

# Vergleich der Therapie mit JAK-Inhibitoren bei der juvenilen idiopathischen Arthritis in der klinischen Praxis und in den Zulassungsstudien

## Autorinnen/Autoren

Gerd Horneff<sup>1,2</sup>, Daniel Windschall<sup>3</sup>, Kirsten Minden<sup>4,5</sup>, Jasmin Kümmerle-Deschner<sup>6</sup>, Frank Dressler<sup>7</sup>, Frank Weller-Heinemann<sup>8</sup>, Ivan Foeldvari<sup>9</sup>, Christiane Reiser<sup>6,10</sup>, Ariane Klein<sup>1,2</sup>

## Institute

- 1 Kinderrheumazentrum, Sankt Augustin, Zentrum für Allgemein Pädiatrie und Neonatologie, Asklepios Klinik Sankt Augustin
- 2 Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Universität Köln, Köln, Deutschland
- 3 St. Josef-Stift Sendenhorst, Medizinische Fakultät Universität Halle-Wittenberg
- 4 Charité – Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin and Humboldt-Universität zu Berlin, Klinik für Pädiatrie mit SP Pneumologie, Immunologie und Intensivmedizin, Berlin
- 5 Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin, PB Epidemiologie und Versorgungsforschung, Berlin
- 6 Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, autoinflammation reference center Tübingen, Universitätsklinikum Tübingen
- 7 Medizinische Hochschule Hannover
- 8 Klinikum Bremen-Mitte
- 9 Hamburger Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie
- 10 Landeskrankenhaus Bregenz, Abteilung für Kinderrheumatologie, Österreich

## Schlüsselwörter

Juvenile idiopathische Arthritis, JAK-Inhibition, Tofacitinib, Baricitinib

## Bibliografie

arthritis + rheuma 2024; 44: 190–198

DOI 10.1055/a-2297-1691

ISSN 0176-5167

© 2024. Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart, Germany

## ZUSAMMENFASSUNG

Die juvenile idiopathische Arthritis (JIA) ist die häufigste chronisch-entzündliche rheumatische Erkrankung des Kindes- und Jugendalters. Mit der Einführung von Biologika konnte eine erhebliche Verbesserung von Prognose, Outcome und allgemeiner Lebensqualität erreicht werden, wobei ein schlechtes Ansprechen auf aktuelle Therapieoptionen bei einem Teil der Patienten die Notwendigkeit von alternativen Therapien unterstreicht. Mit der Zulassung von Januskinase-Inhibitoren, einer neuen Klasse von targeted synthetic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs (DMARD), stehen Tofacitinib und Baricitinib aktuell als orale Therapiealternativen bei der JIA zur Verfügung. Erfahrungen aus Studien zur JIA sind begrenzt und können durch die Sammlung und Analyse von Daten aus der klinischen Praxis ergänzt werden. Auch diese sind bislang limitiert. Zur Auswertung stehen die ersten 65 Behandlungen mit Tofacitinib und 20 Patienten mit Baricitinib zur Verfügung. Trotz intensiver Vorbehandlung mit Biologika erreichten unter JAK-Inhibitoren bis zu 75 % der JIA-Patienten eine JADAS-definierte minimale Krankheitsaktivität und 50 % eine inaktive Erkrankung. 13 (20 %) Patienten der Tofacitinib-Kohorte und 1 (5 %) Patient der Baricitinib-Kohorte beendeten die Therapie aufgrund unzureichender Wirksamkeit. Die Verträglichkeit war gut, neue Sicherheitssignale konnten nicht beobachtet werden. Schwere oder opportunistische Infektionen oder thrombembolische Ereignisse wurden bislang nicht beobachtet. Nach den bisherigen limitierten Therapieerfahrungen stellen JAK-Inhibitoren eine bedeutsame Therapiealternative bei der JIA dar. Die Dokumentation wird fortgesetzt.

