

Januskinaser/signal transducer and activator of transcription-inhibition er en ny behandlingsmulighed ved reumatoid arthritis

Malte Frøling¹, Clara Mikkelsen¹, Peter Preben Eggertsen¹, Mette Stern¹, Anne van de Looij¹ & Bent Deleuran^{1,2}

STATUSARTIKEL

Biomedicin, Health,
Aarhus Universitet
Reumatologisk
Afdeling, Aarhus
Universitetshospital

Ugeskr Læger
2017;179:V05170383

Reumatoid arthritis er en kronisk autoimmun sygdom, der rammer 0,5-1% af befolkningen. Sygdommen medfører betændelse i kroppens ægte led, oftest de små led i hænder og fødder. Hvis sygdommen ikke behandles intensivt, kan betændelsestilstanden medføre irreversible skader på leddene og resultere i øget komorbiditet, især øget hjerte-kar-dødelighed.

Sygdomsmodificerende antireumatiske lægemidler (DMARD) har i løbet af de seneste 30 år medført, at behandlingen af reumatoid arthritis har gennemgået en revolutionerende udvikling. DMARD inddeles i flere grupper. Konventionelle DMARD (kDMARD) er methotrexat, salazopyrin, leflonomid, hydroxyklorokinofosfat. Biologiske DMARD (bDMARD), som er antistoffer og fusionsproteiner (anti-tumornekrosefaktor (TNF), anti-interleukin (IL)-6, anti-IL-20, cytotoxisk T-lymfocytassocieret protein 4:Fc). Disse lægemidler kan hæmme inflammationen på forskellig vis og bremser sygdomsudviklingen. Hos mange fører disse behandlinger til remission af gigtsygdomme, hvorved patienternes livskvalitet øges betragteligt [1]. Der er dog fortsat patienter, som får svære bivirkninger eller ikke opnår den ønskede effekt ved brug af de nuværende DMARD. I dag er førstvalgsbehandlingen til patienter med kronisk reumatoid arthritis methotrexat som monoterapi, men hos op mod halvdelen af patienterne er denne behandling ikke sufficient. Derfor er der stadig brug for andre behandlingsmuligheder [2].

Formålet med denne artikel er at give en introduktion til en ny klasse af farmaka til behandling af reumatoid arthritis kaldet *target*-DMARD (tDMARD) [2], som

består af midler, der hæmmer et enzym. Til behandling af kronisk reumatoid arthritis indeholder denne klasse på nuværende tidspunkt midler, der hæmmer de intracellulære enzymer ved navn Januskinaser (JAK). JAK igangsætter en signalkaskade via et substrat, der i reglen omtales som *signal transducer and activator of transcription* (STAT), og derfor omtales dette system ofte som JAK/STAT-signaleringsvejen [3]. Der kendes fire forskellige enzymer i JAK-familien (JAK-1, JAK-2, JAK-3 og TYK-2) (Figur 1).

JAK-inhibitorer er lægemidler, der administreres peroralt. De dæmper effektivt immunreaktionen ved kronisk reumatoid arthritis, men på en fundamental anderledes måde end de øvrige DMARD. Der er derfor grund til at tro, at disse farmaka kan øge antallet af velbehandlede patienter.

I denne artikel er der fokus på to nye JAK-inhibitorer, tofacitinib og baricitinib, til behandling af kronisk reumatoid arthritis.

