



# Einschätzungen zur Therapie der moderaten bis schweren atopischen Dermatitis mit Januskinaseinhibitoren

Felix Lauffer · Tilo Biedermann

Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein, Technische Universität München, München, Deutschland

## In diesem Beitrag

- Therapeutische Targets der atopischen Dermatitis
- Wirkprinzip der Januskinaseinhibitoren
- Wirksamkeit von Januskinaseinhibitoren bei der Therapie der atopischen Dermatitis
- Sicherheitsprofil von Januskinaseinhibitoren bei der Therapie der atopischen Dermatitis
- Praktische Hinweise zum Einsatz von Januskinaseinhibitoren

## Zusammenfassung

**Hintergrund:** Die atopische Dermatitis ist eine häufige chronisch entzündliche Hauterkrankung, die mit erheblichem Leidensdruck einhergeht. Januskinaseinhibitoren sind seit Kurzem für die Therapie der atopischen Dermatitis verfügbar.

**Fragestellung:** Es erfolgen eine Zusammenfassung der bisherigen Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit von Januskinaseinhibitoren zur Therapie der atopischen Dermatitis sowie Darstellung praktischer Hinweise zum klinischen Einsatz.

**Material und Methoden:** Es werden eine Zusammenfassung und Bewertung der aktuell verfügbaren Datenlage gegeben.

**Ergebnisse:** Drei Januskinaseinhibitoren sind zur Therapie der mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis zugelassen: Baricitinib, Upadacitinib und Abrocitinib. In den Zulassungsstudien und ersten Real-Life-Erfahrungen wurden eine starke und schnelle Reduktion des Juckreizes und der klinischen Zeichen der atopischen Dermatitis sowie positive Effekte auf die Lebensqualität betroffener Personen demonstriert. Das aktuelle Sicherheitsprofil zeigt sich günstig, wobei jedoch Langzeitsicherheitsdaten speziell für den Einsatz bei der atopischen Dermatitis aktuell noch nicht verfügbar sind.

**Schlussfolgerungen:** Januskinaseinhibitoren bereichern das therapeutische Spektrum bei der Behandlung der atopischen Dermatitis. Unter Beachtung der Kontraindikationen, Nebenwirkungen und notwendigen Laboruntersuchungen stellen sie eine hocheffektive und sichere Therapieoption für betroffene Patienten dar.

## Schlüsselwörter

Baricitinib · Upadacitinib · Abrocitinib · Lebensqualität · Sicherheitsprofil

Die atopische Dermatitis (AD) ist eine der häufigsten chronisch entzündlichen Hauterkrankungen. Wenn die AD nicht zufriedenstellend mit topischen Therapien behandelt werden kann, benötigen Patienten häufig eine systemische Therapie. Vor 5 Jahren wurde das erste Biologikum zur Therapie der AD zugelassen: Dupilumab, ein Antikörper, der sich gegen den IL(Interleukin)-4- und IL-13-Rezeptor richtet. Es folgte die Zulassung von Tralokinumab, einem Antikörper, der das Zytokin IL-13 bindet. Januskinaseinhibitoren (JAKi) stellen eine neue Substanzklasse dar, die seit Ende 2020 für die Behandlung der atopischen Der-

matitis zur Verfügung steht. Im Folgenden werden Wirkmechanismus, Wirksamkeit und Sicherheit sowie praktische Hinweise zum Einsatz von JAKi zusammengefasst.

## Therapeutische Targets der atopischen Dermatitis

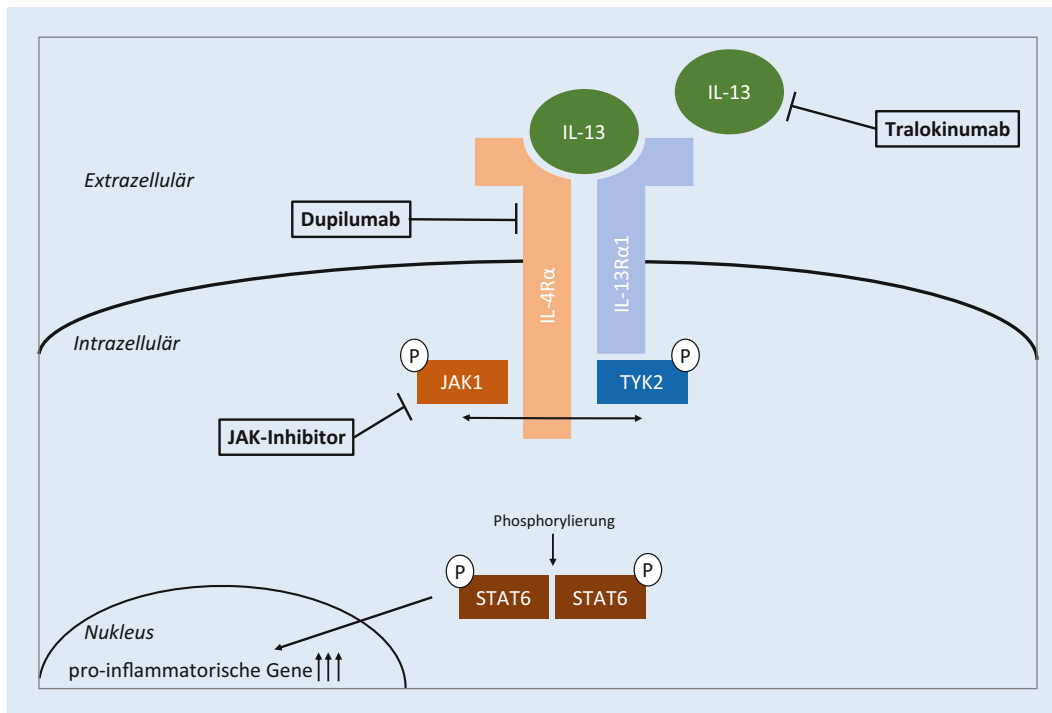
Um das Potenzial von JAKi bei der Behandlung der AD einschätzen zu können, ist ein Verständnis der multimodalen Pathogenese der AD unerlässlich. Diese wird durch 3 wesentliche Faktoren vermittelt [12]: Erstens weisen Patienten mit AD häufig eine gestörte Hautbarriere auf. Dies ermöglicht