Die JIA ist die häufigste chronische rheumatologische Erkrankung im Kindes- und Jugendalter (Kinder und Jugendliche < 16 Jahre) mit einer geschätzten Inzidenz von 34–60/100 000 in Deutschland und einer Prävalenz von 133–168/100 000 [1]. Sie umfasst eine heterogene Gruppe von 7 Kategorien. Dazu zählen die Rheumafaktor(RF)-positive, die RF-negative Polyarthritiden und die persistierende und extended Oligoarthritiden, die systemische JIA, die juvenile Psoriasisarthritiden, die Enthesitis-assoziierte Arthritis und

die undifferenzierte Arthritis. Die polyartikuläre RF + JIA ist das Gegenstück zur RA des Erwachsenenalters. Auch eine Untergruppe der jPsA ähnelt den Psoriasisarthritiden des Erwachsenenalters.

Zwar hat sich die Prognose der JIA nach Einführung der Biologika über die letzten 2 Jahrzehnte erheblich gebessert. So wird auch mit den bisherigen Therapieoptionen (NSAR, csDMARD, bDMARD) eine Remission im Sinne einer inakti-

ven Erkrankung bei 70–95% der Erkrankten innerhalb der ersten Behandlungsjahre erreicht [2, 3]. Aber nicht alle Patienten verbleiben in inaktiver Erkrankung oder tolerieren langfristig die Therapie. Insofern werden weitere Therapieoptionen benötigt. Insbesondere die orale Applikation macht JAK-Inhibitoren zu einer wertvollen Alternative zu den parenteral zu applizierenden Biologika insbesondere bei Kindern. Erste Erfahrungen mit diesen Substanzen wurden im klinischen Alltag gewonnen.

Die Januskinasen (JAK), benannt nach dem doppelgesichtigen römischen Gott Janus, bilden eine Familie aus 4 Subtypen: JAK1, JAK2, JAK3 und TYK2 [1]. Diese zytoplasmatischen Tyrosinkinase aktivieren durch Phosphorylierung STAT (Signal Transducers and Activators of Transcription). Der JAK/STAT-Signalweg vermittelt die Wirkung vieler verschiedener Zytokine, darunter Interleukine (IL), Interferone (IFN), koloniestimulierende Faktoren, Wachstumsfaktoren und Hormone [4]. Bei der Behandlung mit Januskinase-Inhibitoren (JAKI) werden somit immer mehrere Aktivierungswege in der Entzündung blockiert im Gegensatz zur Anwendung von Biologika, die wie Adalimumab, Etanercept, Golimumab oder Infliximab als Tumornekrosefaktor- $\alpha$ -Inhibitoren, Anakinra oder Canakinumab als Interleukin-1-Inhibitoren oder Tocilizumab oder Sarilumab als Interleukin-6-Inhibitoren oder Secukinumab und viele andere gegen Interleukin 17 gerichtet sind. Damit eröffnet sich mit JAKI ein Weg zu einer breiten Beeinflussung der Entzündungsreaktion. In Konsequenz wurden JAK-Inhibitoren bei zahlreichen entzündlichen Erkrankungen in klinischen Studien erfolgreich geprüft, zu denen auch Studien zur JIA gehören.

Tofacitinib hemmt JAK1/JAK3 und teilweise JAK2 und damit die Signaltransduktion zahlreicher diesbezüglich interagierender Zytokine. Ergebnisse einer ersten Phase-I-Studie zu Tofacitinib an 26 Patienten mit JIA im Alter von 2 bis 17 Jahren wurden bereits 2017 berichtet und zeigten eine gute Verträglichkeit und keine wesentlichen sicherheitsrelevanten Aspekte [5]. Als Resultat der Studie zur Pharmakokinetik bei Kindern war die gewichtsadaptierte Dosis von ca. 0,3 mg/kg bei Kindern < 10 kg und 0,1 mg/kg bei Kindern > 30 kg äquivalent zur Dosierung bei Erwachsenen und geeignet, um die klinische Effektivität zu untersuchen. In einer multizentrischen placebokontrollierten Phase-3-Studie an 225 Kindern mit polyartikulärer JIA, Psoriasisarthritis oder Enthesitis-assoziiierter Arthritis im Alter von 2 bis 18 Jahren konnte die Wirksamkeit mit einer signifikanten Überlegenheit gegenüber Placebo gesichert werden [6].

