

NOW YOU CAN

Opzelura® ruxolitinib cream

Opzelura® ist die erste und einzige zugelassene Therapie für die Behandlung der nichtsegmentalen Vitiligo*

- Opzelura® ist der erste und einzige zugelassene topische JAK-Inhibitor¹
- Nach knapp einem Jahr erreicht jeder zweite Patient eine 75%ige Verbesserung der Repigmentierung im Gesicht²
- Opzelura® wurde gut vertragen und führte zu wenigen behandlungsbedingten Studienabbrüchen²
- Opzelura® ist eine schnell einziehende Creme, die auch auf sensitive Bereiche aufgetragen und mit Make-Up und Sonnencreme[#] kombiniert werden kann²



Scannen,
um mehr
zu erfahren

 Incyte
Dermatology

* Opzelura® wird angewendet zur Behandlung von nichtsegmentaler Vitiligo mit Beteiligung des Gesichts bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter ab 12 Jahren.¹
[#]Sonnencreme sollte frühestens 2 Stunden nach der Anwendung von Opzelura® aufgetragen werden.¹

Referenzen:

1. Aktuelle Fachinformation Opzelura®.
2. Rosmarin D, Passeron T, Pandya AG, et al. Two Phase 3, randomized, controlled trials of ruxolitinib cream for vitiligo. N Engl J Med. 2022;387(16):1445-1455.

OPZELURA® 15 mg/g Creme

Wirkstoff: Ruxolitinib (als Phosphat)

Bevor Sie Opzelura® verschreiben, lesen Sie bitte die vollständige Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels). **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Ein Gramm der Creme enthält 15 mg Ruxolitinib (als Phosphat). **Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:** Propylenglykol (E1520) 150 mg/g der Creme, Cetylalkohol (Ph.Eur.) 30 mg/g der Creme, Stearylalkohol (Ph.Eur.) 17,5 mg/g der Creme, Methyl-4-hydroxybenzoat (E218) 1 mg/g der Creme, Propyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) 0,5 mg/g der Creme, Butylhydroxytoluol (als Antioxidationsmittel in weißem Vaseline) (E321). **Weitere sonstige Bestandteile:** Dimethicon (E900), Natriumedetat (Ph.Eur.) (E385), Glycerolstearate SE, Macrogol, mittelkettige Triglyceride, dünnflüssiges Paraffin (E905), weißes Vaseline (E905), Phenoxyethanol (Ph.Eur.), Polysorbat 20 (E432), gereinigtes Wasser, Xanthangummi (E415). **Anwendungsgebiete:** Opzelura® wird angewendet zur Behandlung von nichtsegmentaler Vitiligo mit Beteiligung des Gesichts bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter ab 12 Jahren. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Schwangerschaft und Stillzeit. **Nebenwirkungen:** Häufige Nebenwirkungen ($\geq 1/100$, $< 1/10$): Akne an der Applikationsstelle. **Verkaufsabgrenzung:** Deutschland: Verschreibungspflichtig. Österreich: Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Andere Dermatika, Mittel zur Behandlung der atopischen Dermatitis, exklusive Corticosteroide, ATC-Code: D11AH09. **Inhaber der Zulassung/pharmazeutischer Unternehmer:** Incyte Biosciences Distribution B.V., Paasheuvelweg 25, 1105 BP Amsterdam, Niederlande. **Weitere Informationen:** Ausführliche Informationen zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie Dosierung und Art/Dauer der Anwendung entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels). **Stand:** 05/2023

© 2023, Incyte Biosciences Germany GmbH. Alle Rechte vorbehalten.
Erstellungsdatum: April 2023. DE/RUXO/P/23/0012

MINIREVIEW

Handlungsempfehlungen zur Risikominimierung beim Einsatz von Januskinase-Inhibitoren zur Therapie chronisch-entzündlicher Hauterkrankungen

Recommendations for risk minimization when using Janus kinase inhibitors for the treatment of chronic inflammatory skin diseases

Johannes Wohlrab^{1,2} | Thomas Kegel³ | Regina Große⁴ | Adina Eichner^{1,2}

¹Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Halle (Saale)

²Institut für angewandte Dermatopharmazie, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Halle (Saale)

³Universitätsklinik für Innere Medizin IV (Hämatologie und Onkologie), Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Halle (Saale)

⁴Universitätsklinik für Gynäkologie, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Halle (Saale)

Korrespondenzanschrift

Dr. rer. nat. Adina Eichner, Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Ernst-Grube-Straße 40, 06120 Halle (Saale).
Email: adina.eichner@medizin.uni-halle.de

Zusammenfassung

Der Ausschuss für Risikobewertung (PRAC) der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) hat gemäß Artikel 20 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 die Sicherheit für Januskinase-Inhibitoren für die Behandlung von Entzündungserkrankungen neu bewertet und von den bisherigen Hinweisen in den jeweiligen Fachinformationen der betreffenden Präparate abweichende Sicherheitsangaben formuliert. Diese beziehen sich arzneistoff- und indikationsübergreifend auf die Beachtung eines möglicherweise erhöhten Risikos für venöse thromboembolische oder schwere kardiovaskuläre Ereignisse, eine erhöhte Infektionsrate sowie eine Erhöhung der Prävalenz von Hautkrebs. Deshalb wird empfohlen, bei Patienten mit unabhängigen Risikofaktoren (Alter ab 65 Jahre, Raucher oder ehemalige Raucher, Patientinnen mit oraler Kontrazeption beziehungsweise Hormonersatztherapie sowie anderen Risikofaktoren) Januskinase-Inhibitoren nur dann therapeutisch einzusetzen, wenn es keine geeigneten Behandlungsalternativen gibt. Um im klinischen Alltag eine pragmatische und sorgfältige Erfassung von Risikopatienten zu ermöglichen, wurde interdisziplinär eine Checkliste erarbeitet, die aus der Perspektive des Dermatologen als Arbeitsmittel geeignet ist.