PATOFYSIOLOGI OG VIRKNINGSMEKANISME FOR JANUSKINASEINHIBITORER

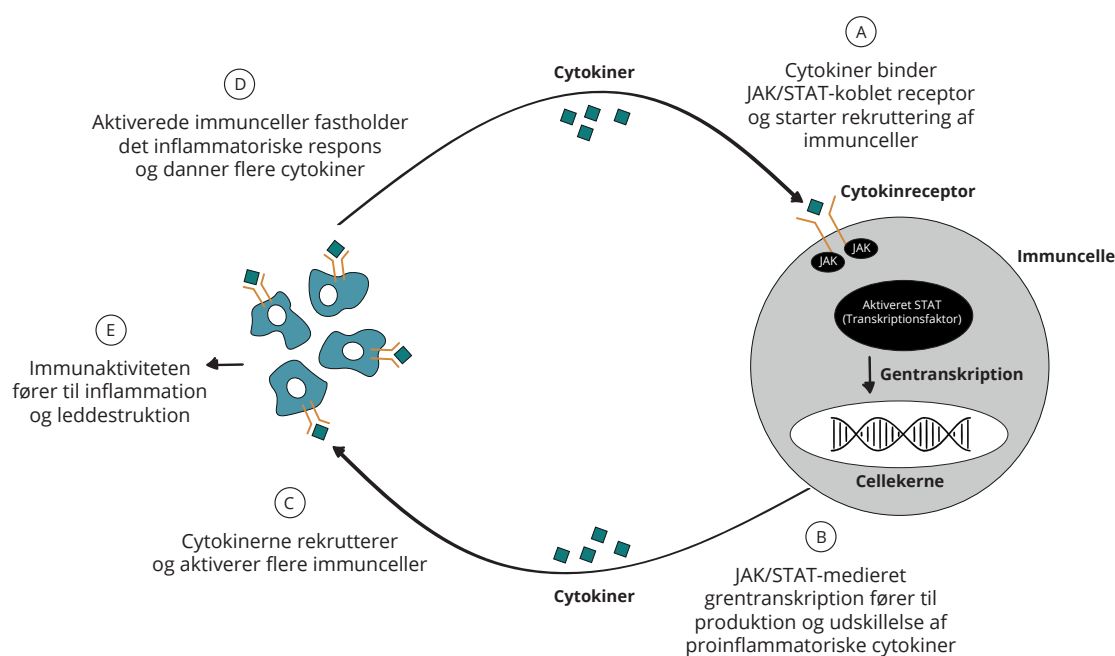
Ætiologien ved kronisk reumatoid arthritis er en kombination af både genetiske og miljømæssige faktorer, der fører til aktivering af immunsystemet. Over en årrække akkumuleres disse responser og fører til fremkomst af det kliniske billede, vi kender som kronisk reumatoid arthritis. Efter sygdomsdebut fastholdes inflammationen i leddene ved en kombination af mediatorer fra både det innate og det adaptive immunsystem [4].

Centralt for mange af de cytokiner, der spiller en rolle for kronisk reumatoid arthritis, er JAK/STAT-signaleringsvejen. Når cytokinerne binder sig til receptorer på cellernes overflade, aktiveres JAK, som sidder intracellulært tilknyttet cytokinreceptoren. Herefter vil JAK aktivere STAT, der fungerer som transkriptionsfaktorer og dermed har indflydelse på cellernes funktion, vækst og aktivitet. Derfor er JAK/STAT-signalvejen af stor betydning for mange cytokiners og vækstfaktorerers effekt [5]. Cytokiner som bl.a. IL-6 og granulocytmonocytonstimulerende faktor (GM-CSF) spiller en væsentlig rolle ved kronisk reumatoid arthritis; det er derfor oplagt, at en hæmning af den overaktive JAK/

HOVEDBUDSKABER

- ▶ Januskinaser (JAK)-inhibitorerne er et nyt behandlingstilbud til patienter, der har kronisk reumatoid arthritis og ikke responderer optimalt på den nuværende behandling.
- ▶ JAK-inhibitorerne sænker sygdomsaktiviteten og nedsætter leddestruktionen hos patienter med kronisk reumatoid arthritis.
- ▶ JAK-inhibitorerne har relativt få bivirkninger. Disse er primært en let øget infektionstendens, specielt en let øget forekomst af herpes zoster.

FIGUR 1



Den kroniske inflammationscyklus i kronisk reumatoid arthritis. Figuren illustrerer, hvordan de inflammatoriske processer kører i ring ved kronisk reumatoid arthritis. A. Cellerne aktiveres ved ligandbinding via bl.a. Januskinaser/signal transducer and activator of transcription (JAK/STAT)-signalvejen. B. Den aktiverede celle producerer og sekrerer proinflammatoriske cytokiner. C. De proinflammatoriske cytokiner rekrutterer og aktiverer yderligere celler, der opnår effektorfunktion. Hæmning af JAK/STAT-signalvejen dæmper således en central mekanisme ved arthritis.

Illustration af
Anne Mette Stage Olsen

STAT-signalering vil kunne forbedre den kliniske tilstand hos patienter med kronisk reumatoid arthritis [3].

