

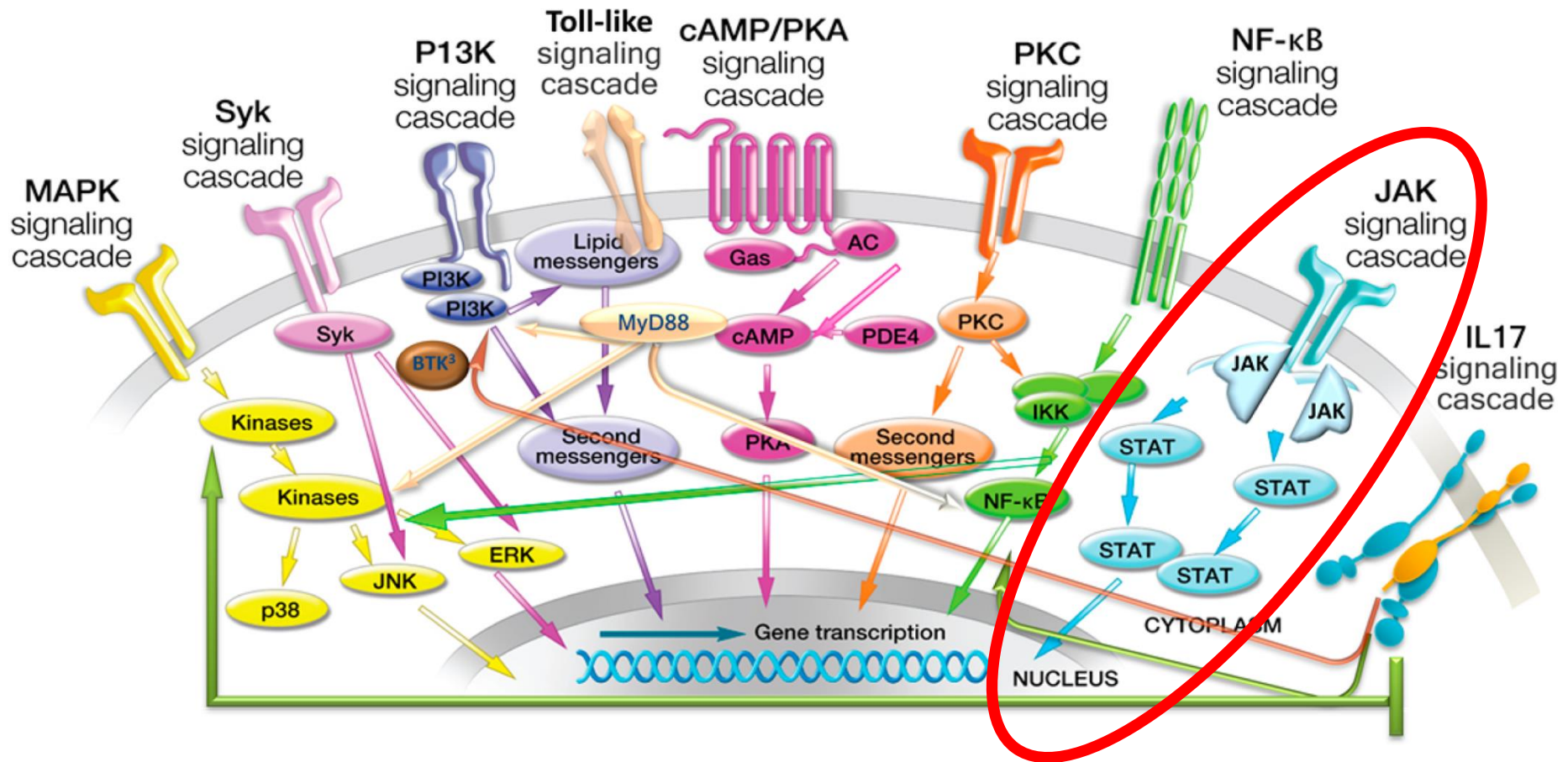
JAK-Inhibitoren in der Dermatologie

Christopher Schuster

DEPARTMENT OF DERMATOLOGY

Medical University of Vienna

12. Oktober 2018



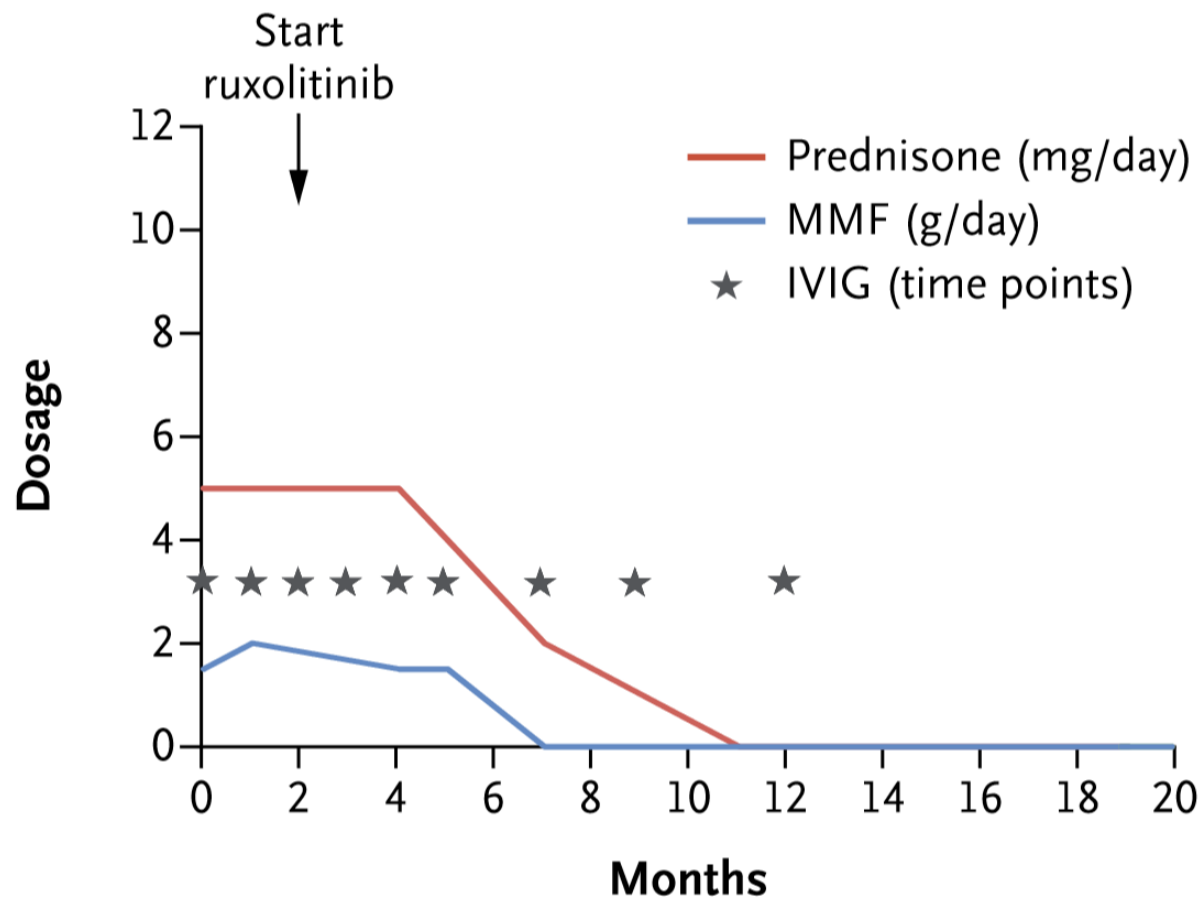
Clark, J Med Chem, 2014

Keine kompensatorischen Signalkaskaden bekannt

Zytokine der JAK-STAT Signalkaskade in der Pathogenese von Autoimmunität vermutet