SCHLÜSSELWÖRTER

Infektionsrisiko, Januskinase-Inhibitoren, kardiovaskuläres Risiko, kanzerogenes Risiko, Nebenwirkungen, Nutzen-Risiko-Verhältnis, Sicherheit, thromboembolisches Risiko, unerwünschte Wirkungen

This is an open access article under the terms of the [Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/) License, which permits use and distribution in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non-commercial and no modifications or adaptations are made.

© 2023 The Authors. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft* published by John Wiley & Sons Ltd on behalf of Deutsche Dermatologische Gesellschaft.

Summary

In accordance with article 20 of Regulation (EC) No 726/2004, the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) of the European Medicines Agency (EMA) has re-evaluated the safety of Janus kinase inhibitors for the treatment of inflammatory diseases and formulated safety information deviating from the previous indications in the respective summary of product characteristics of the products concerned. These refer to the consideration of a possibly increased risk of venous thromboembolic or severe cardiovascular events, an increased infection rate and an increase in the prevalence of skin cancer across drugs and indications. Therefore, in patients with independent risk factors (age 65 years and older, smokers or former smokers, patients with oral contraception or hormone replacement therapy and other risk factors), it is recommended to use Janus kinase inhibitors therapeutically only if there are no suitable treatment alternatives. In order to enable a pragmatic and careful detection of high-risk patients in everyday clinical practice, an interdisciplinary checklist was developed that is suitable as a working tool from the perspective of the dermatologist.

KEYWORDS

benefit-risk-ratio, carcinogenic risk, cardiovascular risk, infection risk, Janus kinase inhibitors, safety, side effects, thromboembolic risk

EINLEITUNG

Der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC; *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA; *European Medicines Agency*) hat nach Bewertung von Studien- und Sicherheitsdaten für die Anwendung von Tofacitinib in der Indikation rheumatoide Arthritis ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Krebs und schweren Infektionen sowie zusätzlich von Baricitinib für ein schwerwiegendes kardiovaskuläres Ereignis und für ein venöses thromboembolisches Ereignis konstatiert.^{1,2} Die daraus abgeleitete Empfehlung differenziert trotz unterschiedlicher pharmakologischer Eigenschaften der Januskinase-Inhibitoren (JAKi), unterschiedlicher Spektren und Risikohöhen für das Auftreten von unerwünschten Wirkungen, unterschiedlichen Risikos bei chronisch-entzündlichen Indikationen und variabler individueller Risikofaktoren von Patienten nicht zwischen den einzelnen Arzneistoffen, sondern betrachtet die JAKi zusammenfassend. Damit wird eine pauschale Bewertung der Arzneistoff-Gruppe als solche vorgenommen, die der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP; *Committee for Medicinal Products for Human Use*) der EMA übernommen hat und die nun zu einer rechtlich verbindlichen Entscheidung der Europäischen Kommission geführt hat. Dadurch findet eine Neubewertung der Sicherheit von JAKi in allen EU-Mitgliedsstaaten Anwendung und hat zu einer Änderung der Fachinformationen aller JAKi mit Zulassung in den Indikationen rheumatoide Arthritis, Psoriasisarthritis, juvenile idiopathische Arthritis, Spondy-

litis ankylosans, Colitis ulcerosa, atopische Dermatitis und Alopecia areata geführt.³

EMPFEHLUNGEN DER EUROPÄISCHEN ZULASSUNGSBEHÖRDE (EMA)

Der genaue Text der Empfehlungen ist den Originaldokumenten zu entnehmen.² Daraus geht hervor, dass die in der Einleitung genannten Risiken als Klasseneffekt bewertet und somit für alle in entzündlichen Indikationen zugelassenen JAKi verstanden werden.^{2,3} Deshalb wird für Patienten, die 65 Jahre oder älter sind, rauchen oder ehemalige Langzeitraucher sind und/oder andere Risikofaktoren für kardiovaskuläre und/oder maligne Erkrankungen aufweisen, eine Therapie mit JAKi nur empfohlen, wenn alternativ keine geeigneten Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen.

Patienten mit weiteren Risikofaktoren für eine venöse Thromboembolie (VTE), dazu zählen frühere venöse thromboembolische Ereignisse, größere chirurgische Eingriffe, Immobilisation, Anwendung von kombinierten hormonellen Kontrazeptiva (KOKs) oder Hormonersatztherapie (HRT) beziehungsweise Vorliegen einer erblichen Gerinnungsstörung, sollten JAKi nur mit Vorsicht anwenden. Durch die Harmonisierung der Sicherheitsbewertung finden sich in den Fachinformationen weitgehend textlich einheitliche Sicherheitshinweise, die für den praktischen Umgang für alle dermatologisch relevanten Arzneimittel aus der Gruppe der JAKi einheitliche Handlungs- und Aufklärungskonsequenzen ableiten lassen.