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

Hier steht eine Anzeige.





**Abb. 1** ◀ Der JAK(Januskinase)-STAT(„signal transducers and activators of transcription“)-Signalweg am Beispiel des Interleukin(IL)-13-Rezeptors

es, dass exogene Einflüsse wie Allergene oder mikrobielle Trigger in Kontakt mit dem Immunsystem der Haut kommen [7]. Zweitens zeigt sich bei der AD häufig eine Dysbiose, also eine gestörte Zusammensetzung des natürlichen Hautmikrobioms mit einer verminderten Diversität und eine Dominanz von *Staphylococcus (Staph.) aureus* [5]. Der dritte Einflussfaktor, der gleichzeitig auch das wesentliche Target therapeutischer Interventionen darstellt, ist die Ausbildung einer pathologischen Immunantwort in der Haut. Diese ist charakterisiert durch eine Dominanz der Typ-2-Inflammation, ein Immunmechanismus, der physiologischerweise zur Bekämpfung parasitärer Erreger benötigt wird [6]. An dieser Entzündungsreaktion sind mehrere Zelltypen und Botenstoffe beteiligt. Zentral sind die Typ-2-T-Helferzellen (Th2-Zellen), welche die Schlüsselzytokine IL-4, IL-5 und IL-13 bilden. Diese aktivieren und rekrutieren weitere Immunzellen. Dazu zählen eosinophile Granulozyten, Mastzellen, innate lymphoide Zellen und B-Zellen und tragen zur Entstehung von Juckreiz bei. Des Weiteren wird unter dem Einfluss der Typ-2-Inflammation die regelgerechte Ausreifung der Keratinozyten vermindert und die Abwehrbereitschaft der Epidermis gegen bakterielle und virale Erreger herabgesetzt. Dies verstärkt

die Dysfunktion der epidermalen Barriere und begünstigt die Überwucherung des Hautmikrobioms durch *Staph. aureus* [7]. Der Teufelskreis schließt sich durch die weitere Stimulation der kutanen Entzündung durch bakterielle Superantigene, insbesondere von *Staph. aureus*. Zusammenfassend kann man also feststellen, dass die Pathogenese der AD auf einem komplexen Zusammenspiel mehrerer Einflussfaktoren beruht, die sich gegenseitig verstärken und klinisch in der großen Heterogenität der Erkrankung ausdrücken.

Basierend auf dem Verständnis der pathogenetischen Zusammenhänge, lassen sich unterschiedliche therapeutische Targets ableiten. Naheliegend ist die Stärkung der kutanen Barriere durch rückfettende Externa. Dies ist ein unerlässlicher Bestandteil der Therapie der AD und wird auch unter einer Systemtherapie weiterempfohlen [22].

» **Stärkung der kutanen Barriere durch rückfettende Externa ist unerlässlicher Bestandteil der AD-Therapie**

Die therapeutische Veränderung der Dysbiose ist Gegenstand wissenschaftlicher Untersuchung, teilweise auch mit vielversprechenden Ergebnissen, jedoch in der

klinischen Praxis noch nicht etabliert [21]. Daher ist das zentrale Target zum aktuellen Zeitpunkt die pathologische Typ-2-Inflammation in der Haut. Seit vielen Jahren werden hierfür breit wirksame Immunsuppressiva wie Kortikosteroide oder Calcineurininhibitoren eingesetzt. Durch die Entwicklung von Biologika ist es nun auch möglich, sehr spezifisch die Signale der Schlüsselzytokine, IL-4 und/oder IL-13, zu inhibieren. Seit etwas mehr als 1 Jahr steht eine neue Substanzklasse zur Therapie der AD zur Verfügung: JAKi. Im Folgenden sollen Wirkmechanismus, Wirksamkeit und Sicherheit bei der AD sowie praktische Hinweise zum klinischen Einsatz erörtert werden.