- 72 jährige Frau mit Dermatomyositis
 - Heliotropes, periorbitales Erythem
 - Ausgeprägte Muskelschwäche
- Relative Krankheitskontrolle mit Aprednisolon, IVIG und Mycophenolat mofetil
- Zusätzliche Diagnose: Post-Polycythemia vera Myelofibrose
 - ➔ Therapie: Ruxolitinib (JAK-1/2 Inhibitor)

Hornung, NEJM, 2014





1-jähriger Bub

**juvenile myelo-
monozytische Leukämie**

**St.p. allogene
Stammzelltransplantation**





Medikamente:

Tacrolimus

Voriconazol

Aciclovir

Sulfamethoxazol und **Trimethoprim**

Enalapril

Metoclopramid

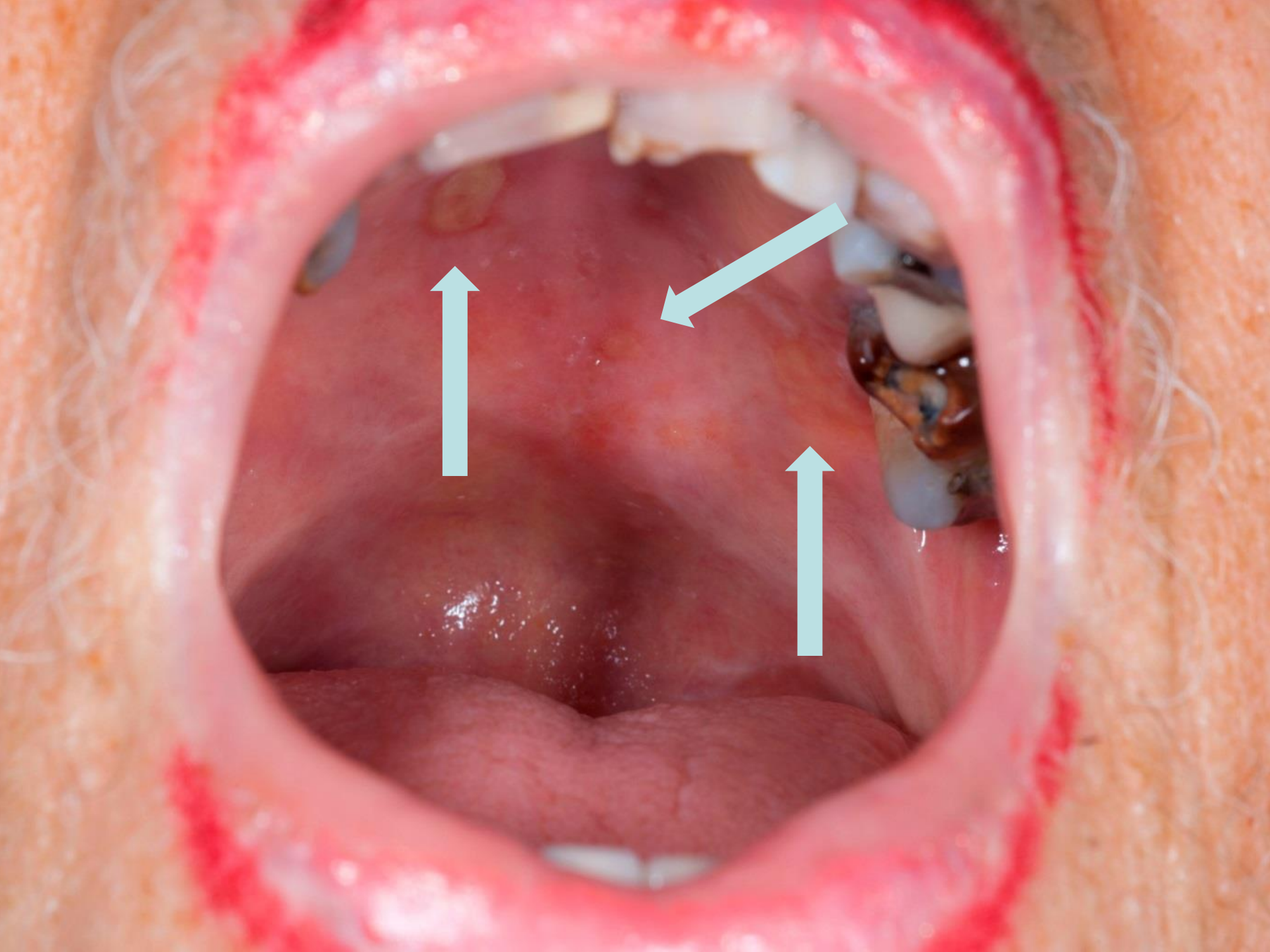
Ruxolitinib



69-jährige Frau

Vernarbendes Schleimhautpemphigoid

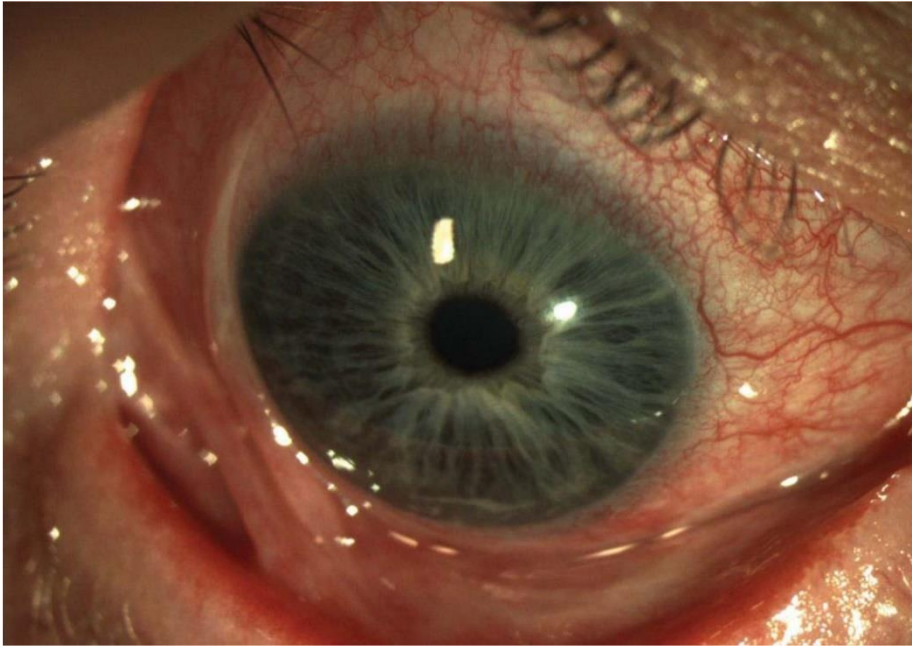
Synechien und Erblindung