JAK-inhibitorerne tofacitinib og baricitinib binder til JAK og hæmmer deres signaler. Midlerne har dog ikke ens affinitet mod de forskellige typer JAK og udviser derfor små forskelle med hensyn til både behandlingseffekt og bivirkninger [6, 7]. Ligeledes har de lidt forskellig farmakokinetik. Tofacitinib inhiberer især JAK1 og JAK3 og gives oralt $\times 2$ dagligt, imens baricitinib især inhiberer JAK1 og JAK2 og gives oralt $\times 1$ dagligt.

Signalering via JAK/STAT kan ikke blot tænkes at være overaktiv ved kronisk reumatoid arthritis, men også ved en række andre inflammatoriske lidelser [8]. Derfor kan disse stoffer forventes afprøvet til behandling af mange andre lidelser end kronisk reumatoid arthritis. JAK/STAT virker også som signaleringsvej for visse vækstfaktorer som erythropoetin (EPO), og derfor er en blokade af denne også fordelagtig i behandlingen af visse maligne sygdomme. Eksempelvis bruges JAK-inhibitorer i dag bl.a. til behandling af myelofibrose.

HOVEDRESULTATER AF KLINISKE FORSØG VED KRONISK REUMATOID ARTRITIS

Ved kronisk reumatoid arthritis er der udført en række kliniske randomiserede studier af tofacitinib og bariciti-

nib. I studierne har man givet patienterne tofacitinib eller baricitinib, enten som monoterapi eller kombineret med diverse DMARD. Herefter har man undersøgt tofacitinibs og baricitinibs effekt på sygdomsaktiviteten, primært ved at observere forbedringen af antallet af hævede og smertefulde led hos patienterne (Tabel 1).

Resultaterne viser en god effekt af JAK-inhibitorerne hos patientgrupperne, uanset om de ikke tidligere har fået behandling, eller om der ikke har været effekt af kDMARD eller bDMARD.

Specielt hæfter man sig ved følgende forhold: Hos patienter med nydiagnosticeret reumatoid arthritis var effekten med JAK-inhibition signifikant bedre end effekten af methotrexat. Hos patienter, hvor effekten af kDMARD eller bDMARD havde fejlet, var behandling med JAK-inhibition signifikant bedre end fortsat kDMARD. I *head-to-head*-studier over for anti-TNF-alfa-behandling ser JAK-inhibitorerne ud til at være på linje med disse, måske endda mere effektive, målt på hævede og ømme led.

Der foreligger endnu ikke studier, hvor man sammenligner de forskellige JAK-inhibitorer indbyrdes.

BIVIRKNINGER

I studierne, der indtil videre er lavet med JAK-inhibitorerne, tåles stofferne generelt godt, og meget få patienter

TABEL 1

Effekt målet dækker over andelen af patienter, som opnåede mindst 20% forbedring af gigt-symptomer.

Reference	Patientgruppe	Sammenligning	Andel med effekt, %
Burmester et al [9]	Svigt i behandling med TNF-alfa-hæmmer	Tofacitinib	42
		Placebo: MTX	24
Van Vollenhoven et al [10]	Svigt i behandling med MTX	Tofacitinib	52
		Adalimumab	47
		Placebo: MTX	28
Van der Heijde et al [11]	Svigt i behandling med MTX	Tofacitinib	52
		Placebo: MTX	25
Kremer et al [12]	Svigt i behandling med ≥ 1 kDMARD eller bDMARD	Tofacitinib	52
		Placebo: kDMARD	31
Fleischmann et al [13]	Svigt i behandling med ≥ 1 kDMARD eller bDMARD	Tofacitinib	60
		Placebo: diverse stoffer	27
Lee et al [14]	Ingen tidligere behandling	Tofacitinib	71
		MTX	51
Dougados et al [15]	Svigt i behandling med ≥ 1 kDMARD	Baricitinib	62
		Placebo	39
Taylor et al [16]	Svigt behandling med MTX	Baricitinib	70
		Adalimumab	61
		Placebo: MTX	40
Genovese et al [17]	Svigt i behandling med bDMARD	Baricitinib	55
		Placebo: kDMARD	27

b = biologisk; DMARD = sygdomsmodificerende antireumatisk lægemiddel; k = konventionelt; MTX = methotrexat; TNF = tumornekrosefaktor.

ter må ophøre behandlingen pga. bivirkninger. Dataene er indsamlet fra kliniske studier og opfølgende langtidsstudier, der er lavet for at vurdere stoffernes sikkerhed.