**Wirkprinzip der Januskinaseinhibitoren**

Es existieren 4 JAK(Januskinase)-Moleküle: JAK1, JAK2, JAK3 und TYK2. Diese sind in unterschiedlicher Zusammensetzung an der Signalübertragung von Botenstoffen an vielen Stellen im menschlichen Körper beteiligt [13]. Zahlreiche Wachstumsfaktoren, Zytokine und Hormone binden an einen extrazellulären Rezeptor, der oftmals aus 2 Untereinheiten besteht und mit der Bindung des Botenstoffs dimerisiert. JAK-Moleküle befinden sich am intra-

| JAK-Molekül  | Beteiligt an der Signalübertragung von:  |
|--------------|--|
| <b>JAK1</b>  |  |
| +JAK2        | Interferon- $\gamma$ , IL-31   |
| +JAK3        | IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21   |
| +TYK2        | Interferon- $\alpha$ , - $\beta$   |
| +JAK2 + TYK2 | IL-6, IL-11, IL-10, IL-13, IL-19, IL-20, IL-22                                     |
| <b>JAK2</b>  |  |
| +JAK2        | Erythropoetin, Thrombopoietin, GM-CSF, Somatotropin, Leptin, Prolaktin, IL-8, IL-5 |
| +JAK1        | Interferon- $\gamma$ , IL-31   |
| +TYK2        | IL-12, IL-23   |
| +JAK1 + TYK2 | IL-6, IL-11, IL-10, IL-13, IL-19, IL-20, IL-22                                     |
| <b>JAK3</b>  |  |
| +JAK 1       | IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21   |
| <b>TYK2</b>  |  |
| +JAK1        | Interferon- $\alpha$ , - $\beta$   |
| +JAK2        | IL-12, IL-23   |
| +JAK1 + JAK2 | IL-6, IL-11, IL-10, IL-13, IL-19, IL-20, IL-22                                     |

**Abb. 2** ◀ Übersicht der verschiedenen Januskinase (JAK)-Moleküle und deren Beteiligung an der Signalübertragung verschiedener Zytokine, Wachstumsfaktoren und Hormone. Hervorgehoben sind die Schlüsselzytokine der Th2-Immunität. *IL* Interleukin, *GM-CSF* „granulocyte-macrophage colony-stimulating factor“. (Mod. nach [13])

zellulären Anteil dieser Rezeptordomänen und können den Rezeptorkomplex stabilisieren und die Transkription spezifischer Gene im Zellkern durch die Phosphorylierung von STAT („signal transducers and activators of transcription“)-Molekülen steuern (Abb. 1). Die meisten JAKi besetzen die Bindungsstelle von Adenosintriphosphat (ATP), das JAK-Moleküle benötigen, um Phosphorgruppen zu übertragen. Hierdurch wird die Übertragung der Signale extrazellulärer Botenstoffe effektiv unterbunden [20]. Allen zugelassenen JAKi ist gemein, dass die Blockade der JAK-Moleküle reversibel und die Halbwertszeit sehr kurz ist, oftmals nur im Bereich weniger Stunden liegt. Dies bedingt, dass die Präparate täglich eingenommen werden müssen und eine gute Steuerbarkeit aufweisen.

### » Die Blockade der JAK-Moleküle ist reversibel und die Halbwertszeit sehr kurz

Die relative Spezifität der JAKi ist wesentlich für die Breite der Inhibition, da sie bestimmt, wie viele Botenstoffe von einer Blockade betroffen sind. Zum Beispiel ist JAK2 an der Übertragung von Erythropoetin, Thrombopoietin und GM-CSF („gra-

nulocyte-macrophage colony-stimulating factor“) beteiligt – wichtige Botenstoffe zur Aufrechterhaltung der 3 Blutzelllinien (Abb. 2). Dadurch, dass die erste Generation von JAKi eine reduzierte Selektivität aufwies, wurden häufig unerwünschte Ereignisse wie Anämie oder Neutropenie beobachtet [2]. Der erste JAKi, der für die Behandlung entzündlicher Erkrankungen entwickelt wurde, Tofacitinib, zeigt eine gute anti-entzündliche Wirksamkeit bei der rheumatoiden Arthritis, jedoch im Vergleich zu der neueren Generation an JAKi eine geringere Selektivität und somit ein ungünstigeres Nebenwirkungsprofil [14]. Zur neueren Generation der JAKi zählt man Baricitinib, Upadacitinib und Abrocitinib. Alle 3 zeichnen sich durch eine präferenzielle Selektivität gegen JAK1/JAK2 (Baricitinib) bzw. JAK1 (Upadacitinib, Abrocitinib) aus und sind für die Behandlung der moderaten bis schweren AD zugelassen. Durch die JAK1/2-Blockade werden wesentliche Zytokine der AD inhibiert, wie z. B. IL-4, IL-6, IL-13, IL-22 und IL-31. Im Unterschied zu den Biologika, die zur Therapie der AD zugelassen sind (Tralokinumab und Dupilumab), erfolgt jedoch eine breitere Immunsuppression, da auch die Signale anderer Botenstoffe, die nicht

der Typ-2-Inflammation zugeordnet werden, gehemmt werden. Hierzu zählen beispielsweise Interferon- $\alpha$ , Interferon- $\gamma$ , IL-2 und IL-10. Daher wirken JAKi breiter als die bei der AD zugelassenen Biologika. Hiervon könnten insbesondere Patienten profitieren, bei denen neben der Typ-2-Inflammation auch andere Signalwege des Immunsystems aktiviert sind.