ANLIEGEN DER AUTOREN

Die Motivation der Autoren zum vorliegenden Sachverhalt Stellung zu beziehen, ergibt sich vor allem aus dem Bestreben, die neue rechtliche Situation in eine Handlungsempfehlung für den praktischen Alltag der Dermatologen zu übertragen. Da die Empfehlungen der PRAC weitgehend pauschal formuliert sind, möchten die Autoren die ihnen bekannten Hintergründe verständlich darlegen und begründete Handlungsempfehlungen im Umgang mit den Patienten formulieren. Dies erscheint auch deshalb notwendig, da bereits auf JAKi eingestellte Patienten transparent, fachlich korrekt und angemessen über die Neubewertung der Sicherheit ihrer Therapie informiert werden müssen. Zudem liegt es in der ärztlichen Verantwortung, die individuellen Risikofaktoren für Patienten außerhalb der zur Bewertung herangezogenen klinischen Daten und bezogen auf konkrete Arzneistoffe sowie deren Anwendungsdosierung zu bewerten und die Patienten objektiv im Spannungsfeld anderer Therapieoptionen zu beraten.

PHARMAKOLOGISCHE GRUNDLAGEN

Januskinasen (JAK) sind zytoplasmatische Tyrosinkinasen, die an membranständige Zytokinrezeptoren gebunden sind, die selber keine enzymatische Aktivität besitzen.^{4,5} Es sind vier Subformen der Enzymfamilie bekannt (JAK1–3 und TYK2). JAK1–2 und TYK2 werden ubiquitär und JAK3 nur in Zellen des hämatopoetischen Systems exprimiert.⁶ Januskinasen sind Bestandteil des JAK-STAT-Signalwegs (STAT; *signal transducers and activators of transcription*) und aktivieren über Phosphorylierung STAT, welche die Transkription regulatorischer Proteine steuern.⁷ Januskinasen agieren über die Bindung an zytoplasmatische Motive der transmembranösen, hetero- oder homodimeren Zytokinrezeptoren, treten also gepaart auf und aktivieren sich gegenseitig. Dadurch sind meistens mindestens zwei JAK-Isoformen an der Signaltransduktion beteiligt.⁶ Dabei scheinen nicht alle möglichen Kombinationen von JAK-Dimeren vorzukommen. Homodimere sind nur für JAK2 bekannt und Heterodimere für JAK1/2, JAK 1/3, JAK1/TYK, JAK2/TYK beschrieben.⁶ Zudem sind sieben verschiedene STAT bekannt, die ebenfalls als Homo- oder Heterodimere agieren, so dass eine große molekulare Variabilität der Signalkaskade mit breiter regulatorischer Funktionalität resultiert.⁸

Januskinase-Inhibitoren sind eine chemisch heterogene Gruppe von Molekülen mit unterschiedlicher Struktur-Wirkungs-Beziehung, die überwiegend kompetitiv, also durch Bindung an das enzymatische Zentrum, die Aktivität von JAK reversibel hemmen.⁴ Die Bindung der einzelnen JAKi an die Bindungstaschen der unterschiedlichen JAK-Isoformen ist elektrochemischer Natur und (bis auf wenige Ausnahmen) konzentrationsabhängig. Dies bedeutet, dass das Bindungsspektrum (Selektivität) der einzelnen Arznei-

stoffe abhängig von der Bioverfügbarkeit des jeweiligen JAKi an der intrazellulären Bindungstasche der jeweiligen JAK ist.⁴ Die Bioverfügbarkeit in der jeweiligen Zielzelle ergibt sich aus der applizierten Dosis, dem Verteilungs- und Eliminationsverhalten des jeweiligen JAKi und der pharmakologischen Präsenz der Zielzelle. Die Aufnahme eines JAKi in die Zelle (uptake) erfolgt durch *solute carrier* (SLC) und die Abgabe (Efflux) durch *ATP-binding cassette* (ABC). Die dabei beteiligten Proteine variieren für die einzelnen JAKi und beeinflussen die Transportkapazität und -geschwindigkeit. Die Pharmakokinetik ist zudem abhängig von der Dauer der Bindung des JAKi an die Bindungstasche der jeweiligen JAK (*residence time*).⁴ Diese Darstellung macht deutlich, dass die pharmakologische Wirkung der JAKi von verschiedenen Faktoren abhängig und somit die Selektivität der klinischen Wirksamkeit in einer definierten Indikation eingeschränkt ist. Dies bedeutet aus praktischer Perspektive, dass das Auftreten unerwünschter Wirkungen auf der Basis der dargestellten molekularen Zusammenhänge des JAK/STAT-Signalwegs, in Abhängigkeit von der Pharmakologie des verwendeten JAKi, der Behandlungssindikation sowie individueller Faktoren der Patienten (Komorbidität, Alter, Komedikation und andere) wahrscheinlich ist (pleiotrope Wirkung).⁴ Die Wirkung von JAKi bezieht sich vor allem auf antiinflammatorische, immunmodulierende sowie antiproliferative Effekte und hat damit Einfluss auf die Infektabwehr, Tumorummunologie beziehungsweise auf Zytokin-abhängige metabolische Regulationsnetzwerke.