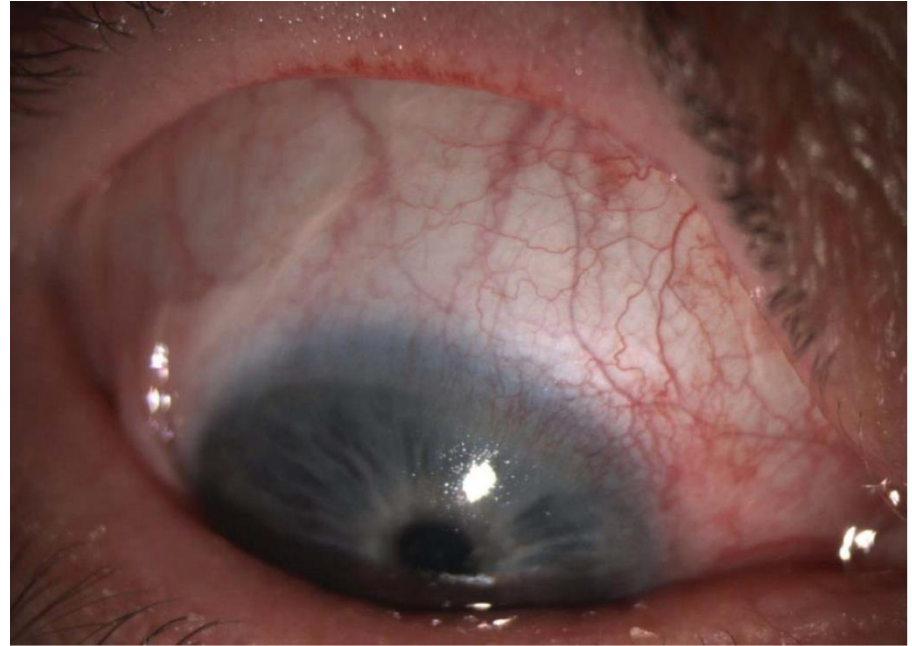
Treatment of Mucous Membrane Pemphigoid With Janus Kinase Inhibitor Baricitinib.

Sarny S^{1,2}, Hucke M³, El-Shabrawi Y^{1,2}.

Vor Baricitinib



Unter Baricitinib



Janus Kinasen

JAK1, JAK2, JAK3 und TYK2

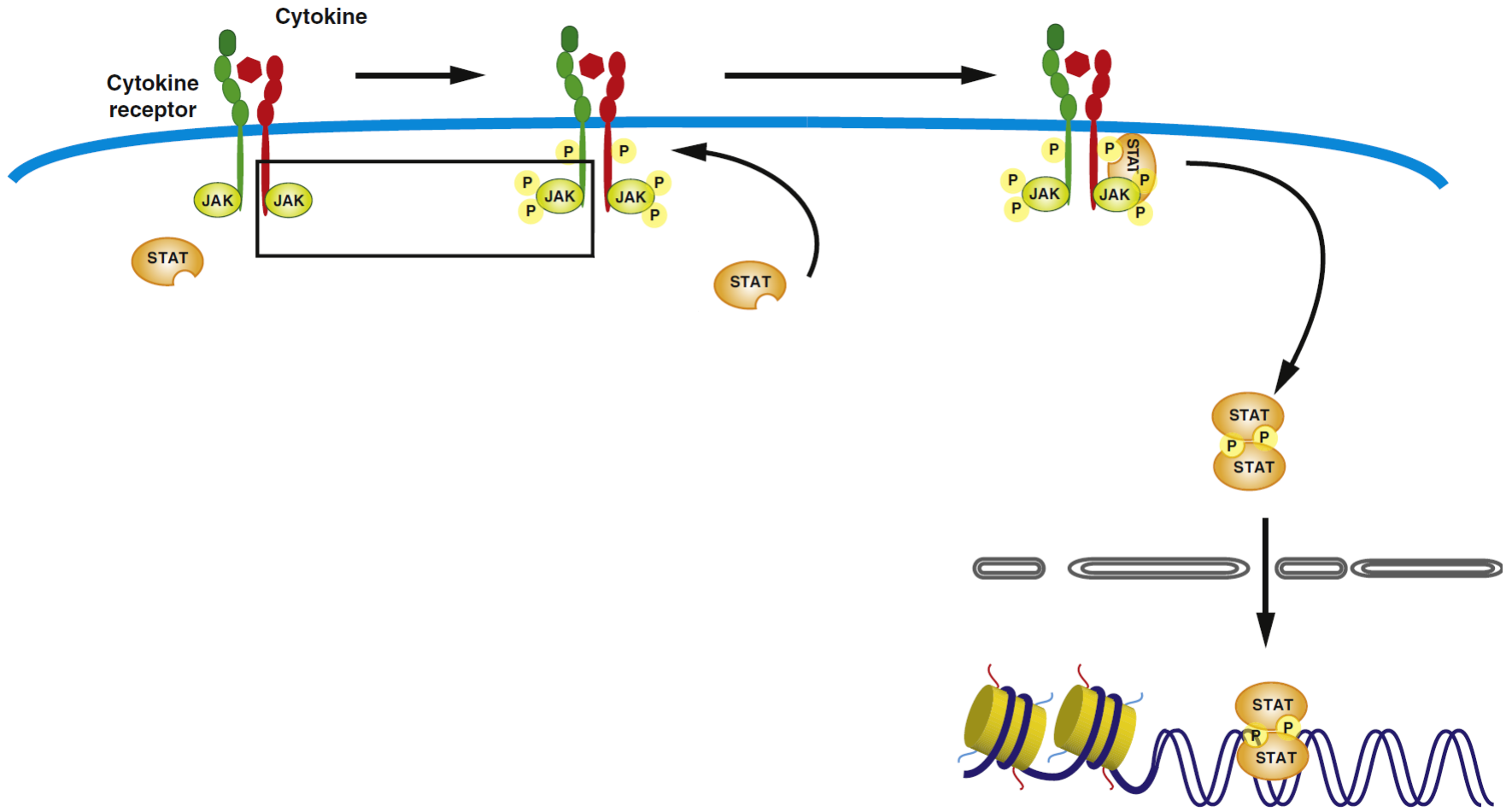
- **Intrazelluläre** Makromoleküle
- Assoziiert mit Zytokinrezeptoren
- Stets gepaart (abhängig vom Zytokinrezeptor)
- Starke Expression v.a. in hämatopoetischen Zellen

Zentrale Rolle in angeborener und adaptiver Immunität sowie in Hämatopoese

JAKs and STATs associated with human disease. For each JAK or STAT protein, reported gain of function or loss of function diseases are listed. [References] JAK1 [64–67], JAK2 [68–72], JAK3 [73–75], TYK2 [76–82]