### Wirksamkeit von Januskinaseinhibitoren bei der Therapie der atopischen Dermatitis

Zur Bewertung der Wirksamkeit von JAKi bei der AD ist zunächst hervorzuheben, dass die Studienergebnisse unterschiedlicher Substanzen nicht direkt miteinander vergleichbar sind. Dies liegt daran, dass bei der AD kleine Änderungen im Studiendesign große Änderungen auf die Ansprechrate bzw. die Auswertung des primären Endpunktes ausmachen können. Dadurch, dass die AD eine chronische und belastende Erkrankung für die betroffenen Personen darstellt, werden auch bei Monotherapie Studien oftmals topische Kortikosteroide (TCS) als Rescue-Therapien vorgesehen. Je nach Prüfplan wurden allerdings unterschiedliche Rescue-Strategien bestimmt, oftmals auch mit unterschiedlichen TCS. Zudem wurden in manchen Studien alle Patienten, die 1-malig eine Rescue-Therapie erhalten haben, als Non-Responder gewertet. Dies bedingt, dass die Beurteilung der Ansprechraten unterschiedlich streng gehandhabt wurde und damit die primären Endpunkte in Bezug auf die Wirksamkeit nicht direkt verglichen werden dürfen. Direkte Vergleichsstudien zwischen 2 JAKi, die die zuvor genannten Limitationen überwinden würden, wurden bisher nicht durchgeführt. Langfristige Real-life-Daten sind erst in einigen Jahren zu erwarten.

Grundsätzlich muss zwischen Monotherapie Studien und Studien in Kombination mit TCS unterschieden werden. Da die zweite Situation dem klinischen Alltag näher liegt, sollen im Folgenden die Daten der Kombinationsstudien aufgeführt werden. Baricitinib erhielt als erster JAKi die Zulassungserweiterung zur Therapie der moderaten bis schweren AD bei erwachsenen Patienten. Unter einer täglichen Einnahme von 2 mg oder 4 mg Bari-



**Abb. 3** ▲ Hautbefund **a** vor und **b** 4 Wochen nach Einleitung einer Therapie mit Baricitinib 4 mg täglich. (Aus [18], mit freundl. Genehmigung, © Klinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein)

citinib in Kombination mit TCS erreichten in Woche 16 etwa 24 % bzw. 31 % der Studienteilnehmer einen Investigator Global Assessment Score (IGA) von 0/1, der einer erscheinungsfreien oder fast erscheinungsfreien Haut entspricht. Hiermit zeigte sich eine statistisch signifikante Überlegenheit zu der Placebogruppe. Der Anteil der Patienten, die unter 4 mg Baricitinib pro Tag eine relevante Verbesserung des Juckreizes zeigten, definiert als 4-Punkte-Verbesserung auf einer Skala von 0–10, lag bei 52 % [15, 16]. Erste Real-Life-Daten aus unserer Klinik, die das Therapieansprechen von 12 Patienten in den ersten 12 Wochen der Baricitinib-Therapie zusammenfassen, deuten sogar auf ein besseres Ansprechen hin (▣ **Abb. 3**). Zehn von 12 Patienten zeigten unter 4 mg Baricitinib eine mindestens 75%ige Verbesserung des Eczema Area and Severity Index (EASI)-Scores. Die mittlere Verbesserung des Juckreizes lag bereits nach 4 Wochen Therapie bei über 60 % [18].

Einige Monate später erfolgte die Zulassungserweiterung für Upadacitinib, ebenfalls basierend auf einem umfassenden Studienprogramm. Wie Baricitinib wurde auch Upadacitinib in 2 verschiedenen Dosierungen getestet. Unter einer Therapie mit 15 mg bzw. 30 mg Upadacitinib in Kom-

bination mit TCS erreichten etwa 39 % bzw. 58 % der Studienteilnehmer einen IGA von 0 oder 1. Erwähnenswert ist hierbei auch, dass bereits Jugendliche ab einem Alter von 12 Jahren am Studienprogramm teilnehmen konnten und vergleichbare Ansprechraten zeigten [17].

Zudem wurde in der HEADS-Up-Studie die Wirksamkeit von Upadacitinib mit Dupilumab verglichen. Unter einer Therapie mit 30 mg Upadacitinib erreichten zu Woche 16 71 % der Patienten eine 75%ige Verbesserung des EASI. Unter einer Dupilumab-Therapie erreichten dies 61 % der Studienteilnehmer, wodurch ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Studienarmen zu Woche 16 erreicht wurde. Auffallend war in dieser Studie die unterschiedliche Geschwindigkeit, mit der die Juckreizreduktion erfolgte. Im Upadacitinib-Arm zeigte sich nach 1 Woche bereits eine signifikante Reduktion des Juckreizes um 31 % im Vergleich zu 9 % im Dupilumab-Arm [4]. Einschränkung muss man hierzu allerdings erwähnen, dass aus den Dupilumab-Studienprogrammen bekannt ist, dass die Wirksamkeit sich nach Woche 16 noch weiter steigern kann, sodass sich die Unterschiede zwischen diesen beiden Therapien im weiteren Verlauf der Therapie stark annähern dürften [1].

