457–468
- [7] BfArM. Empfehlung zur Dosisbegrenzung von Tofacitinib: Rote-Hand-Brief zu Xeljanz® (Tofacitinib): „Erhöhtes Risiko für venöse thromboembolische Ereignisse und erhöhtes Risiko für schwerwiegende und tödlich verlaufende Infektionen“. 2020
- [8] Safety Study Of Tofacitinib Versus Tumor Necrosis Factor (TNF) Inhibitor In Subjects With Rheumatoid Arthritis. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02092467>
- [9] Kremer JM, Bingham CO, 3rd, Cappelli LC 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
- [10] Prakken B, Albani S, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet* 2011; 377(9783): 2138–2149
- [11] Thierry S, Fautrel B, Lemelle I, Guillemin F. Prevalence and incidence of juvenile idiopathic arthritis: a systematic review. *Joint Bone Spine* 2014; 81(2): 112–117
- [12] Harrold LR, Salman C, Shoor S et al. Incidence and prevalence of juvenile idiopathic arthritis among children in a managed care population, 1996–2009. *J Rheumatol* 2013; 40(7): 1218–1225
- [13] Peterson LS, Mason T, Nelson AM et al. Juvenile rheumatoid arthritis in Rochester, Minnesota 1960–1993. Is the epidemiology changing? *Arthritis Rheum* 1996; 39(8): 1385–1390
- [14] Guzman J, Oen K, Tucker LB et al. The outcomes of juvenile idiopathic arthritis in children managed with contemporary treatments: results from the ReACCh-Out cohort. *Ann Rheum Dis* 2015; 74(10): 1854–1860
- [15] Hissink Muller P, Brinkman DMC, Schonenberg-Meinema D et al. Treat to target (drug-free) inactive disease in DMARD-naive juvenile idiopathic arthritis: 24-month clinical outcomes of a three-armed randomised trial. *Ann Rheum Dis* 2019; 78(1): 51–59
- [16] Ruperto N, Brunner HI, Zuber Z et al. Pharmacokinetic and safety profile of tofacitinib in children with polyarticular course juvenile idiopathic arthritis: results of a phase 1, open-label, multicenter study. *Pediatr Rheumatol Online J* 2017; 15(1): 86
- [17] Brunner HI. Tofacitinib for the Treatment of Polyarticular Course Juvenile Idiopathic Arthritis: Results of a Phase 3 Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Withdrawal Study. 2019 ACR/ARP Annual Meeting; 23.10.2019; Atlanta 2019
- [18] Ruperto N, Synoverska O, Ting T et al., on behalf of PRINTO/PRCSG. Tofacitinib for the treatment of polyarticular course juvenile idiopathic arthritis: results of a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled withdrawal study. *Ann Rheum Dis* 2020; 79: 180
- [19] Wollenhaupt J, Lee EB, Curtis JR 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
- [20] Taylor PC, Keystone EC, van der Heijde D et al. Baricitinib versus Placebo or Adalimumab in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med* 2017; 376(7): 652–662
- [21] Fleischmann R, Schiff M, van der Heijde D et al. Baricitinib, Methotrexate, or Combination in Patients With Rheumatoid Arthritis and No or Limited Prior Disease-Modifying Antirheumatic Drug Treatment. *Arthritis Rheumatol* 2017; 69(3): 506–517
- [22] A Study of Baricitinib in Participants From 1 Year to Less Than 18 Years Old With Juvenile Idiopathic Arthritis. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03773965>
- [23] Fleischmann RM, Genovese MC, Enejosa JV et al. Safety and effectiveness of upadacitinib or adalimumab plus methotrexate in patients with rheumatoid arthritis over 48 weeks with switch to alternate therapy in patients with insufficient response. *Ann Rheum Dis* 2019; 78(11): 1454–1462
- [24] Rubbert-Roth A, Enejosa J, Pangan AL et al. Trial of Upadacitinib or Abatacept in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med* 2020; 383(16): 1511–1521
- [25] A Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Upadacitinib in Pediatric Subjects With Polyarticular Course Juvenile Idiopathic Arthritis. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03725007>
- [26] Vanhoutte F, Mazur M, Voloshyn O et al. Efficacy, Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Filgotinib, a Selective JAK-1 Inhibitor, After Short-Term Treatment of Rheumatoid Arthritis: Results of Two Randomized Phase IIa Trials. *Arthritis Rheumatol* 2017; 69(10): 1949–1959
- [27] Kavanaugh A, Kremer J, Ponce L et al. Filgotinib (GLPG0634/GS-6034), an oral selective JAK1 inhibitor, is effective as monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis: results from a randomised, dose-finding study (DARWIN 2). *Ann Rheum Dis* 2017; 76(6): 1009–1019
- [28] Genovese MC, Kalunian K, Gottenberg JE et al. Effect of Filgotinib vs Placebo on Clinical Response in Patients With Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis Refractory to Disease-Modifying Antirheumatic Drug Therapy: The FINCH 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019; 322(4): 315–325