Baricitinib ist ein oraler JAK1/2-selektiver Inhibitor, der zunächst bei erwachsenen Patienten mit rheumatoider Arthritis erfolgreich in mehreren klinischen Studien eingesetzt wurde [7]. In der JUVE-BASIS-Studie wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Baricitinib bei Kindern mit polyartikulärer JIA, erweiterter oligoartikulärer JIA,

Enthesitis-bedingter Arthritis oder juveniler Psoriasisarthritis nach Versagen von mindestens einem konventionellen synthetischen oder biologischen DMARD erfolgreich untersucht [8].

Beide JAK-Inhibitoren, Tofacitinib und Baricitinib, sind zur Behandlung der JIA zugelassen, sodass erste Erfahrungen in der klinischen Praxis zusammengetragen werden können.

## Methoden

In einem Register werden Erfahrungen zur Behandlung der JIA seit 2000 dokumentiert. Es ist in früheren Berichten ausführlich beschrieben worden [9–11]. Das Register wurde von der örtlichen Ethikkommission genehmigt. Es ist im Europäischen Netzwerk der Zentren für Pharmakoepidemiologie und Pharmakovigilanz (ENCEPP; <http://www.encepp.eu/encepp/viewResource.htm?id=20591>) registriert. Für jeden eingeschlossenen Patienten, der mit einer für JIA zugelassenen Therapie begann, wurde eine schriftliche Einwilligung eingeholt. Nur pseudonymisierte Daten wurden erfasst. Patienten mit JIA, die entweder Tofacitinib oder Baricitinib erhielten, wurden für diese Analyse ausgewählt. Die Patienten wurden zu Beginn der Beobachtung und bei der Nachuntersuchung nach 3 und 6 Monaten sowie danach alle 6 Monate untersucht. Die Verträglichkeit wurde auf Basis der unerwünschten Ereignisse erhoben, bei jeder Visite erfragt und für den gesamten Zeitraum dokumentiert.

## Wirksamkeit

Es wurden die pädiatrischen ACR-30/50/70/90-Kriterien (Ped-ACR-Kriterien) für ein Ansprechen [12] herangezogen sowie die Kriterien für eine inaktive Erkrankung, darunter: (i) niedrigster Wert der ärztlichen Beurteilung der globalen Krankheitsaktivität auf einer VAS von 0–10 (Wert = 0); (ii) BSG bis zu 20 mm/h; (iii) CRP bis zu 6 mg/l; (iv) Morgensteifigkeit von bis zu 15 Minuten Dauer und (v) das Fehlen von systemischen Manifestationen.

Der „Juvenile Arthritis Disease Activity Score“ (JADAS-10) [13] und „Childhood Health Assessment Questionnaire Disability Index“ (CHAQ-DI) [14] wurden bestimmt. Als Definitionen der Targets wurden die für die polyartikuläre JIA genutzt: „Inaktive Erkrankung“ definiert mit einem JADAS10  $\leq$  2,7, „Minimale Krankheitsaktivität“ mit einem JADAS10 von 2,8–6, „Moderate Krankheitsaktivität“ mit einem JADAS10 von 6,1–17. Ein JADAS > 17 definiert eine „Hohe Krankheitsaktivität“ [15].