RISIKO VENÖSER THROMBOEMBOLISCHER EREIGNISSE

Aus den Studiendaten einzelner JAKi wird ein erhöhtes thromboembolisches Risiko abgeleitet.^{1,9,10} Das konkrete, individuelle Risiko eines thromboembolischen Ereignisses unter Therapie mit einem JAKi ist für dermatologisch relevante Arzneistoffe als sehr gering zu bewerten.^{11,12} Die neue Sicherheitsbewertung bezieht sich vor allem auf eine Akzeleration des Gesamtrisikos durch koinzidente, unabhängige Risikofaktoren für venöse Thromboembolien.³ Somit wäre zunächst bei Vorliegen einer erblichen (APC-Resistenz bei Faktor-V-Leiden-Mutation, Hyperhomocysteinämie bei Vorliegen von MTHFR-Polymorphismen, Prothrombin-Mutation, erhöhter Faktor-VIII-Aktivität, seltener: Protein-C-Mangel, Protein-S-Mangel, Antithrombinmangel) oder erworbenen Thrombophilie (zum Beispiel primäres oder sekundäres Antiphospholipid-Syndrom, schwere Leberfunktionsstörung) eine relative Kontraindikation für den Einsatz von JAKi gegeben. Zudem ist bekannt, dass Medikamente, insbesondere Hormone (kombinierte orale Kontrazeptiva, Hormonersatztherapie) oder Antidiuretika, Nikotinabusus (aktive Raucher, ehemalige Langzeitraucher), Inaktivität (Bettlägerigkeit, langes Sitzen zum Beispiel im Rollstuhl, größere Operationen, schwere Unfallverletzungen, Schwangerschaft/Entbindung, Adipositas)

sowie kardiovaskuläre Erkrankungen (Zustand nach Herzinfarkt (< 3 Monate), Zustand nach venöser Thromboembolie, arterielle Hypertonie, schwere Herzinsuffizienz, Diabetes mellitus) ein unabhängiges thromboembolisches Risiko darstellen.¹³⁻¹⁷

Andererseits ist bekannt, dass mit zunehmendem Alter die Wahrscheinlichkeit von Mutationen auch in Genabschnitten, die für Januskinasen kodieren, ansteigt. Hierbei entstehen Zellen, die eine klonale Aberration aufweisen und unter bestimmten Umgebungsbedingungen (*microenvironment*) eine exzessive Expression von proinflammatorischen Zytokinen bedingen. Bei klonaler Dominanz mutierter Zellen entstehen zum Beispiel myeloproliferative Erkrankungen, bei denen eine Expansion unterschiedlicher myeloischer Zelllinien auftritt. So kommt es beispielsweise bei systemischer Mastozytose (SM) zur massiven Vermehrung von Mastzellen, bei Polycythaemia vera (PV) von Erythrozyten und bei essentieller Thrombozytose (ET) von Thrombozyten. Die dafür verantwortlichen Mutationen führen häufig zur Aktivierung von Tyrosinkinasen. Die Mutation *JAK2V617F*, die als erworbene somatische Mutation hetero- oder homozygot auftreten kann, führt zu einer erhöhten Aktivität von JAK2 und wird häufig bei Polycythaemia vera (90 %) und essentieller Thrombozytose (50 %) gefunden.¹⁸ Durch die Inhibition von JAK2 durch relevante JAKi können diese Erkrankungen wirksam behandelt und das Risiko für Komplikationen, wie thromboembolische Ereignisse, vermindert werden.

RISIKO KARDIOVASKULÄRER EREIGNISSE

Das Risiko einer kardiovaskulären Erkrankung ist eng mit dem thromboembolischen Risiko verbunden und korreliert mit dem Alter. Ab einer Altersgrenze von 65 Jahren wird geschlechtsunabhängig ein sicher erhöhtes kardiovaskuläres Risiko gesehen.^{19,20} Die pathogenetische Grundlage kardiovaskulärer Veränderungen wird durch die Atherosklerose bedingt und wesentlich auf chronisch-entzündliche Prozesse der Gefäßwand sowie eine Zytokinvermittelte endotheliale Dysfunktion durch Insulinresistenz zurückgeführt.²¹⁻²³ Diese führen zu Umbauvorgängen der Gefäßwandstruktur und Ausbildung von Kalzifikationen an Arterien, die vordergründig Ursache für die klinischen Ereignisse Herzinfarkt und Schlaganfall sind. Nikotinabusus und eine manifeste arterielle Hypertonie sind die bedeutendsten Risikofaktoren für diese Erkrankungen.¹⁹⁻²¹ Zudem wird überlappend das Vorliegen eines metabolischen Syndroms mit manifester, nicht medikamentös kompensierter LDL-Hypercholesterinämie, Übergewicht und Typ-2-Diabetes als hochrelevant eingeschätzt.^{20,24-26} Für den Einsatz von JAKi wird ein erhöhtes Risiko für schwere kardiovaskuläre Ereignisse (MACE; *major adverse cardiovascular events*) vermutet.² Somit unterliegt der Einsatz von JAKi bei Patienten, die einen oder mehrere der beschriebenen unabhängigen Risikofaktoren für die Entwicklung

eines MACE aufweisen, einer besonderen Risikokonstellation.