JAK	Disease(s) associated with gain of function	Disease(s) associated with loss of function	Disease(s) associated with polymorphism
JAK1	Acute leukemias (lymphoblastic and myeloid) Solid organ malignancy	N/A	Behcet's disease, Vogt-Koyanagi-Harada syndrome, Response to HBV and Dengue virus
JAK2	Myeloproliferative disorders (PCV, ET, MF). Hypercoagulability Somatic mutations: hematologic malignancy	N/A	Allergy, Budd Chiari syndrome IBD, AS, Metabolic syndrome (protective)
JAK3	Acute megakaryoblastic leukemia T-cell leukaemias T-cell lymphomas	SCID Jacobsen syndrome	Cardiovascular disease, Solid organ malignancy, Lymphoma, Response to malaria
TYK2	Cutaneous lymphoproliferative disorders T-cell leukemias	PID	RA, SLE, SSc, psoriasis, myositis, IBD, PBC, MS
STAT	Disease(s) associated with gain of function	Disease(s) associated with loss of function	Disease(s) associated with polymorphism
STAT1	Chronic mucocutaneous candidiasis	PID: susceptibility to mycobacterial and viral infection	N/A
STAT2	N/A	PID: susceptibility to viral infection	N/A
STAT3	Lymphoproliferative disease and autoimmunity LGL Solid organ malignancy	Autosomal-dominant hyper IgE syndrome	Behcet's disease, IBD, AS
STAT4	N/A	N/A	RA, SLE, Sjogren's syndrome, Behcet's disease
STAT5a,STAT5b	Somatic mutations: LGL	Dwarfism, PID, autoimmunity, bleeding diathesis,	N/A
STAT6	N/A	N/A	Asthma, atopy, high serum IgE

