

Januskinase-Inhibition – ein neues Therapieprinzip bei Autoimmunerkrankungen

2. Auflage

Prof. Dr. Ulf Müller-Ladner

unter Mitarbeit von

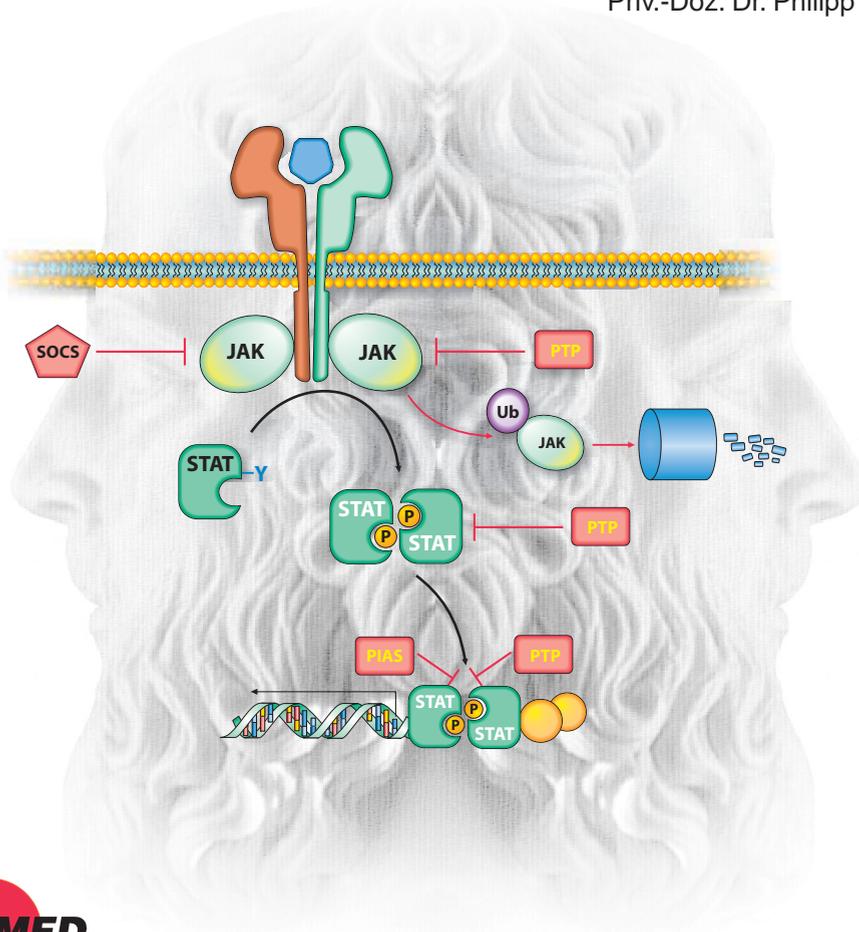
Dr. Ulrich Drott

Prof. Dr. Kamran Ghoreschi

Prof. Dr. Georg Pongratz

Priv.-Doz. Dr. Marc Schmalzing

Priv.-Doz. Dr. Philipp Sewerin



Januskinase-Inhibition – ein neues Therapie- prinzip bei Autoimmun- erkrankungen



UNI-MED Verlag AG
Bremen - London - Boston

Müller-Ladner, Ulf:

Januskinase-Inhibition – ein neues Therapieprinzip bei Autoimmunerkrankungen/Ulf Müller-Ladner.-

2. Auflage – Bremen: UNI-MED, 2021

(UNI-MED SCIENCE)

ISBN 978-3-8374-6429-0

© 2016, 2021 by UNI-MED Verlag AG, D-28323 Bremen,
International Medical Publishers (London, Boston)
Internet: www.uni-med.de, e-mail: info@uni-med.de

Printed in Europe

Das Werk ist urheberrechtlich geschützt. Alle dadurch begründeten Rechte, insbesondere des Nachdrucks, der Entnahme von Abbildungen, der Übersetzung sowie der Wiedergabe auf photomechanischem oder ähnlichem Weg bleiben, auch bei nur auszugsweiser Verwertung, vorbehalten.

Die Erkenntnisse der Medizin unterliegen einem ständigen Wandel durch Forschung und klinische Erfahrungen. Die Autoren dieses Werkes haben große Sorgfalt darauf verwendet, dass die gemachten Angaben dem derzeitigen Wissensstand entsprechen. Das entbindet den Benutzer aber nicht von der Verpflichtung, seine Diagnostik und Therapie in eigener Verantwortung zu bestimmen.