- [29] Marshak-Rothstein A. Toll-like receptors in systemic autoimmune disease. *Nat Rev Immunol*. 2006; 6(11): 823–835
- [30] Sanchez GAM, Reinhardt A, Ramsey S et al. JAK1/2 inhibition with baricitinib in the treatment of autoinflammatory interferonopathies. *J Clin Invest* 2018; 128(7): 3041–3052
- [31] Kim H, Brooks KM, Tang CC et al. Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Proposed Dosing of the Oral JAK1 and JAK2 Inhibitor Baricitinib in Pediatric and Young Adult CANDLE and SAVI Patients. *Clin Pharmacol Ther* 2018; 104(2): 364–373
- [32] Ruperto N, Pistorio A, Oliveira S et al. Prednisone versus prednisone plus ciclosporin versus prednisone plus methotrexate in new-onset juvenile dermatomyositis: a randomised trial. *Lancet* 2016; 387(10019): 671–678
- [33] Oddis CV, Reed AM, Aggarwal R et al. Rituximab in the treatment of refractory adult and juvenile dermatomyositis and adult polymyositis

- tis: a randomized, placebo-phase trial. *Arthritis Rheum* 2013; 65(2): 314–324
- [34] Aggarwal R, Bandos A, Reed AM et al. Predictors of clinical improvement in rituximab-treated refractory adult and juvenile dermatomyositis and adult polymyositis. *Arthritis Rheumatol* 2014; 66(3): 740–749
- [35] Ladislau L, Suárez-Calvet X, Toquet S et al. JAK inhibitor improves type I interferon induced damage: proof of concept in dermatomyositis. *Brain* 2018; 141(6): 1609–1621
- [36] Aeschlimann FA, Frémond ML, Duffy D et al. A child with severe juvenile dermatomyositis treated with ruxolitinib. *Brain* 2018; 141(11): e80
- [37] Papadopoulou C, Hong Y, Omoyinmi E et al. Janus kinase 1/2 inhibition with baricitinib in the treatment of juvenile dermatomyositis. *Brain* 2019; 142(3): e8
- [38] Dörner T, Furie R. Novel paradigms in systemic lupus erythematosus. *Lancet* 2019; 393(10188): 2344–2358
- [39] Mease P, Coates LC, Helliwell PS 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. *Lancet* 2018; 392(10162): 2367–2377
- [40] Gadina M, Le MT, Schwartz DM et al. Janus kinases to jakinibs: from basic insights to clinical practice. *Rheumatology (Oxford)* 2019; 58(Suppl 1): i4–i16
- [41] Aringer M, Leuchten N, Dörner T. [Biologics and small molecules for systemic lupus erythematosus]. *Z Rheumatol* 2020; 79(3): 232–240
- [42] Wallace DJ, Furie RA, Tanaka Y et al. Baricitinib for systemic lupus erythematosus: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet* 2018; 392(10143): 222–231
- [43] Xing L, Dai Z, Jabbari A et al. Alopecia areata is driven by cytotoxic T lymphocytes and is reversed by JAK inhibition. *Nat Med* 2014; 20(9): 1043–1049
- [44] Olamiju B, Friedmann A, King B. Treatment of severe alopecia areata with baricitinib. *JAAD Case Rep* 2019; 5(10): 892–894
- [45] Jabbari A, Dai Z, Xing L et al. Reversal of Alopecia Acreata Following Treatment With the JAK1/2 Inhibitor Baricitinib. *EBioMedicine* 2015; 2(4): 351–355
- [46] Craiglow BC, King BA. Killing two birds with one stone: oral tofacitinib reverses alopecia universalis in a patient with plaque psoriasis. *J Invest Dermatol* 2014; 134(12): 2988–2990
- [47] Pieri L, Guglielmelli P, Vannucchi AM. Ruxolitinib-induced reversal of alopecia universalis in a patient with essential thrombocythemia. *Am J Hematol* 2015; 90(1): 82–83
- [48] Miserocchi E, Giuffrè C, Cornalba M et al. JAK inhibitors in refractory juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Clin Rheumatol* 2020; 39(3): 847–851
- [49] Strand V, Ahadieh S, French J et al. Systematic review and meta-analysis of serious infections with tofacitinib and biologic disease-modifying antirheumatic drug treatment in rheumatoid arthritis clinical trials. *Arthritis Res Ther* 2015; 17: 362
- [50] Curtis JR, Xie F, Yun H et al. Real-world comparative risks of herpes virus infections in tofacitinib and biologic-treated patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2016; 75(10): 1843–1847
- [51] Hamaguchi H, Amano Y, Moritomo A et al. Discovery and structural characterization of peficitinib (ASP015K) as a novel and potent JAK inhibitor. *Bioorg Med Chem* 2018; 26: 4971–4983
- [52] Nakayamada S, Kubo S, Iwata S, Tanaka Y. Recent progress in JAK inhibitors for the treatment of rheumatoid arthritis. *BioDrugs* 2016; 30: 407–419
- [53] Virtanen AT, Haikarainen T, Raivola J, Silvennoinen O. Selective JAK-inhibitors: Prospects in Inflammatory and Autoimmune Diseases. *Biodrugs* 2019; 33: 15–32
- [54] Choy EH. Clinical significance of Janus Kinase inhibitor selectivity. *Rheumatology* 2019; 58(6): 953–962