RISIKO DES AUFTRETENS SCHWERER INFEKTIONEN

Die Aktivierung beziehungsweise Reaktivierung latenter Infektionen ist bei immunsuppressiver Therapie, so auch bei der Anwendung von JAKi, bekannt.²⁷ Dies betrifft vor allem herpetische Infektionen (Herpes Zoster, Eczema herpeticatum).²⁸ Da die Datenlage zu anderen chronischen Infektionserkrankungen wie Virushepatitiden, HIV-Infektion/AIDS und aktive/latente Tuberkulose sehr begrenzt sind, können Sicherheitsbedenken zum Einsatz von JAKi diesbezüglich aktuell nicht ausgeräumt werden. Für eine erhöhte Prävalenz klinischer Phänotypen einer HPV-Infektion gibt es ebenso wie für bakterielle Infektionen bisher keine Hinweise. Vor diesem Hintergrund sollten schwerwiegende chronische Infektionen mit möglicher Relevanz durch infektionsserologische oder Zell-basierte Verfahren (IGRA-Test) ausgeschlossen werden.⁴

RISIKO BEZÜGLICH DER ENTWICKLUNG VON KREBS

In den Sicherheitshinweisen wird zudem der Verdacht auf eine steigende Prävalenz von nichtmelanozytärem Hautkrebs (NMSC; *non-melanoma skin cancer*) unter Anwendung von JAKi ausgewiesen.² Grundsätzlich ist bekannt, dass die Inzidenz von NMSC mit zunehmendem Alter und in Abhängigkeit von genetischer Disposition (Hauttyp nach Fitzpatrick), UV-Exposition und Verhalten bezüglich UV-Schutz ansteigt.²⁹ Um diesem Risiko zu begegnen, sollte auf die allgemeinen präventiven Maßnahmen des UV-Schutzes (verantwortungsbewusster Umgang mit UV-Exposition, topischer und textiler Sonnenschutz) hingewiesen und die etablierten onkologischen Vorsorgeuntersuchungen (Hautkrebs-Screening) nachdrücklich empfohlen werden.³⁰

HANDLUNGSEMPFEHLUNGEN

Durch die Änderungen der Sicherheitshinweise in den jeweiligen Fachinformationen ergibt sich die juristische Notwendigkeit der ergänzenden Aufklärung sowohl für Patienten, die bereits mit einem JAKi behandelt werden, als auch für Patienten die neu auf einen JAKi eingestellt werden sollen. Um in beiden Fällen möglichst keine Risikofaktoren für die individuelle Nutzen-Risiko-Bewertung zu übersehen, wurde von den Autoren eine Checkliste erarbeitet, die als Arbeitshilfe für die tägliche Praxis des Dermatologen konzipiert ist (Abbildung 1).

Checkliste für die Therapie mit Januskinase-Inhibitoren in dermatologischen Indikationen

		NEIN	JA		
Schritt 1	Anamnese	Alter: 65 Jahre oder älter Tumoren Herzinfarkt oder Schlaganfall venöse Thromboembolie* bekannte erbliche Thrombophilie* Immobilität (Gehbehinderung, Rollstuhl, Bettlägerigkeit) geplante größere Operation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Therapeutische Alternativen prüfen (Kontraindikationen und individuelle Nutzen-Risiko-Bewertung beachten)
	Lebensweise	Rauchen/Nikotinabusus (aktuell) Rauchen/Nikotinabusus (ehemaliger Langzeitraucher)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	nur Frauen	kombinierte orale Kontrazeption (Pille) Hormonersatztherapie in Menopause Empfehlung: hormonelle Therapie umstellen ← unter Therapie nicht schwanger werden	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Blutdruck	syst. > 140 mmHg, diast. > 90 mmHg antihypertensive Therapie ←	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Körpermasse	BMI: > 30 kg/m ² oder Bauchumfang: F > 80 cm, M > 94 cm	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Blutentnahme	kleines Blutbild Differential-Blutbild Leberfunktion (ALAT, ASAT, gGT, AP) Nierenfunktion (Kreatinin, Krea-Clearance) Blutglukose, HbA1c Blutfette (Gesamt-Chol, LDL, HDL, TG) Infektionsserologie (HBV, HCV, HIV) IGRA-Test (QuantIFERON-TB oder T Spot.TB) * zusätzlich: APC-Ratio, Antithrombin III, Protein C, Protein S, Faktor VIII, Homocystein, Lupusinhibitor, Cardiollipin-Ak	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Schritt 2	Glukose	Nüchtern-Blutglukose ≥ 100 mg/dl (≥ 5,6 mmol/l) HbA1c: ≥ 6,5 % (≥ 48 mmol/mol Hb) antihyperglykämische Therapie ←	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Blutfette	nüchtern TG > 150 mg/dl (> 1,7 mmol/l) - ohne Medikation LDL-Chol. > 100 mg/dl (> 2,6 mmol/l) HDL-Chol. M < 40 mg/dl (< 1,03 mmol/l) F < 50 mg/dl (< 1,29 mmol/l) antilipidämische Therapie (Lipidsenker) ←	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	chronische Infektion	Hepatitis B Hepatitis C HIV-Infektion/AIDS Tuberkulose	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Empfehlungen aussprechen	Impfstatus überprüfen (STIKO-Empfehlungen) (Cave: keine Regelleistung durch GKV für Zosterimpfung) Tumorvorsorgeuntersuchungen wahrnehmen Sonnenschutz konsequent betreiben	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

ABBILDUNG 1 Checkliste zur Erfassung individueller Risikofaktoren vor und während einer Therapie mit Januskinase-Inhibitoren bei chronisch-entzündlichen Hauterkrankungen.