Kürzlich erfolgte die Zulassung von Abrocitinib. Im Unterschied zu Baricitinib und Upadacitinib, die beide bereits in der Rheumatologie zum Einsatz kamen, stellt die AD die erste Zulassungsindikation von Abrocitinib dar. Abrocitinib steht in 3 Dosierungen zur Verfügung: 50 mg, 100 mg und 200 mg. In Monotherapiestudien konnte eine signifikante Überlegenheit gegenüber Placebo belegt werden [19]. In einer Vergleichsstudie zwischen 2 Dosierungen von Abrocitinib und Dupilumab erreichten Studienteilnehmer in der 200-mg-Abrocitinib-Gruppe in Kombination mit TCS zu etwa 48 % einen IGA 0 oder 1 nach 12 Wochen Therapie im Vergleich zu jeweils etwa 36 % unter 100 mg Abrocitinib oder Dupilumab. Damit zeigte sich die 200-mg-Dosierung in Woche 12 statistisch überlegen zu Dupilumab. In Woche 16 lag die 75%ige Verbesserung unter 200 mg Abrocitinib bei 71 %, unter 100 mg Abrocitinib bei etwa 60 % und unter Dupilumab bei etwa 65 %, sodass zu diesem Zeitpunkt kein signifikanter Unterschied mehr zwischen Dupilumab und beiden Dosierungen von Abrocitinib vorlag [3]. Damit bestätigt sich der Eindruck aus der HEADS-Up-Studie mit Upadacitinib, dass JAKi v. a. in der Schnelligkeit des Therapieansprechens gegenüber Dupilumab überlegen sind, wohingegen in der Langzeittherapie die Ansprechraten vergleichbar stark erscheinen.

### Sicherheitsprofil von Januskinaseinhibitoren bei der Therapie der atopischen Dermatitis

Das Sicherheitsprofil der JAKi steht unter besonderer Beobachtung. Grund sind Erfahrungen und „Rote-Hand-Briefe“, die für den Pan-JAK-Inhibitor Tofacitinib beim Einsatz in der Rheumatologie erfolgten. Diese basierten auf Daten einer Langzeitstudie bei älteren Patienten mit rheumatoider Arthritis und kardiovaskulären Risikofaktoren. Hierbei wurde unter Tofacitinib eine erhöhte Rate an thrombembolischen Ereignissen, kardiovaskulären Events, wie z. B. Herzinfarkte, und Tumorerkrankungen im Vergleich zu Anti-TNF(Tumornekrosefaktor)- $\alpha$ -Therapien beobachtet [9]. Dies führte zu einer „Black Box Warning“ der amerikanischen Food and Drug Administration,

Hier steht eine Anzeige.







**Abb. 4** ◀ Algorithmus zur Einleitung von Januskinaseinhibitoren zur Therapie der atopischen Dermatitis. *Diff-BB* Differenzialblutbild, *DLQI* Dermatology Life Quality Index

### Praktische Hinweise zum Einsatz von Januskinaseinhibitoren

Sofern der Einsatz von JAKi zur Therapie der AD geplant ist, empfiehlt sich folgende Vorgehensweise (▣ **Abb. 4**). Zunächst sollte die Indikation „mittelschwere bis schwere AD, die eine Systemtherapie benötigt“ anhand objektiver Scores (EASI oder SCORAD [Scoring Atopic Dermatitis]), des schlimmsten täglichen Juckreizes, des Dermatology Life Quality Index (DLQI) und Angaben über den bisherigen Krankheitsverlauf dokumentiert werden. Hilfreich kann die „Checkliste Indikationsstellung zur Systemtherapie der Neurodermitis bei Erwachsenen“ sein, die online frei verfügbar ist [8]. Bis auf Upadacitinib sind alle JAKi aktuell nur für die Behandlung erwachsener Patienten zugelassen. Upadacitinib kann in der Dosis von 15 mg bei Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 30 kg eingesetzt werden. Unerlässlich ist die Erhebung anamnestischer Angaben zum Risiko von Thrombosen, Embolien, Tumorerkrankungen, Erkrankungen des kardiovaskulären Systems und chronischen Infektionen. Sollte eine dieser Fragen bejaht werden, empfiehlt sich die Einleitung einer Alternativtherapie mit z.B. Dupilumab oder Tralokinumab. Mögliche Arzneimittelinteraktionen mit der bestehenden Dauertherapie müssen überprüft werden. Frauen im gebärfähigen Alter müssen auf eine sichere Kontrazeption hingewiesen werden, da JAKi in Schwangerschaft und Stillzeit nicht eingesetzt werden dürfen. Wie vor jeder immunsuppressiven Dauertherapie ist eine Auffrischung des Impfstatus vor Therapiebeginn anzustreben. Wichtig ist hierbei der Hinweis, dass jegliche Lebendimpfungen unter Therapie nicht möglich sind.