Hos de behandlede patienter ses der et lille fald i niveauerne af hæmoglobin og neutrofile granulocytter samt en let stigning i kolesterolniveauet og levertal – ingen af disse ændringer synes dog at være alvorlige [18].

Som mange andre immunsupprimerende stoffer giver tofacitinib og baricitinib anledning til en let øget forekomst af infektioner. I de fleste tilfælde er infektionerne banale, men der blev observeret en øget risiko for udbrud af herpes zoster. Den øgede forekomst af herpes zoster er indtil videre den eneste væsentlige forskel i bivirkningsprofilen for JAK-inhibitorerne versus andre DMARD [19]. Data indsamlet fra to langtidsstudier med en vestlig population viste, at 3-6% af patienterne fik et udbrud af herpes zoster under behandling. Den gennemsnitlige behandlingstid var 531 dage [18]. Et langtidsstudie på fem år af tofacitinib med en japansk studiepopulation viste, at der hos op mod 19% af de patienter, som blev behandlet med stoffet, udvikledes herpes zoster [20]. Det undersøges fortsat, om vaccination mod herpes zoster eller profylaktisk herpesbehandling har effekt på den omtalte risiko.

Selv om studierne af JAK-inhibitorerne ikke gav an-

ledning til bekymring for en øget cancerforekomst, er det på baggrund af tidshorisonten svært at få et fuldt overblik over risikoprofilen for disse stoffer. Forekomsten af herpes zoster kunne tyde på, at JAK-inhibitorerne fører til en nedsat forsvarskapacitet imod latente virus. Derfor kan virusudløste cancere være en bekymring på længere sigt. JAK-hæmningen kan dog potentielt også tænkes at sænke progressionen af andre certyper.

Der er også grund til overvejelser set fra et dansk synspunkt. Danske reumatologer har i de seneste år optimeret brugen af intraartikulære kortikosteroidinjektioner kombineret med intensiveret brug af methotrexat. Denne behandling har vist en respons, der ofte er på linje med anti-TNF-behandling til patienter med nyligt konstateret reumatoid arthritis – og til en meget lavere pris. De få patienter, hvis sygdom progredierer, vil ofte blive fanget under den intensive kontrol, således at deres progression af kronisk reumatoid arthritis forbliver minimal. Denne praksis skal tages med i betragtning ved indførelse af nye behandlinger, såsom tDMARD.

Derudover foreligger der endnu ikke studier, hvor man har inkluderet multisyge patienter, hos hvem der kan forekomme en anden bivirkningsprofil. Danske reumatologer har en udstrakt klinisk registrering af patienter med kronisk reumatoid arthritis i databasen DANBIO. Dette gør Danmark til et foregangsland for at opnå data om patienter, der er »hverdagspatienter« med alle de komorbiditeter, som patienter med kronisk reumatoid arthritis nu engang har.

PERSPEKTIV

De tilgængelige studier viser, at inhibition af JAK/STAT-signaleringsvejen gennem brugen af JAK-inhibitorerne som tofacitinib og baricitinib er effektiv i behandlingen af patienter med kronisk reumatoid arthritis. Dette har medført, at der er talrige andre JAK-inhibitorer i kliniske test.

JAK-inhibitorerne vil først og fremmest blive brugt til patienter, der har kronisk reumatoid arthritis og ikke har haft ønsket behandlingseffekt med anden medicin. Afhængigt af behandlingserfaring og stoffernes pris kan indikationen muligvis ændre sig med tiden. Ydermere kan det tænkes, at JAK-inhibitorer også med tiden vil vinde indpas i behandlingen af andre inflammatoriske lidelser.