Für den Umgang mit häufigen Risikosituationen ergeben sich zudem Handlungsempfehlungen, die zur Reduktion des individuellen Risikos beitragen sollen. Bei Einnahme von kombinierten oralen Kontrazeptiva sollte entweder eine Umstellung der Kontrazeption auf Progesteron-Monopräparate, Gestagenmonopräparate (Minipille) oder Intrauterinpressare (IUP) in Form von Gestagen-IUP beziehungsweise eine Beratung zur Verwendung hormonfreier Kontrazeptiva durch den behandelnden Gynäkologen angestrebt werden.³¹ Im Falle einer HRT sollten hormonfreie alternative Behandlungsoptionen (Antidepressiva, Antikonvulsiva, Antihypertensiva oder Phytopharmaka) bevorzugt werden.^{32,33}

Sowohl aktives als auch passives Rauchen erhöht das kardiovaskuläre Risiko und bedingt eine erhöhte Prävalenz der koronaren Herzkrankheit und des Schlaganfalls.^{20,34,35} Dies lässt sich bereits frühzeitig ab einem Packungsjahr (*py*; *pack year*) nachweisen und steigt mit den Packungsjahren relevant an.²⁰ Somit sind auch ehemalige Raucher (ab 1 *py*) von dem erhöhten Risiko betroffen. Patienten mit ≥ 1 *py* sollten mit JAKi nur dann behandelt werden, wenn es keine therapeutischen Alternativen gibt und eine Nichtbehandlung risikobehafteter ist als die geplante Therapie. Zur individuellen Risikoabschätzung (10-Jahres-Risiko für ein schwerwiegendes oder letales kardiovaskuläres Ereignis) kann das Risikoberechnungsverfahren der WHO, welches auch online und als App verfügbar ist, genutzt werden.^{36,37} Gleiches gilt für Patienten, die in der Anamnese bereits einen Herzinfarkt, einen Schlaganfall oder ein venöses thromboembolisches Ereignis aufweisen.^{38–40} Im Ausnahmefall kann dann eine therapiebegleitende medikamentöse Thromboseprophylaxe zur individuellen Risikominimierung im Einzelheilversuch erwogen werden.⁴¹ Eine bereits vorbestehende Antikoagulation oder medikamentöse Thrombozytenaggregationshemmung sollten dabei berücksichtigt werden.

Bei Vorliegen pathologischer Laborparameter, die den Verdacht einer diabetischen Stoffwechsellage oder einer Hyperlipidämie begründen, sollte ebenso wie bei Hinweisen auf eine arterielle Hypertonie eine medikamentöse Therapieeinstellung durch den Hausarzt erfolgen.⁴²

Bei Nachweis einer aktiven oder latenten chronischen Infektion sollte eine Einstellung auf JAKi nur dann erfolgen, wenn es keine therapeutischen Alternativen gibt und eine Nichtbehandlung risikobehafteter ist als die geplante Therapie. Zudem sollte, je nach Infektion, die Möglichkeit einer chemopräventiven Begleittherapie erwogen werden.⁴³ Grundsätzlich sollte eine Überprüfung des Impfstatus entsprechend der Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) und insbesondere bei Patienten ab dem 50. Lebensjahr eine Herpes-Zoster-Schutzimpfung empfohlen werden.^{44–46}

Bei einer anamnestischen Tumorerkrankung sollten die klinische Relevanz beachtet und das individuelle Profil bezüglich eines onkogenen Risikos durch die JAKi-Therapie berücksichtigt werden. Wegen des möglicherweise erhöh-

ten Risikos für nichtmelanozytären Hautkrebs sollte eine Exposition gegenüber natürlichem oder künstlichem UV-Licht gemieden (inklusive UV-Kombinationstherapie) und eine Sonnenschutzstrategie (Verhaltensregeln sowie physikalische, chemische und textile UV-Protektion) konsequent umgesetzt werden.^{47–50} Zudem sollten die gängigen onkologischen Vorsorgeuntersuchungen (inklusive Hautkrebs-Screening) in der empfohlenen Frequenz regelmäßig in Anspruch genommen werden.⁵¹

Zur Reduktion relevanter Risiken bei der Anwendung von JAKi sollte zudem bedacht werden, dass pharmakologische Überlegungen zur Dosis-Wirkungs-Beziehung eine Dosisreduktion als sinnvoll nahelegen. Allerdings fehlt bisher eine klare Evidenz, um die klinische Relevanz diesbezüglich bewerten zu können.

Bitte bedenken Sie, dass die hier formulierten Hinweise und Empfehlungen von den therapieerfahrenen Autoren zwar im besten Wissen formuliert sind, aber eine Aufklärung von Patienten vor oder während der Therapie individuell durch den behandelnden Arzt erfolgen muss.

DANKSAGUNG

Open access Veröffentlichung ermöglicht und organisiert durch Projekt DEAL.

INTERESSENKONFLIKT

J.W. gibt an, in den letzten 5 Jahren Honorare für Beratung und/oder Vorträge und/oder Sponsoring für wissenschaftliche Projekte und/oder klinische Studien von folgenden, im thematischen Zusammenhang relevanten Firmen erhalten zu haben: Abbvie, Almirall, Amgen, Aristo, BayPharma, Biogen, BMS, Boehringer Ingelheim, Celgene, Celltrion, Galderma, GSK, Hexal, Incyte, Janssen-Cilag, Jenapharm, Klinge, Leo, Lilly, Medac, MSD, Mylan, Novartis, Pfizer, Riemsler, Sanofi, UCB, Viatrix. T.K., R.G. und A.E. geben keine Interessenkonflikte an.