Geschützte Warennamen (Warenzeichen) werden nicht besonders kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann also nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handele.

UNI-MED. Die beste Medizin.

In der Reihe UNI-MED SCIENCE werden aktuelle Forschungsergebnisse zur Diagnostik und Therapie wichtiger Erkrankungen "state of the art" dargestellt. Die Publikationen zeichnen sich durch höchste wissenschaftliche Kompetenz und anspruchsvolle Präsentation aus. Die Autoren sind Meinungsbildner auf ihren Fachgebieten.

Der Verlag dankt der Firma AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG für die Unterstützung der Produktion dieser Auflage. Der Verlag versichert, dass der Industriepartner keinerlei Einflussnahme auf den Inhalt des Buches, insbesondere auch nicht auf Therapieempfehlungen, nehmen konnte.

Vorwort zur 2. Auflage

Sehr geehrte Kolleginnen und Kollegen,
Liebe Leserinnen und Leser,

seit der ersten Auflage dieses Bandes sind inzwischen 5 Jahre vergangen und dennoch hat sich an der Dynamik im Feld der Januskinase-Hemmer nichts geändert. Im Gegenteil: Einerseits konnte durch zahlreiche Kombinations-, Langzeit- und *Head-to-Head*-Studien (auch gegen Biologika) das Potenzial dieser Wirkstoffgruppe vor allem für die rheumatoide Arthritis eindrucksvoll bestätigt und erweitert werden, andererseits stehen inzwischen so viele Daten zur Verfügung, dass das Nebenwirkungsprofil sehr exakt auch für den einzelnen Patienten eingeschätzt werden kann – einschließlich dem derzeit immens wichtigen Gebiet der impfpräventablen Erkrankungen. Des Weiteren hat sich gezeigt, dass die in der ersten Auflage beschriebenen positiven Signale für eine sehr gute Wirkung der Januskinase-Hemmer bei weiteren Autoimmunerkrankungen in klinischen Studien mehr als bestätigt werden konnten, so dass uns derzeit nicht nur mehrere verschiedene Januskinase-Hemmer zur Therapie zur Verfügung stehen, sondern dass zu erwarten ist, dass sich für diese – und weitere – das “in label”-Portfolio zum Wohle der Patienten in der kommenden Zeit noch deutlich erweitert.

Auf der Basis der spannenden Pathophysiologie rund um die Januskinase-Signalwege hat das Autorenteam dieser Auflage für Sie alle Daten und Studienergebnisse zusammengestellt, die es Ihnen ermöglichen werden, für jede klinische Situation und Fragestellung die passende Antwort zu finden und die entsprechende therapeutische Strategie zu entwickeln.

Viel Spaß beim Lesen !

Giessen/Bad Nauheim, im Sommer 2021

Ulf Müller-Ladner

Autoren

Herausgeber

Prof. Dr. med. Ulf Müller-Ladner
Lehrstuhl für Innere Medizin mit Schwerpunkt Rheumatologie
Justus-Liebig-Universität Gießen
Abteilung für Rheumatologie und klinische Immunologie
Campus Kerckhoff
Benkestr. 2-8
D-61231 Bad Nauheim
E-Mail: u.mueller-ladner@kerckhoff-klinik.de

Autoren

Dr. med. Ulrich Drott
Abteilung Rheumatologie
MEDIAN Klinik Schlangenbad
Rheingauer Straße 18
65388 Schlangenbad
Kap. 1.

Prof. Dr. med. Kamran Ghoreschi
Direktor der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie
Charité – Universitätsmedizin Berlin
Charitéplatz 1
10117 Berlin
E-mail: kamran.ghoreschi@charite.de
Kap. 2.

Prof. Dr. med. Georg Pongratz
Universitätsklinikum Düsseldorf
Poliklinik, Funktionsbereich und Hiller Forschungszentrum für Rheumatologie
Moorenstraße 5
40225 Düsseldorf
E-Mail: georg.pongratz@med.uni-duesseldorf.de
Kap. 3.

Priv.-Doz. Dr. Marc Schmalzing
Oberarzt der Medizinischen Klinik und Poliklinik II
Schwerpunkt Rheumatologie/Klinische Immunologie
Zentrum Innere Medizin
Oberdürrbacher Str. 6
97080 Würzburg
Kap. 5.