An Labordiagnostik sollten mindestens die Bestimmung der Routineparameter wie Differenzialblutbild, Leber- und Nierenwerte und die Bestimmung der Nüchternfettwerte erfolgen. Dazu sind eine Hepatitisserologie und der Ausschluss einer latenten Tuberkulose mittels eines spezifischen T-Zell-Assays (z.B. „T-Spot“) erforderlich. Die Bestimmung von CK im Serum wird oftmals empfohlen, jedoch zeigt sich in der klinischen Praxis, dass Erhöhungen unter JAKi-Therapie häufig

die zunächst nur für Tofacitinib galt, in der Folge jedoch aufgrund des ähnlichen Wirkmechanismus auch auf Upadacitinib und Baricitinib ausgeweitet wurde [11]. Im Februar 2022 teilte die europäische Zulassungsbehörde EMA (Europäische Arzneimittel-Agentur) mit, dass ein neuer „Safety Review“ von allen JAKi zur Behandlung inflammatorischer Erkrankungen initiiert wurde [10]. Dies umfasst zunächst eine erneute Begutachtung aller verfügbaren Sicherheitsdaten, aber es ist ebenfalls möglich, dass weitere Langzeitstudien in besonderen Risikogruppen gefordert werden.

### » Die Daten zur Sicherheit der JAKi bei der Behandlung der AD sind überwiegend als günstig einzuschätzen

Die Daten zur Sicherheit der JAKi bei der Behandlung der AD sind überwiegend als günstig einzuschätzen. Präparatübergreifend wurden folgende Nebenwirkungen am häufigsten berichtet: Infekte der oberen Atemwege wie Nasopharyngitis, Kopfschmerzen, Erhöhung der Kreatin-Pseudokinase (CK) im Serum, Diarrhö, Herpesin-

fektionen und Akne bzw. Follikulitis [3, 4, 15–17, 19].

Die Raten von schwerwiegenden Nebenwirkungen wie thrombembolischen Ereignissen, kardiovaskulären Events oder schweren Infektionen sind bei Patienten mit AD äußerst gering. Dies mag unterschiedliche Gründe haben. Zum einen ist die Population von Patienten mit AD, die für eine Systemtherapie infrage kommt, oft jünger und mit weniger Komorbiditäten behaftet als die Patienten mit rheumatologischen Grunderkrankungen. Zum anderen erhalten Ältere und Patienten mit schwerwiegenden Grunderkrankungen häufig alternative Therapien wie Dupilumab oder Tralokinumab. Zudem ist der Beobachtungszeitraum in dieser Indikation noch nicht so weit fortgeschritten wie in der Rheumatologie, sodass seltene Events möglicherweise noch nicht ausreichend erfasst werden konnten. Für den klinischen Alltag sind die Kenntnis der notwendigen Voruntersuchungen vor Therapiestart und Monitoringuntersuchungen während der Therapie daher unerlässlich, um die richtigen Patienten für eine JAKi-Therapie zu identifizieren und mögliche Nebenwirkungen frühzeitig zu erfassen.

klinisch nicht relevant sind, sodass dazu übergangen wird, diesen Wert nur bei einer klinischen Symptomatik wie Muskelschmerzen zu erheben.

Sofern alle Voraussetzungen erfüllt sind, kann die Therapie gestartet werden. Alle verfügbaren JAKi stehen in 2 Dosierungen zur Verfügung. In der Regel wird mit der höheren Dosierung gestartet, und bei gutem Therapieerfolg, meistens nach 3 bis 6 Monaten, kann eine Dosisreduktion vorgenommen werden. Unerlässlich ist eine Dosisanpassung bei älteren Patienten, je nach Präparat bei einem Alter über 65 bis 75 Jahren, bei eingeschränkter Nierenfunktion und bei Jugendlichen. Laut Fachinformation sollte eine Verlaufskontrolle der Blutparameter spätestens nach 12 Wochen erfolgen. Im klinischen Alltag hat es sich bewährt, eine erste Kontrolle der Routineblutparameter und der Fettwerte bereits nach 4 Wochen durchzuführen und dann auf ein 3-monatiges Intervall zu wechseln. Daneben sollte auf eine regelmäßige Dokumentation eines Hautscores der AD (EASI oder SCORAD) sowie des Juckreizes geachtet werden. Wenn Therapiepausen notwendig werden, beispielsweise weil Impfungen geplant sind oder Operationen anstehen, so kann die Therapie mit JAKi unterbrochen werden. Da die Halbwertszeiten der 3 für die AD zugelassenen JAKi zwischen 5 und 14 h liegen, genügt häufig ein Absetzen der Therapie über 3 Tage, um eine pharmakologisch relevante Reduktion der Spiegel zu erreichen. Hierdurch ergibt sich eine gute Steuerbarkeit der Präparate, wenn auch Patienten häufig berichtet haben, dass sie bei kurzen Therapiepausen sehr rasch eine wiederkehrende Aktivität der AD und des Juckreizes verspüren. Daher werden JAKi wie auch die anderen zugelassenen Systemtherapien für die Behandlung der AD, als Dauertherapien verstanden. Unter Beachtung dieser praktischen Hinweise ist der Einsatz von JAKi sicher und unkompliziert zu bewerkstelligen, sodass Patienten mit AD von dieser neuen therapeutischen Möglichkeit maximal profitieren können.