LITERATUR

1. Ytterberg SR, Bhatt DL, Mikuls TR, et al. Cardiovascular and cancer risk with tofacitinib in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2022;386(4):316–326.
2. European Medicines Agency. EMA confirms measures to minimise risk of serious side effects with Janus kinase inhibitors for chronic inflammatory disorders (EMA/27681/2023). 2023. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/janus-kinase-inhibitors-jaki-article-20-procedure-ema-confirms-measures-minimise-risk-serious-side_en.pdf (Last accessed February 27, 2023).
3. Bundesministerium für Arzneimittel und Medizinprodukte. Januskinase-Inhibitoren: Behandlung von Entzündungskrankheiten. 2023. Available from: https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RV_STP/g-l/januskinase.html (Last accessed February 27, 2023).
4. Eichner A, Wohlrab J. Pharmacology of inhibitors of Janus kinases – Part 2: Pharmacodynamics. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2022;20(12):1621–1631.
5. Eichner A, Wohlrab J. Pharmacology of inhibitors of Janus kinases – Part 1: Pharmacokinetics. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2022;20(11):1485–1499.

6. Morris R, Kershaw NJ, Babon JJ. The molecular details of cytokine signaling via the JAK/STAT pathway. *Protein Sci.* 2018;27(12):1984-2009.
7. Clark JD, Flanagan ME, Telliez JB. Discovery and development of Janus kinase (JAK) inhibitors for inflammatory diseases. *J Med Chem.* 2014;57(12):5023-5038.
8. Darnell JE, Jr. STATs and gene regulation. *Science.* 1997;277(5332):1630-1635.
9. Alves C, Penedones A, Mendes D, Marques FB. Risk of cardiovascular and venous thromboembolic events associated with Janus kinase inhibitors in rheumatoid arthritis: a systematic review and network meta-analysis. *J Clin Rheumatol.* 2022;28(2):69-76.
10. Maqsood MH, Weber BN, Haberman RH, et al. Cardiovascular and venous thromboembolic risk with Janus kinase inhibitors in immune-mediated inflammatory diseases: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *ACR Open Rheumatol.* 2022;4(10):912-922.
11. Wang B, Pan S, Yao Y, et al. Efficacy and safety of baricitinib for the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2022;49(11):1139-1149.
12. Mahmoud AM. Effectiveness and safety of baricitinib in patients with alopecia areata: a systematic review and Meta-analysis of randomized controlled trials. *Curr Med Res Opin.* 2023;39(2):249-257.
13. Peragallo Urrutia R, Coeytaux RR, McBroom AJ, et al. Risk of acute thromboembolic events with oral contraceptive use: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2013;122(2 Pt 1):380-389.
14. Baskaran D, Rahman S, Salmasi Y, et al. Effect of tranexamic acid use on blood loss and thromboembolic risk in hip fracture surgery: systematic review and meta-analysis. *Hip Int.* 2018;28(1):3-10.
15. Zhang M, Wang N, Zhai Z, et al. Incidence and risk factors of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *J Thorac Dis.* 2018;10(8):4751-4763.
16. Bleau N, Patenaude V, Abenham HA. Risk of venous thromboembolic events in pregnant patients with autoimmune diseases: a population-based study. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2016;22(3):285-291.
17. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Respir J.* 2019;54(3).
18. Shen HX, Huang XQ, Fan CQ, et al. Cerebral venous sinus thrombosis in polycythemia vera patients with JAK2V617F mutation. *Chin Med J.* 2021;134(10):1251-1253.
19. Fegers-Wustrow I, Gianos E, Halle M, Yang E. Comparison of American and European Guidelines for Primary Prevention of Cardiovascular Disease: JACC Guideline Comparison. *J Am Coll Cardiol.* 2022;79(13):1304-1313.
20. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2021; 42(34): 3227-3337.
21. Gistera A, Hansson GK. The immunology of atherosclerosis. *Nat Rev Nephrol.* 2017;13(6):368-380.
22. Boehncke S, Thaci D, Beschmann H, et al. Psoriasis patients show signs of insulin resistance. *Br J Dermatol.* 2007;157(6):1249-1251.
23. Kim HN, Han K, Park YG, Lee JH. Metabolic syndrome is associated with an increased risk of psoriasis: A nationwide population-based study. *Metabolism.* 2019;99:19-24.
24. Bagheri P, Khalili D, Seif M, Rezaianzadeh A. Dynamic behavior of metabolic syndrome progression: a comprehensive systematic review on recent discoveries. *BMC Endocr Disord.* 2021;21(1):54.
25. Nogueira-de-Almeida CA. Metabolic syndrome definition in adolescents should incorporate insulin resistance. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2020;25(4):287-288.
26. Serbis A, Giapros V, Galli-Tsinopoulou A, Siomou E. Metabolic syndrome in children and adolescents: is there a universally accepted definition? Does it matter? *Metab Syndr Relat Disord.* 2020;18(10):462-470.
27. Carey AJ, Tan CK, Ulett GC. Infection-induced IL-10 and JAK-STAT: A review of the molecular circuitry controlling immune hyperactivity in response to pathogenic microbes. *JAK-STAT.* 2012;1(3):159-167.
28. Bechman K, Subesinghe S, Norton S, et al. A systematic review and meta-analysis of infection risk with small molecule JAK inhibitors in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2019;58(10):1755-1766.
29. Zink A. Nichtmelanozytärer Hautkrebs – Pathogenese, Prävalenz und Prävention. *Hautarzt.* 2017;68(11):919-928.
30. Calzavara-Pinton P, Ortel B, Venturini M. Non-melanoma skin cancer, sun exposure and sun protection. *G Ital Dermatol Venereol.* 2015;150(4):369-378.
31. Hart C, Linnemann B. Hormonelle Kontrazeption und Thrombose. *Dtsch Med Wochenschr.* 2021;146(11):705-709.
32. Dragoman MV, Tepper NK, Fu R, et al. A systematic review and meta-analysis of venous thrombosis risk among users of combined oral contraception. *Int J Gynaecol Obstet.* 2018;141(3):287-294.
33. Gartlehner G, Patel SV, Reddy S, et al. Hormone therapy for the primary prevention of chronic conditions in postmenopausal persons: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA.* 2022;328(17):1747-1765.
34. Wu AD, Lindson N, Hartmann-Boyce J, et al. Smoking cessation for secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022; 8(8): CD014936.
35. Athyros VG, Katsiki N, Doumas M, et al. Effect of tobacco smoking and smoking cessation on plasma lipoproteins and associated major cardiovascular risk factors: a narrative review. *Curr Med Res Opin.* 2013;29(10):1263-1274.
36. Soureti A, Hurling R, Murray P, et al. Evaluation of a cardiovascular disease risk assessment tool for the promotion of healthier lifestyles. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2010;17(5):519-523.
37. Lloyd-Jones DM, Huffman MD, Karmali KN, et al. Estimating longitudinal risks and benefits from cardiovascular preventive therapies among medicare patients: the million hearts longitudinal ascvd risk assessment tool: a special report from the American Heart Association and American College of Cardiology. *Circulation.* 2017;135(13):e793-e813.
38. Ruksakulpiwat S. Stroke Risk Screening Scales (SRSS): Identification of Domain and Item Generation. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2021;30(6):105740.
39. Roohafza H, Noohi F, Hosseini SG, et al. a cardiovascular risk assessment model according to behavioral, psychosocial and traditional factors in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (CRAS-MI): Review of literature and methodology of a multi-center cohort study. *Curr Probl Cardiol.* 2022:101158.
40. Hart C, Bauersachs R, Scholz U, et al. Prevention of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium with a special focus on women with hereditary thrombophilia or prior VTE-position paper of the working group in women's health of the Society of Thrombosis and Haemostasis (GTH). *Hamostaseologie.* 2020;40(5):572-590.
41. Eck RJ, Elling T, Sutton AJ, et al. Anticoagulants for thrombosis prophylaxis in acutely ill patients admitted to hospital: systematic review and network meta-analysis. *BMJ.* 2022;378:e070022.
42. Pavlovic J, Greenland P, Deckers JW, et al. Comparison of ACC/AHA and ESC guideline recommendations following trial evidence for statin use in primary prevention of cardiovascular disease: results from the population-based Rotterdam study. *JAMA Cardiol.* 2016;1(6):708-713.
43. Schaberg T, Bauer T, Castell S, et al. Empfehlungen zur Therapie, Chemoprävention und Chemoprophylaxe der Tuberkulose im Erwachsenen- und Kindesalter. Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose (DZK), Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP). *Pneumologie.* 2012;66(3):133-171.
44. Senderovich H, Grewal J, Mujtaba M. Herpes zoster vaccination efficacy in the long-term care facility population: a qualitative systematic review. *Curr Med Res Opin.* 2019;35(8):1451-1462.