SUMMARY

Malte Frøling, Clara Mikkelsen, Peter Preben Eggertsen, Mette Stern, Anne van de Looij & Bent Deleuran:

Inhibition of the Janus kinase-signal transducer and activator of transcription is a new treatment modality of rheumatoid arthritis

Ugeskr Læger 2017;179:V05170383

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic inflammatory joint disease. The introduction of a new class of disease-modifying anti-rheumatic drugs, which work by inhibiting the Janus kinase-signal transducer and activator of transcription (JAK/STAT) pathway, has led to new possibilities for achieving remission of RA. Tofacitinib and baricitinib are both JAK/STAT inhibitors, which have shown efficacy in line with anti-tumour necrosis factor treatment. The side effects seem manageable, and up to now only increased risk of herpes zoster has raised consideration. JAK/STAT inhibitors create new possibilities for reaching low disease activity or remission for patients with RA.

KORRESPONDANCE: Bent Deleuran. E-mail: bd@biomed.au.dk

ANTAGET: 7. august 2017

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 30. oktober 2017

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

- Erickson AR, Cannella AC, Mikuls TR. Clinical features of rheumatoid arthritis. I: Firestein GS, Budd RC, Gabriel SE et al, red. Kelley and Firestein's textbook of rheumatology. 10 ed: Elsevier Health Sciences, 2016:1167-86.
- Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2016;388:2023-38.
- Vaddi K, Luchi M. JAK inhibition for the treatment of rheumatoid arthritis: a new era in oral DMARD therapy. *Expert Opin Investig Drugs* 2012;21:961-73.
- Firestein GS. Etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis. I: Firestein GS, Budd RC, Sherine E Gabriel, Iain B McInnes and James R O'Dell. Kelley's textbook of rheumatology. (Ninth Edition, Elsevier) 2013:1059-108.
- Leonard WJ. Role of Jak kinases and STATs in cytokine signal transduction. *Int J Hematol* 2001;73:271-7.
- Jabbari A, Dai Z, Xing L et al. Reversal of alopecia areata following treatment with the JAK1/2 inhibitor baricitinib. *EBioMedicine* 2015;2:351-5.
- O'Shea JJ, Kanno Y, Chan AC. In search of magic bullets: the golden age of immunotherapeutics. *Cell* 2014;157:227-40.
- Danese S, Grisham M, Hodge J et al. JAK inhibition using tofacitinib for inflammatory bowel disease treatment: a hub for multiple inflammatory cytokines. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2016;310:G155-62.
- Burmester GR, Blanco R, Charles-Schoeman C et al. Tofacitinib (CP-690,550) in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: a randomised phase 3 trial. *Lancet* 2013;381:451-60.
- van Vollenhoven RF, Fleischmann R, Cohen S et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2012;367:508-19.
- van der Heijde D, Tanaka Y, Fleischmann R et al. Tofacitinib (CP-690,550) in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate: twelve-month data from a twenty-four-month phase III randomized radiographic study. *Arthritis Rheum* 2013;65:559-70.
- Kremer J, Li ZG, Hall S et al. Tofacitinib in combination with nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 2013;159:253-61.
- Fleischmann R, Kremer J, Cush J et al. Placebo-controlled trial of tofacitinib monotherapy in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2012;367:495-507.
- Lee EB, Fleischmann R, Hall S et al. Tofacitinib versus methotrexate in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2014;370:2377-86.
- Dougados M, van der Heijde D, Chen YC et al. Baricitinib in patients with inadequate response or intolerance to conventional synthetic DMARDs: results from the RA-BUILD study. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 88-95.
- Taylor PC, Keystone EC, van der Heijde D et al. Baricitinib versus placebo or adalimumab in rheumatoid arthritis. *New Engl J Med* 2017;376:652-62.
- Genovese MC, Kremer J, Zamani O et al. Baricitinib in patients with refractory rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2016;374:1243-52.
- Wollenhaupt J, Silverfield J, Lee EB et al. Safety and efficacy of tofacitinib, an oral janus kinase inhibitor, for the treatment of rheumatoid arthritis in open-label, longterm extension studies. *J Rheumatol* 2014;41:837-52.
- Cohen SB, Tanaka Y, Mariette X et al. Long-term safety of tofacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis up to 8.5 years: integrated analysis of data from the global clinical trials. *Ann Rheum Dis* 2017;76:1253-62.
- Yamanaka H, Tanaka Y, Takeuchi T et al. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, as monotherapy or with background methotrexate, in Japanese patients with rheumatoid arthritis: an open-label, long-term extension study. *Arthritis Res Ther* 2016;18:34.