#### Fazit für die Praxis

- Die atopische Dermatitis ist eine der häufigsten chronisch entzündlichen Hauterkrankungen.

- Seit Kurzem sind 3 Januskinaseinhibitoren (Baricitinib, Upadacitinib und Abrocitinib) für die Therapie der mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis zugelassen.
- Januskinaseinhibitoren bewirken eine starke und schnelle Reduktion des Juckreizes und der klinischen Zeichen der atopischen Dermatitis und haben somit positive Effekte auf die Lebensqualität.
- Unter Beachtung der Kontraindikationen, Nebenwirkungen und notwendigen Laboruntersuchungen stellen sie eine hoch effektive und sichere Therapieoption dar.

#### Korrespondenzadresse

##### PD Dr. Dr. med. Felix Lauffer

Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein, Technische Universität München  
Biedersteinerstr. 29, 80802 München, Deutschland  
felix.lauffer@mri.tum.de

#### Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** F. Lauffer erhielt in den vergangenen 5 Jahren Berater- und/oder Vortragshonorare von AbbVie, Novartis, LEO Pharma, Lilly, Roche, Sanofi, Amgen, UCB, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Union Therapeutics, Pfizer. T. Biedermann war als Berater und/oder Referent gegen Honorar tätig bzw. erhielt Forschungs- und Studiengelder von: AbbVie, ALK-Abelló, Amgen, Celgene-BMS, Lilly Deutschland GmbH, Novartis, Phadia-Thermo Fisher, p-95 für CureVac, Sanofi-Genzyme, Regeneron, Viatrix.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien. Alle Patienten, die über Bildmaterial oder anderweitige Angaben innerhalb des Manuskripts zu identifizieren sind, haben hierzu ihre schriftliche Einwilligung gegeben.

**Open Access.** Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

#### Literatur

1. Abraham S, Haufe E, Harder I, Heratzadeh A, Kleinheinz A, Wollenberg A, Weisshaar E, Augustin M, Wiemers F, Zink A, Biedermann T, von Kiedrowski R, Hilgers M, Worm M, Pawlak M, Sticherling M, Fell I, Handrick C, Schakel K, Staubach P, Asmussen A, Schwarz B, Bell M, Neubert K, Effen-dy I, Bieber T, Homey B, Gerlach B, Tchitcherina E, Stahl M, Schwichtenberg U, Rossbacher J, Buck P, Mempel M, Beissert S, Werfel T, Weidinger S, Schmitt J, group TRs (2020) Implementation of dupilumab in routine care of atopic eczema: results from the German national registry TREATgermany. *Br J Dermatol* 183:382–384
2. Arana Yi C, Tam CS, Verstovsek S (2015) Efficacy and safety of ruxolitinib in the treatment of patients with myelofibrosis. *Future Oncol* 11:719–733
3. Bieber T, Simpson EL, Silverberg JI, Thaci D, Paul C, Pink AE, Kataoka Y, Chu CY, DiBonaventura M, Rojo R, Antinew J, Ionita I, Sinclair R, Forman S, Zdybski J, Biswas P, Malhotra B, Zhang F, Valdez H, Investigators JC (2021) Abrocitinib versus placebo or dupilumab for atopic dermatitis. *N Engl J Med* 384:1101–1112
4. Blauvelt A, Teixeira HD, Simpson EL, Costanzo A, De Bruin-Weller M, Barbarot S, Prajapati VH, Lio P, Hu X, Wu T, Liu J, Ladizinski B, Chu AD, Eyerich K (2021) Efficacy and safety of upadacitinib vs dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: a randomized clinical trial. *JAMA Dermatol* 157:1047–1055
5. Byrd AL, Belkaid Y, Segre JA (2018) The human skin microbiome. *Nat Rev Microbiol* 16:143–155
6. Eyerich K, Eyerich S, Biedermann T (2015) The multi-modal immune pathogenesis of atopic eczema. *Trends Immunol* 36:788–801
7. Eyerich S, Eyerich K, Traidl-Hoffmann C, Biedermann T (2018) Cutaneous barriers and skin immunity: differentiating a connected network. *Trends Immunol* 39:315–327
8. <https://www.arzneimittelleitfaden.de/checklisten-systemtherapie-neurodermitis/>. Zugegriffen: 7. März 2022
9. <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2021/rhb-xel-janz.html>. Zugegriffen: 7. März 2022
10. <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-starts-safety-review-janus-kinase-inhibitors-inflammatory-disorders>. Zugegriffen: 7. März 2022
11. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-requires-warnings-about-increased-risk-serious-heart-related-events-cancer-blood-clots-and-death>. Zugegriffen: 7. März 2022
12. Langan SM, Irvine AD, Weidinger S (2020) Atopic dermatitis. *Lancet* 396:345–360
13. Lauffer FBT (2021) Atopisches Ekzem: Störfeuer für eine Dreiecksbeziehung. *Dtsch Arztebl* 118(24):[24]. <https://doi.org/10.3238/PersDerma.2021.06.18.04>
14. Lee EB, Fleischmann R, Hall S, Wilkinson B, Bradley JD, Gruben D, Koncz T, Krishnaswami S, Wallenstein GV, Zang C, Zwilllich SH, van Vollenhoven RF, Investigators OS (2014) Tofacitinib versus methotrexate in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 370:2377–2386