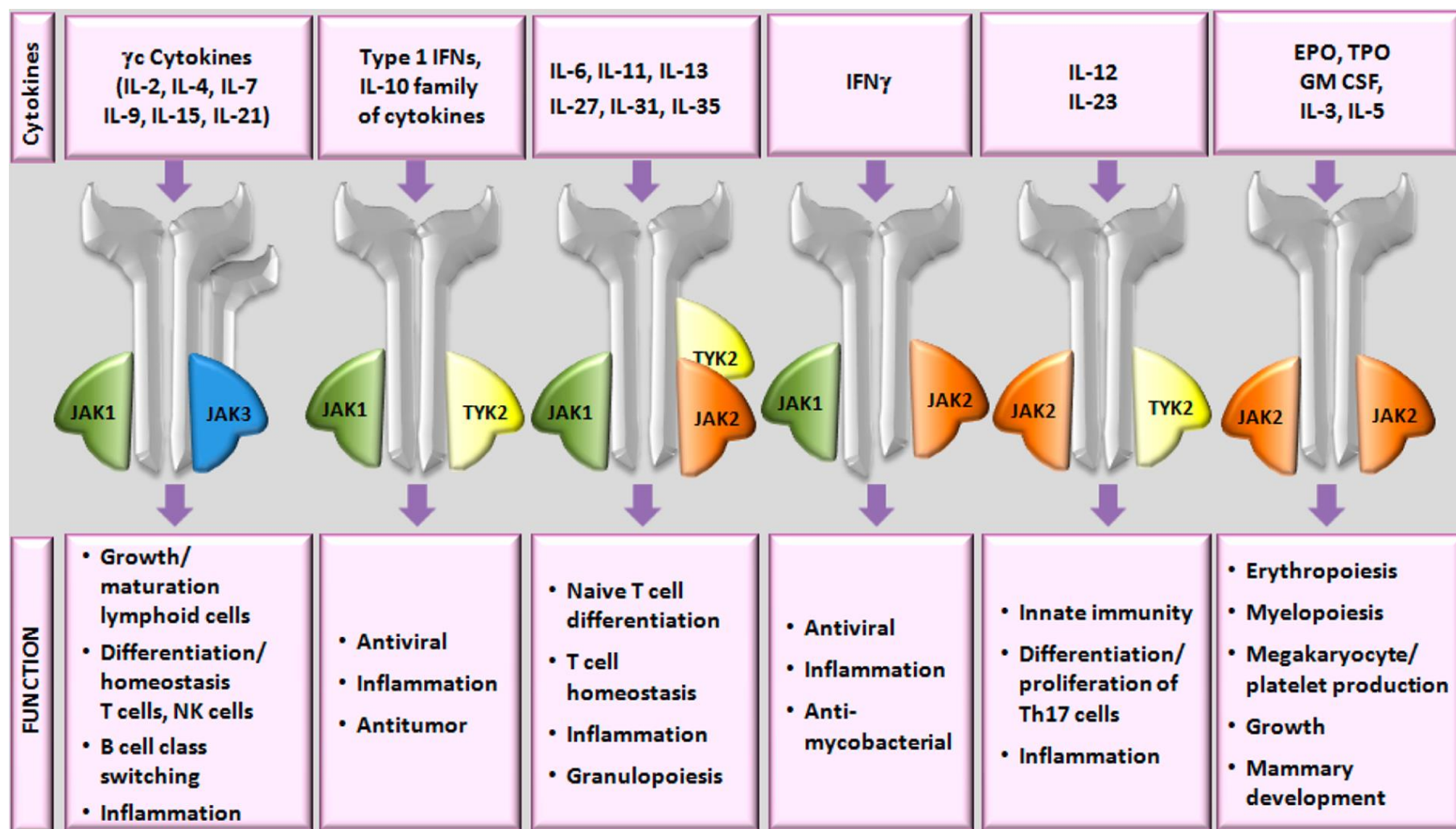
Janus Kinasen



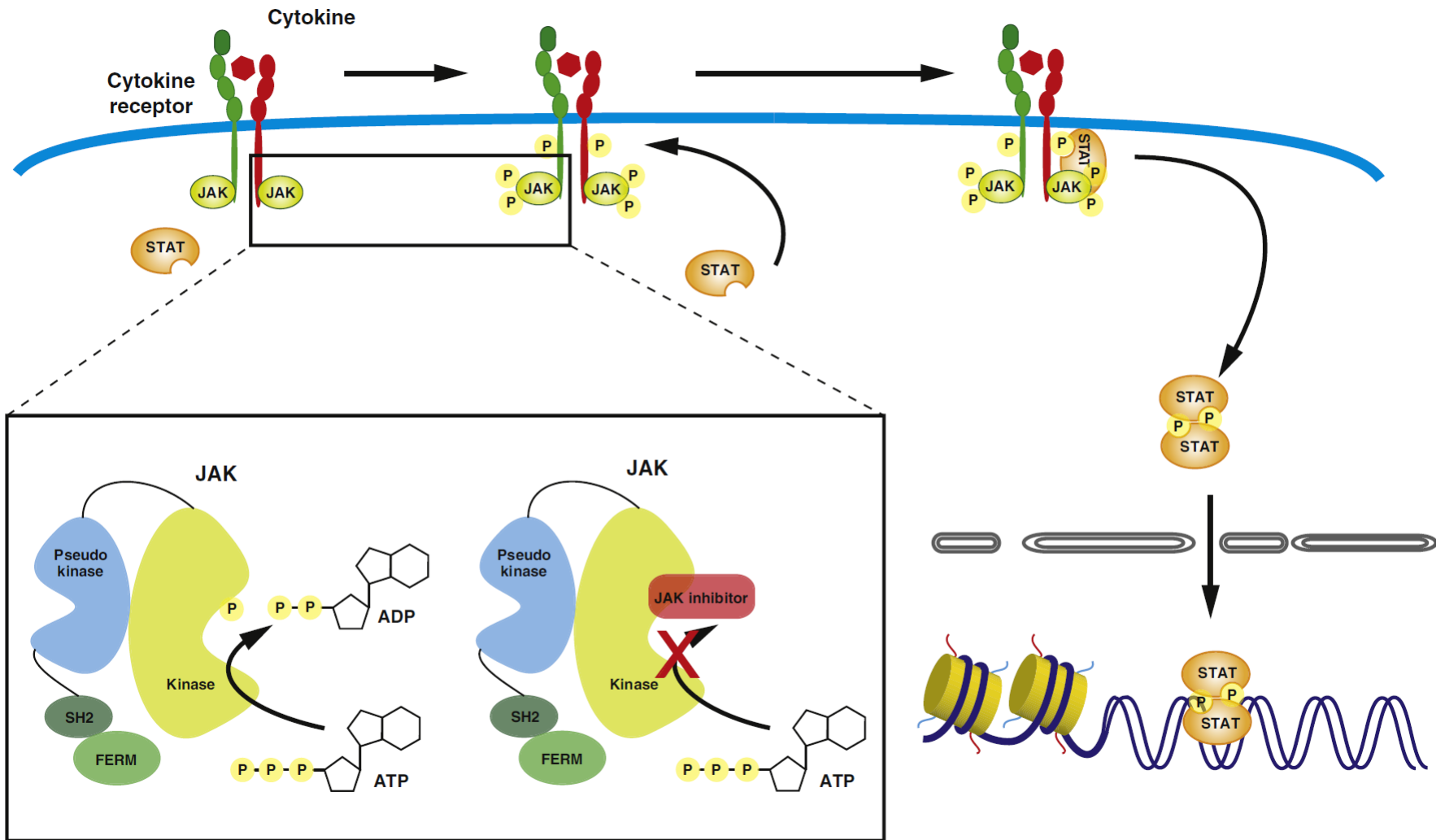
Janus Kinasen

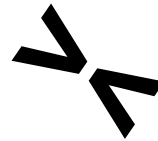
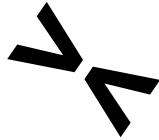
Cytokine /cytokine receptor families	Example	Associated JAKs
Type I interferons	IFN- α	JAK1, TYK2
Type II interferons	IFN- γ	JAK1, JAK2
IL-12 receptor β 1 cytokines	IL-23	JAK2, TYK2
gp130 receptor cytokine family	IL-6	JAK1, JAK2, TYK2
IL-10 family cytokines	IL-22	JAK1, JAK2, TYK2
Common γ chain cytokines	IL-4	JAK1, JAK3
β c receptor cytokine family	GM-CSF	JAK2
Homodimeric receptor cytokine family	EPO	JAK2

Welsch, Eur J Immunol, 2017



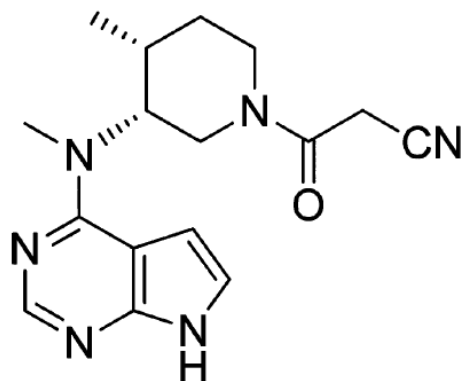
JAK-Inhibitoren



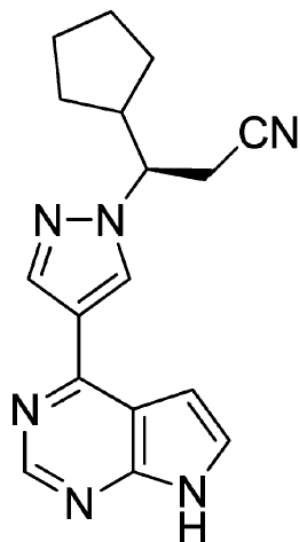


Interleukin-17/23
Antikörper

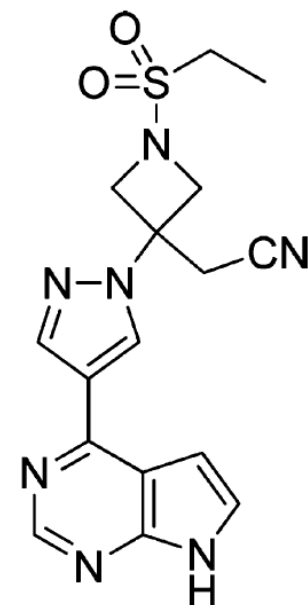
JAK
Inhibitoren



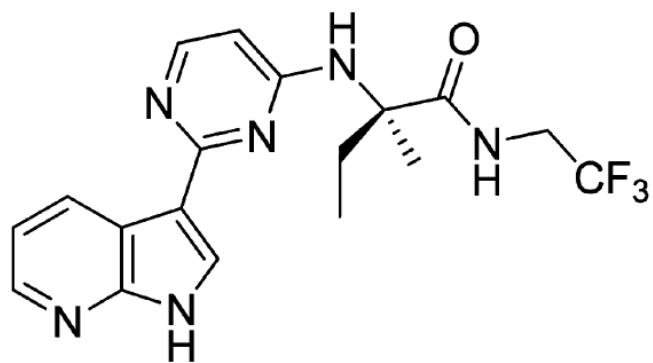
Tofacitinib



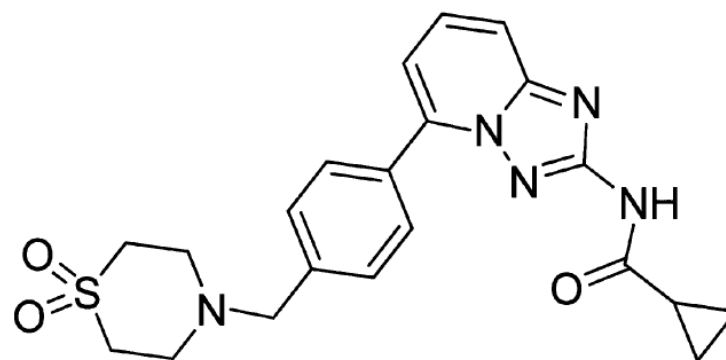
Ruxolitinib



Baricitinib



Decernotinib



Filgotinib

Drug	Inhibits	FDA approved indications	FDA approved dosing
Tofactinib	JAK1/3 > 2	rheumatoid arthritis	5mg twice daily
			11mg ER * once daily
Ruxolitinib	JAK1/2	myelofibrosis	5–25mg twice daily
		polycythemia vera	5–25mg twice daily
Baricitinib	JAK1/2	rheumatoid arthritis (EMA)	
Oclacitinib	JAK1	(canine atopic dermatitis)	n/a