Priv.-Doz. Dr. med. Philipp Sewerin
Universitätsklinikum Düsseldorf
Poliklinik und Funktionsbereich für Rheumatologie
Moorenstraße 5
40225 Düsseldorf

Kap. 4.

Wir danken auch den Autoren der 1. Auflage, Prof. Dr. med. Martin Fleck (*Kap. 3.*), Dr. med. Eva Ostermeier (*Kap. 5.*), Dr. med. Petra Roll (*Kap. 5.*) und Prof. Dr. med. Hans-Peter Tony (*Kap. 5.*), für die Zurverfügungstellung ihrer jeweiligen Kapitel als Grundlage für die Aktualisierung.

Inhaltsverzeichnis

1.	Intrazelluläre Signalwege in der Pathogenese der rheumatoiden Arthritis	9
1.1.	Fehlregulierte Signalwege	11
1.2.	Januskinasen und <i>Signal Transducers and Activators of Transcription</i> : der JAK-STAT-Signalweg	11
1.2.1.	Tofacitinib	12
1.2.2.	Baricitinib	15
1.2.3.	Upadacitinib	16
1.2.4.	Filgotinib	16
1.2.5.	Deucravacitinib	18
1.2.6.	Zusammenfassung	18
1.3.	Immunrezeptor-Signalwege: SYK und BTK	19
1.4.	Mitogen-aktivierte Protein Kinasen: MAPK-Signalwege	21
1.5.	Phosphatidylinositol-3-Kinase-Signalweg	23
1.6.	Der NF- κ B-Signalweg	24
1.7.	Zusammenfassung	26
1.8.	Literatur	26
2.	Januskinase-Signalwege bei Organ-spezifischen Autoimmun- und Entzündungskrankheiten	29
2.1.	Signalübertragung durch Typ-I- und Typ-II-Zytokinrezeptoren	29
2.2.	STAT-Transkriptionsfaktoren	30
2.3.	Auswirkungen auf das Immunsystem	31
2.4.	Rolle von spezialisierten Th-Zellen bei Organ-spezifischen Autoimmunkrankheiten und Entzündungskrankheiten	32
2.5.	JAK-Inhibitoren – eine neue Klasse von Immunmodulatoren	34
2.6.	Zusammenfassung	36
2.7.	Literatur	36
3.	Stellenwert der Januskinase-Hemmung in der Therapie der rheumatoiden Arthritis	39
3.1.	Klinische Studien zur Effektivität	39
3.1.1.	JAK1/2-Inhibitor Baricitinib – Zulassungsstudien	39
3.1.2.	JAK1/3-Inhibitor Tofacitinib – Zulassungsstudien	43
3.1.3.	JAK1/2-Inhibitor Upadacitinib – Zulassungsstudien	47
3.1.4.	JAK1/2-Inhibitor Filgotinib – Zulassungsstudien	51
3.2.	JAK-Inhibitoren – das Wichtigste im Vergleich	53
3.3.	Sicherheit und Verträglichkeit einschließlich Impfungen	55
3.4.	Stellenwert der JAK-Inhibitoren in aktuellen Empfehlungen und Leitlinien	59
3.5.	Zusammenfassung	61
3.6.	Literatur	61

4.	Stellenwert der Januskinase-Hemmung in der Therapie der Psoriasis-Arthritis	67
4.1.	Pathophysiologische Grundlagen	67
4.2.	Klinische Aspekte von JAK-Inhibitoren bei der PsA	68
4.2.1.	Tofacitinib	68
4.2.2.	Upadacitinib	70
4.2.3.	Baricitinib	72
4.2.4.	Filgotinib	72
4.3.	Stellenwert der JAK-Inhibitoren im Therapiealgorithmus der PsA	75
4.4.	Literatur	75
5.	Potenzial der JAK-Inhibitoren für weitere Erkrankungen	77
5.1.	Systemischer Lupus erythematodes	77
5.1.1.	Präklinische Daten	77
5.1.2.	Klinische Studien	78
5.2.	Systemische Sklerose	79
5.2.1.	Präklinische Daten	79
5.2.2.	Klinische Studien	79
5.3.	Inflammatorische Myopathien	79
5.3.1.	Präklinische Daten	79
5.3.2.	Klinische Studien	79
5.4.	Systemische Vaskulitiden	80
5.4.1.	Präklinische Daten	80
5.4.2.	Klinische Studien	80
5.5.	Sonstiges	80
5.6.	Literatur	81
6.	Abkürzungsverzeichnis	85
	Index	87