15. Reich K, DeLozier AM, Nunes FP, Thyssen JP, Eichenfield LF, Wollenberg A, Terres RJA, Watts SD, Chen YF, Simpson EL, Silverberg JI (2020) Baricitinib improves symptoms in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis and inadequate response to topical corticosteroids: patient-reported outcomes from two randomized monotherapy phase III trials. *J Dermatolog Treat.* <https://doi.org/10.1080/09546634.2020.1839008>
16. Reich K, Kabashima K, Peris K, Silverberg JI, Eichenfield LF, Bieber T, Kaszuba A, Kolodsick J, Yang FE, Gamalo M, Brinker DR, DeLozier AM, Janes JM, Nunes FP, Thyssen JP, Simpson EL (2020) Efficacy and safety of baricitinib combined with topical corticosteroids for treatment of moderate to severe atopic dermatitis: a randomized clinical trial. *JAMA Dermatol* 156:1333–1343
17. Reich K, Teixeira HD, de Bruin-Weller M, Bieber T, Soong W, Kabashima K, Werfel T, Zeng J, Huang X, Hu X, Hendrickson BA, Ladizinski B, Chu AD, Silverberg JI (2021) Safety and efficacy of upadacitinib in combination with topical corticosteroids in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (AD Up): results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 397:2169–2181
18. Rogner D, Biedermann T, Lauffer F (2022) Treatment of atopic dermatitis with baricitinib: first real-life experience. *Acta Derm Venereol.* <https://doi.org/10.2340/actadv.v102.1088>
19. Simpson EL, Sinclair R, Forman S, Wollenberg A, Aschoff R, Cork M, Bieber T, Thyssen JP, Yosipovitch G, Flohr C, Magnolo N, Maari C, Feeney C, Biswas P, Tatalych S, Valdez H, Rojo R (2020) Efficacy and safety of abrocitinib in adults and adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis (JADE MONO-1): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 396:255–266
20. Solimani F, Hilke FJ, Ghoreschi K (2019) Pharmacology of Janus kinase inhibitors. *Hautarzt* 70:934–941
21. Volz T, Skabytska Y, Guenova E, Chen KM, Frick JS, Kirschning CJ, Kaesler S, Rocken M, Biedermann T (2014) Nonpathogenic bacteria alleviating atopic dermatitis inflammation induce IL-10-producing dendritic cells and regulatory Tr1 cells. *J Invest Dermatol* 134:96–104
22. Werfel T, Heratizadeh A, Aberer W, Ahrens F, Augustin M, Biedermann T, Diepgen T, Folster-Holst R, Kahle J, Kapp A, Nemat K, Peters E, Schlaeger M, Schmid-Grendelmeier P, Schmitt J, Schwennesen T, Staab D, Traidl-Hoffmann C, Werner R, Wollenberg A, Worm M, Ott H (2021) Update “Systemic treatment of atopic dermatitis” of the S2k-guideline on atopic dermatitis. *J Dtsch Dermatol Ges* 19:151–168

## Janus kinase inhibitors for the treatment of atopic dermatitis—evaluation of current data and practical experience

**Background:** Atopic dermatitis is a common chronic inflammatory skin disease and has a major impact on patient’s quality of life. Janus kinase inhibitors were recently approved for the treatment of atopic dermatitis.

**Objectives:** To summarize current data on efficacy and safety of Janus kinase inhibitors for the treatment of atopic dermatitis as well as guidelines for the use in clinical practice.

**Materials and methods:** Summary and assessment of currently available data.

**Results:** Three Janus kinase inhibitors are approved for the treatment of moderate to severe atopic dermatitis: baricitinib, upadacitinib and abrocitinib. Clinical trials and first real-life data demonstrate rapid and strong reduction of pruritus and clinical signs of atopic dermatitis as well as improvement of patient’s quality of life. The safety profile is favorable, although data on long-term safety especially for the treatment of atopic dermatitis patients are still lacking.

**Conclusions:** Janus kinase inhibitors enrich the therapeutic portfolio for the treatment of atopic dermatitis. When carefully taking into consideration contraindications, side effects, and necessary laboratory controls, they represent a highly effective and safe treatment option for affected patients.

### Keywords

Baricitinib · Upadacitinib · Abrocitinib · Quality of life · Safety profile