

# Januskinaseinhibitoren

Die Aktivierung von Zytokinen zu unterbrechen, ist die Zielsetzung der neuen Wirkstoffe rund um **Baricitinib**. Sie wirken entzündungshemmend, selektiv immunmodulierend und antiproliferativ bei Rheuma.

**Z**ugelassene Vertreter der Januskinaseinhibitoren sind Baricitinib, Fedratinib, Ruxolitinib, Tofacitinib und Upadacitinib. Ihr Haupteinsatzgebiet ist die Therapie der rheumatoiden Arthritis. Weitere mögliche Indikationen sind die Psoriasis-Arthritis, Myelofibrose und Colitis ulcerosa. Je nach Wirkstoff unterscheiden sich die Indikationen. So werden Fedratinib und Ruxolitinib zum Beispiel vorrangig für die Myelofibrose eingesetzt.

Diese neue Wirkstoffgruppe wird als Target-spezifische synthetische DMARD (Disease Modifying Antirheumatic Drugs) zusammengefasst. Pharmakologisch setzen diese Arzneistoffe an den Januskinasen – speziellen Enzymen der Zellen an, die die intrazelluläre Signalvermittlung starten, wenn ein Zytokin eine Zelle über Rezeptoren an der Zellmembran aktivieren will. Aktivierte Januskinasen phosphorylieren die STAT-Proteine, die dann in den Zellkern wandern und dort die Transkription von Genen für die Produktion von inflammatorischen Proteinen in Gang setzen.

Mit der Hemmung von Januskinasen, die zu den Tyrosinkinase gehören, wird also schon sehr früh in der Aktivierungskaskade der Entzündungsprozess unterbrochen. Bisher werden vier Enzyme unterschieden: JAK1, JAK2, JAK3 und TYK2. Sie alle sind für die Signalweiterleitung von der Zellmembran zum Zellkern beteiligt, haben aber eine unter-

schiedliche Selektivität. Anders als die Biologika werden die Januskinase-Hemmer oral als Tabletten oder Kapseln ein- bis zweimal täglich eingenommen. Upadacitinib-Tabletten sollen nicht geteilt oder zerkaut, sondern als Ganzes geschluckt werden.

Die Wirkstoffe unterscheiden sich bezüglich der Pharmakokinetik. Baricitinib und Fedratinib werden einmal täglich, Ruxolitinib und Tofacitinib zweimal täglich unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen. Wird eine Dosis vergessen einzunehmen, sollte erst die nächste reguläre Dosis wieder appliziert werden. Es wird zunächst mit niedrigen Dosierungen begonnen, die gesteigert werden können. Laut Fachinformation wird angeraten, vor der Behandlung ein großes Blutbild zu machen und auch im Verlauf der Therapie die Blutwerte zu überwachen.

In Schwangerschaft und Stillzeit sind diese Arzneistoffe mangels Erfahrung kontraindiziert. Bei Patienten mit Niereninsuffizienz sollten die Dosierungen von Baricitinib und Tofacitinib angepasst werden. Bei einer (glomerulären Filtrationsrate (GFR) unter 30 ml/min ist Baricitinib kontraindiziert. Upadacitinib sollte bei schwerer Niereninsuffizienz nur mit Vorsicht verordnet werden. Liegen schwere Infektionen vor, dann sind Januskinasehemmer wegen ihrer immunsuppressiven Wirkung möglichst nicht einzusetzen.

Unter Therapie mit Januskinasehemmern treten gastrointestinalen Stö-

rungen wie Übelkeit und Durchfall, Infektionen der oberen Atemwege mit Husten und Fieber, Kopfschmerzen und Schwindel, Hautreaktionen sowie Blutbildveränderungen als häufige bis sehr häufige Nebenwirkungen auf. Bei Patienten mit einer Fettstoffwechselstörung ist zu wissen, dass die LDL-Spiegel durch Januskinaseinhibitoren erhöht sein können.

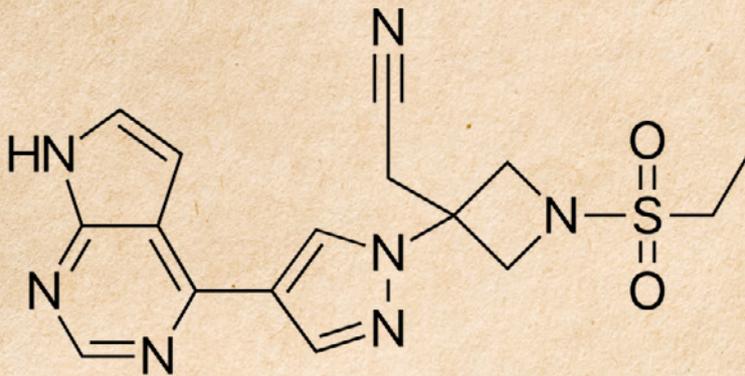
Mögliche pharmakokinetische Wechselwirkungen betreffen die Metabolisierung über CYP3A4. Die Vertreter der Januskinasehemmer werden mehr oder weniger über CYP3A4 metabolisiert. So ist Baricitinib ein Substrat von CYP3A4, vermutlich ohne klinische Relevanz. Der Wirkstoff ist auch ein Substrat von weiteren Enzymen wie p-Glykoprotein.

Tofacitinib wird wie Upadacitinib hauptsächlich von CYP3A4 und zu einem Teil von CYP2C19 metabolisiert. Die Kombination mit starken CYP3A4-Inhibitoren oder Induktoren sollte vermieden werden, um starke Anstiege oder Abfälle der Plasmaspiegel zu vermeiden. ■

*Dr. Katja Renner,  
Apothekerin*

# Wanted

## Januskinaseinhibitoren



### Wirkung

Hemmung der zytokinvermittelten Transkription von inflammatorischen Proteinen – dadurch antientzündliche Wirkung und immunmodulierend

### Hauptindikationen

Rheumatoide Arthritis, Psoriasis-Arthritis, Colitis ulcerosa

### Einnahme

Oral ein- bis zweimal täglich unabhängig von den Mahlzeiten

### Nebenwirkungen

Blutbildveränderungen, Kopfschmerzen, Schwindel, Husten, Infektionen der Atemwege, gastrointestinale Beschwerden, LDL-Spiegel-Anstieg

### Kontraindikationen

Schwere akute Infektionen, schwere Nieren- und Leberinsuffizienz, Schwangerschaft und Stillzeit – Konzeptionsschutz soll unter der Therapie erfolgen

### Wechselwirkungen

Besonders mit CYP3A4-Induktoren wie Rifampicin Abfall des Plasmaspiegels, mit CYP3A4-Inhibitoren wie Clarithromycin, Ketoconazol etc. Anstieg der Plasmaspiegel, Abschwächung der Wirkung von Impfstoffen