Damsky, JAAD, 2017

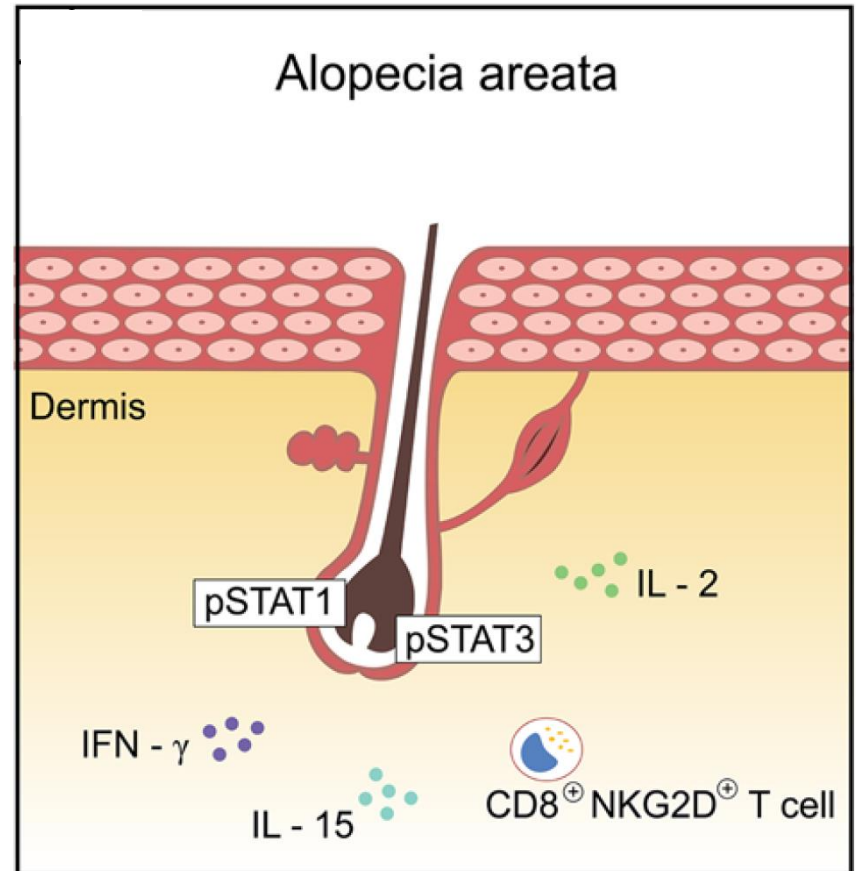
Drug	Generation	Target	Status	Dermatologic Diseases
Tofacitinib	1st generation	JAK3, JAK1, JAK2 (to a lesser extent)	FDA approved FDA approval recommended Phase II	Psoriatic arthritis Psoriasis Alopecia areata
Ruxolitinib	1st generation	JAK1, JAK2	Phase III Phase II Phase II Phase II Phase II	Graft-versus-host-disease Alopecia areata Vitiligo Psoriasis Atopic dermatitis (topical)
Baricitinib	1st generation	JAK1, JAK2	Phase II Phase II Phase II	Graft-versus-host-disease Psoriasis Atopic dermatitis
Oclacitinib	1st generation	JAK1	FDA approved	Canine allergic dermatitis

Drug	Generation	Target	Status	Dermatologic Diseases
Upadacitinib	2nd generation	JAK1	Phase II	Atopic dermatitis
Itacitinib	2nd generation	JAK1, JAK2	Phase II Phase II	Psoriasis Pruritus
PF-06651600	2nd generation	JAK3	Phase II	Alopecia areata
PF-06700841	2nd generation	JAK1, TYK2	Phase II Phase II	Psoriasis Alopecia areata
BMS-986165	2nd generation	TYK2	Phase II	Psoriasis
PF-04965842	2nd generation	JAK1	Phase II	Atopic dermatitis

Cinats, STL, 2018

JAK-Inhibitoren & Alopecia areata

- T-Zell vermittelte Autoimmunerkrankung
- starker IFN- γ und IL15 Signatur



Welsch, Eur J Immunol, 2017

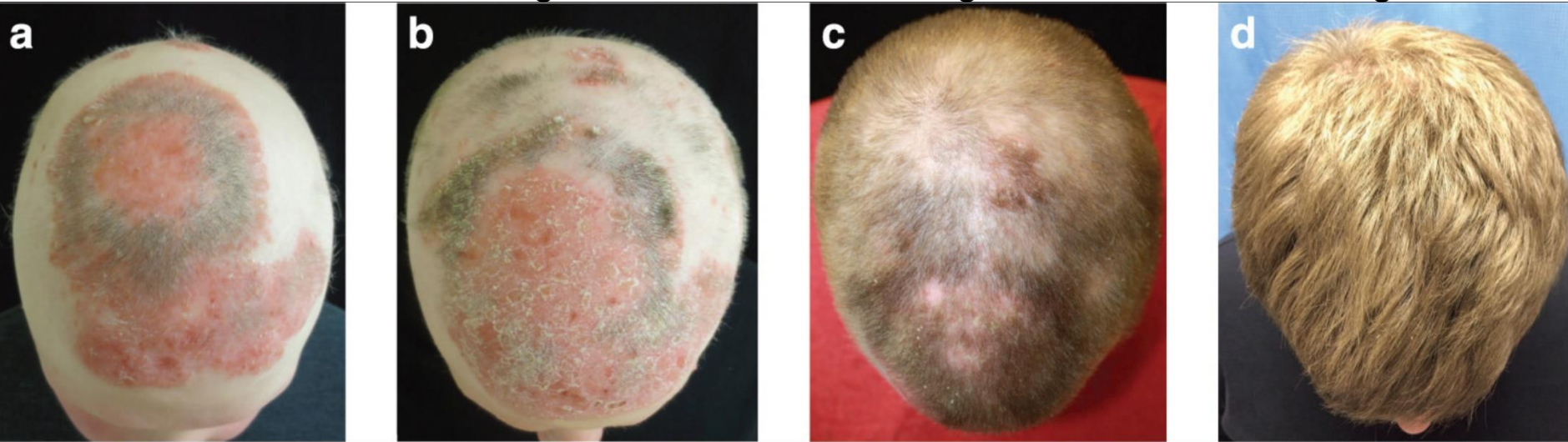
JAK-Inhibitoren & Alopecia areata

Vor Tofacitinib

2 Monate
5mg 1-0-1

5 Monate
5mg 2-0-1

8 Monate
5mg 2-0-1



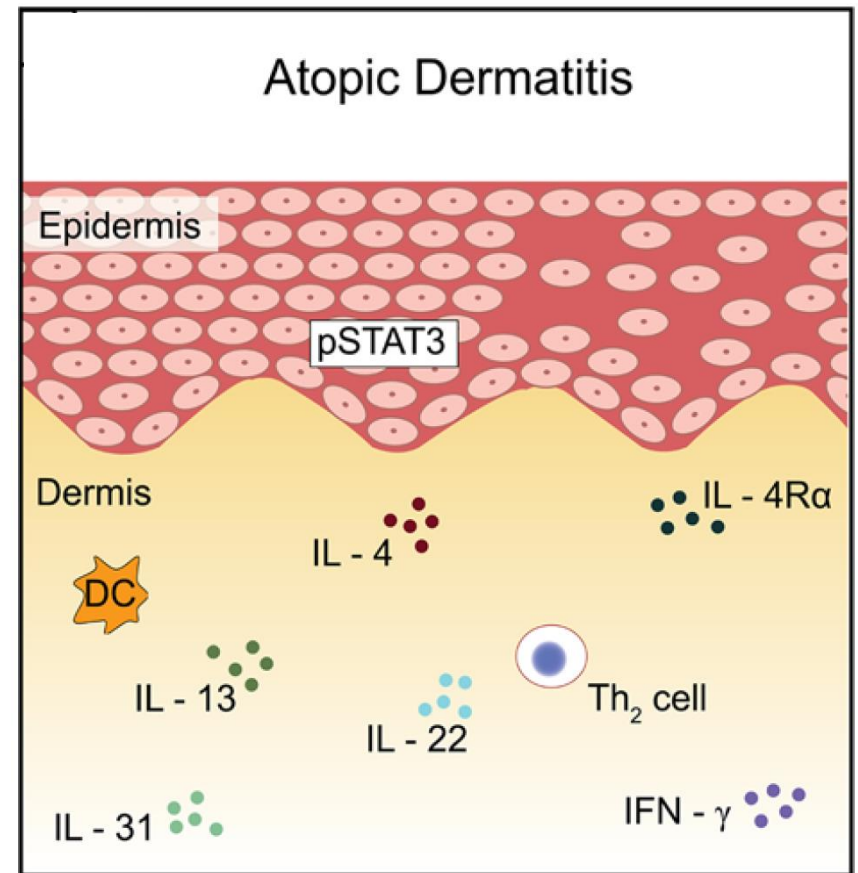
Craiglow, JID, 2014

- 58% der Patienten mit Alopecia totalis/universalis >10 Jahre oder Alopecia areata zeigten zumindest eine 50% Änderung im SALT-Score unter Tofacitinib