45. Mertens T. Impfen in Deutschland – Empfehlungen der STIKO. *Dtsch Med Wochenschr.* 2019;144(4):239-243.
46. Dooling KL, Guo A, Patel M, et al. Recommendations of the Advisory Committee on immunization practices for use of herpes zoster vaccines. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2018;67(3):103-108.
47. Cleaver JE, Crowley E. UV damage, DNA repair and skin carcinogenesis. *Front Biosci.* 2002;7:d1024-d1043.
48. Diffey BL. Sun protection: false beliefs and misguided advocacy. *Br J Dermatol.* 2023;188(4):552-554.
49. Symanzik C, John SM. Sun protection and occupation: Current developments and perspectives for prevention of occupational skin cancer. *Front Public Health.* 2022;10:1110158.
50. Aguayo-Carreras P, Ruiz-Carrascosa JC, Molina-Leyva A. Type D personality is associated with poor quality of life, social performance, and psychological impairment in patients with moderate to severe psoriasis: A cross-sectional study of 130 patients. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2020;86(4):375-381.
51. Brunssen A, Waldmann A, Eisemann N, Katalinic A. Impact of skin cancer screening and secondary prevention campaigns on skin cancer incidence and mortality: A systematic review. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76(1):129-139 e10.

How to cite this article: Wohlrab J, Kegel T, Große R, Eichner A. Handlungsempfehlungen zur Risikominimierung beim Einsatz von Januskinase-Inhibitoren zur Therapie chronisch-entzündlicher Hauterkrankungen. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft.* 2023;21:845–852.
https://doi.org/10.1111/ddg.15136_g