Liu, JAAD, 2017

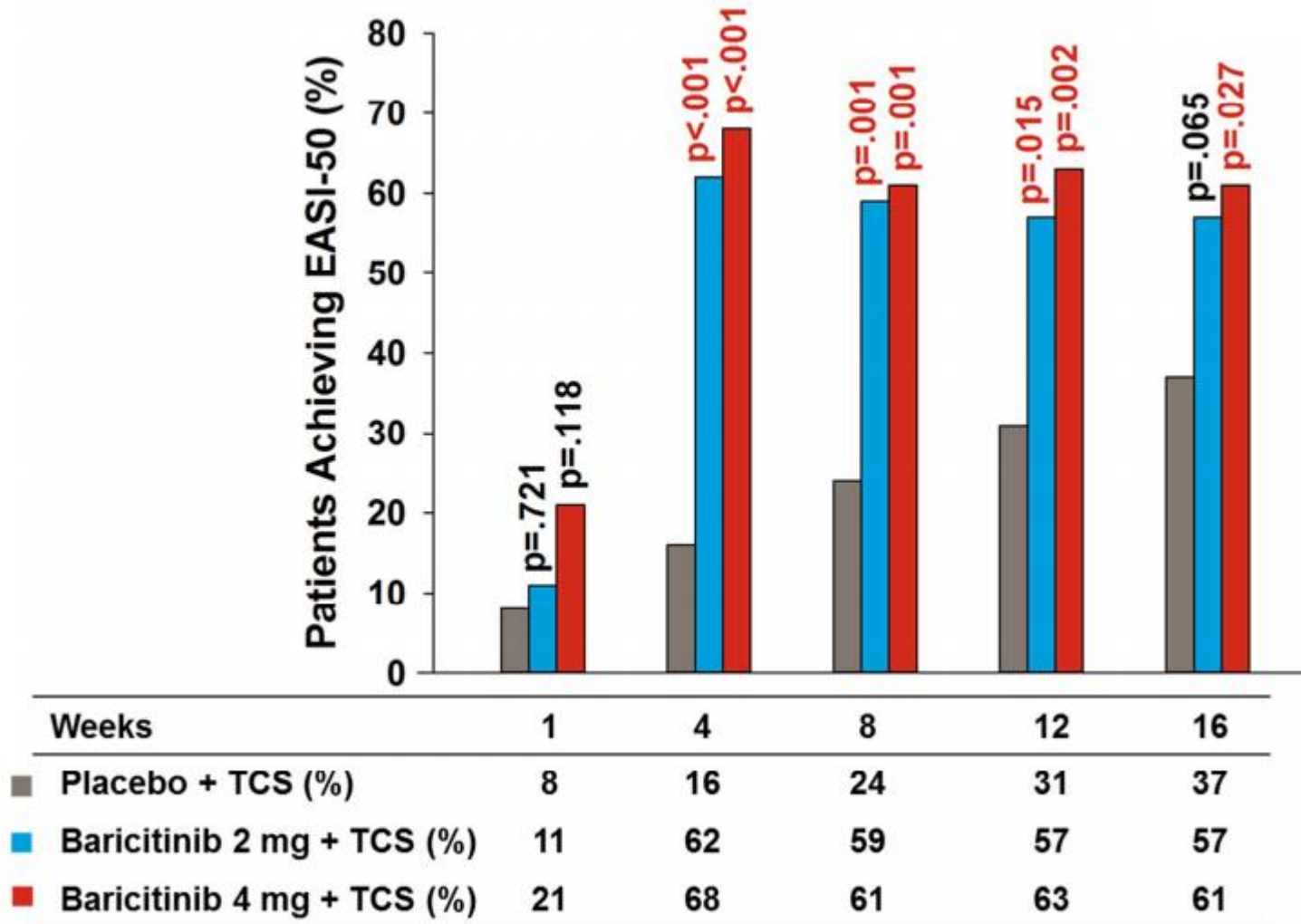
JAK-Inhibitoren & Atopische Dermatitis

- Multifaktorielle Pathogenese
- IL-4 zentrales Zytokin, das die JAK-STAT Signalkaskade verwendet, um Th₂ Antwort zu verstärken



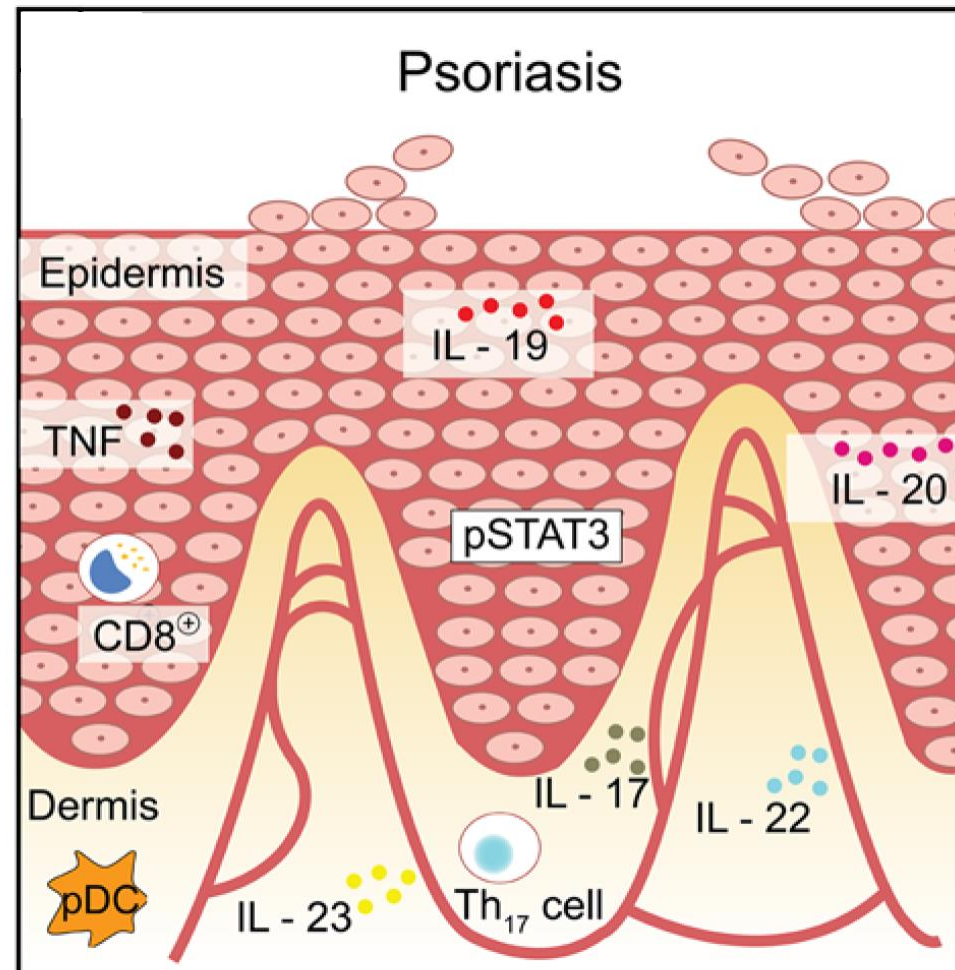
Welsch, Eur J Immunol, 2017

JAK-Inhibitoren & Atopische Dermatitis

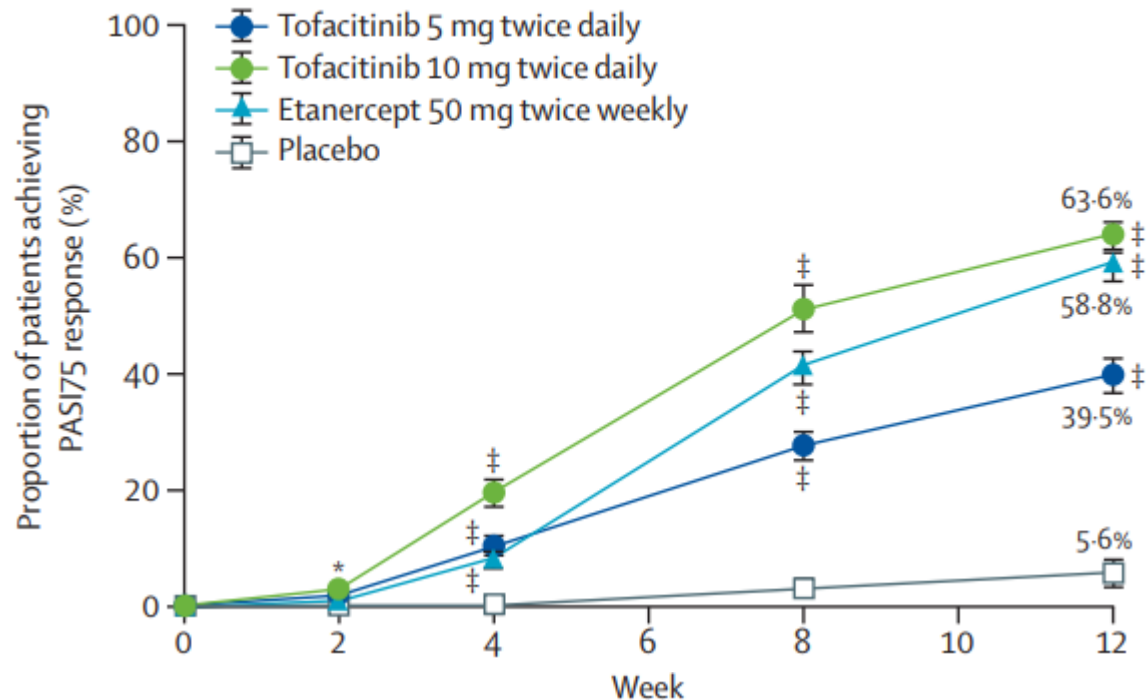


JAK-Inhibitoren & Psoriasis

- Viele für die Psoriasis relevante Zytokine aktivieren die JAK-STAT Signalkaskade
- JAK-Inhibitoren unterdrücken IL-23, wodurch u.a. IL17 hinunter reguliert wird



JAK-Inhibitoren & Psoriasis



- Nicht-Unterlegenheit von Tofacitinib 10mg 2xtgl im Vergleich zu Etanercept

Bachelez, Lancet, 2015

- Wirksamkeit bei Nagelpsoriasis

Merola, JAAD, 2017

JAK-Inhibitoren & Psoriasis

- Unterschiedliche topische Zubereitungen dzt. in klinischer Erprobung
- Zulassung für Tofacitinib für psoriatische Arthritis durch EMA & FDA

Gladman, NEJM, 2017
Rheumatology, 2018

JAK-Inhibitoren

Zahlreiche Fallstudien und präklinische Daten deuten auf positive Effekte in zahlreichen zusätzlichen Indikationen:

- Lupus
- Dermatomyositis
- Graft versus Host Disease
- Vitiligo
- Kutanes T-Zell Lymphom
- Melanom
- Allergische Kontaktdermatitis
- Lichen planus
- ...

Nebenwirkungen

Sicherheitsdaten gewonnen durch rheumatologische und hämato-onkologische Zulassungsstudien

- Tofacitinib: Infektionen und gastrointestinale Beschwerden; häufig abnormale Laborbefunde (Neutropenie, Dyslipidämie, Anstieg des Kreatinins und der Leberwerte)
- Ruxolitinib: Anämie und Thrombocytopopenien; Harnwegsinfekte, Fatigue, Schwindel/Kopfschmerz
- Malignom-Inzidenzraten ähnlich wie bei Patienten mit rheumatoider Arthritis

Cutaneous	Noncutaneous
Infectious	
Herpes zoster*	Nasopharyngitis*
Reactivation of herpes simplex ^{†66}	Upper respiratory tract infection*
Disseminated molluscum contagiosum ^{†65}	Pulmonary cryptococcosis ^{†58}
Other	
Eruptive squamous cell carcinomas ^{†69}	Gastrointestinal complaints*
DRESS syndrome ^{†51}	Distal symmetric polyneuropathy ^{†62}
Drug eruption ^{†67}	Laboratory abnormalities
	Dose-dependent decrease in hemoglobin levels, RBCs, and neutrophil counts ⁶¹
	Dose-dependent increase in CPK, HDL, LDL, and total cholesterol levels ⁶⁴

Tuberkulose Reaktivierung
sehr selten und v.a. in
Ländern mit hoher Prävalenz

Praktische Anwendungshinweise

- Schlechteres Impfansprechen
- Dosisanpassung bei zeitgleicher Anwendung von CYP 3A4 und 2C9 Inhibitoren bzw. bei Leber/Niereninsuffizienz
- Vor Therapiebeginn Screening empfohlen (BB, Chemie, QTF, Hepatitis, HIV)
- BB, Chemie, Lipide nach 1 Monat und alle 3 Monate

Damsky, JAAD, 2017

- Keine erhöhte Rate an fötalen Fehlbildungen

Clowse, Drug Safety, 2016

Future developments

- Entwicklung hochselektiver JAK-Inhibitoren

Vergleichbare Effektivität bei besserer
Verträglichkeit?

- Kombination mehrerer JAK-Inhibitoren

- Entwicklung von STAT-Inhibitoren

Topische Anwendung von STAT3-Inhibitor
STA-21 bei Psoriasis

- Entwicklung topischer Formulierungen

Vermeidung typischer Nebenwirkungen von
Glukokortikoiden

Conclusio

JAK-Inhibitoren stellen vielversprechende neue Behandlungsmodalität in der Dermatologie dar

- systemisch und topisch

Sicherheitsbedenken und Kosten unter Umständen limitierend

**Vielen Dank für die
Aufmerksamkeit**

christopher.schuster@meduniwien.ac.at