## Unerwünschte Ereignisse

Nach ICH E6 Abschnitt 1.2 [16] ist ein unerwünschtes Ereignis (UAE) jedes unerwünschte medizinische Ereignis bei einer Person, das vorübergehend mit einem verabreichten Arzneimittel in Verbindung gebracht wird, auch ohne Kausalität oder Zusammenhang mit dem Arzneimittel,

ein schwerwiegendes UAE ist ein unerwünschtes medizinisches Ereignis oder eine Beeinträchtigung, die bei einer beliebigen Dosis entweder zum Tod führt, lebensbedrohlich ist, einen Krankenhausaufenthalt oder eine Verlängerung eines bestehenden Krankenhausaufenthalts erfordert, einen medizinischen oder chirurgischen Eingriff erfordert, um einen schwerwiegenden Ausgang zu verhindern, zu einer anhaltenden oder erheblichen Behinderung/Invalidität führt oder eine angeborene Anomalie oder einen Geburtsfehler darstellt.

UAE-Raten wurden pro Patient berechnet. AE und schwerwiegende UE (SAE) wurden dem jeweiligen JAK-Inhibitor zugeordnet, wenn der Patient diesen zum Zeitpunkt des Auftretens der AE oder während der letzten 90 Tage erhalten hatte.

### Abbruchgründe

Die Gründe für das Therapieende wurden als „Unwirksamkeit“, „Unverträglichkeit“ (AE), „Remission“ und „sonstige Gründe“ eingestuft. Es konnte mehr als ein Grund angegeben werden.

### Statistische Auswertung

Aufgrund des beobachtenden Charakters der Untersuchung wurde auf eine vergleichende Statistik verzichtet.

## Ergebnisse

### Patientencharakteristika

Patienten in der Tofacitinib-Kohorte und der Baricitinib-Kohorte des Registers wiesen mit im Median 8,2 und 6,1 Jahren eine deutlich längere Krankheitsdauer auf als die Patienten in der Tofacitinib- und der Baricitinib-Zulassungsstudie. Das Alter bei Therapiestart war dagegen vergleichbar. In den Registerkohorten waren Kinder im Alter von bis zu 6 Jahren nicht vertreten, Kinder im Alter von unter 12 Jahren waren in der Tofacitinib-Kohorte in vergleichbarer Rate vertreten wie im Studienkollektiv, nicht aber in der Baricitinib-Kohorte des Registers. Den größten Anteil nahmen jeweils in allen Kohorten die Jugendlichen im Alter von > 12 Jahren ein (► **Tab. 1**).

In der Tofacitinib-Kohorte und der Baricitinib-Kohorte des Registers überwogen Patienten mit einer Polyarthritits (JIA Kategorien Rheumafaktor-positive Polyarthritits, Rheumafaktor-negative Polyarthritits und extended Oligoarthritits) mit 81,5 bzw. 80%, wie auch in den Studienkollektiven mit 81,8 bzw. 73%. Auch der Anteil der Patienten mit einer juvenilen Psoriasisarthritits war vergleichbar, während der Anteil an Patienten mit Enthesitis-assoziiertes Arthritits unterschiedlich ausfiel. Nur in der Tofacitinib-Kohorte des Registers waren Patienten mit einer systemischen JIA.

### Vorthherapie

Patienten in der Tofacitinib-Kohorte des Registers hatten bereits zahlreiche Vorthapien erhalten, insbesondere

mit Biologika. 61 (94%) waren mit Methotrexat behandelt worden und ebenso 61 (94%) hatten zuvor eine Therapie mit mindestens einem Biologikum erhalten. Dabei wurden bei 11 Patienten 1, bei jeweils 17 Patienten 2 bzw. 3, bei 12 Patienten 4 und bei jeweils 2 Patienten 5 bzw. 6 verschiedene Biologika eingesetzt. Am häufigsten wurde zuvor eine Therapie mit Etanercept (n = 39), Adalimumab (n = 39), Tocilizumab (n = 36), Golimumab (n = 29), Abatacept (n = 10), Secukinumab (n = 5) und Anakinra, Canakinumab oder Infliximab (jeweils n = 2) eingesetzt.

Patienten in der Baricitinib-Kohorte des Registers waren ebenso intensiv vorbehandelt worden. 15 (75%) hatten Methotrexat und 14 (70%) hatten zuvor eine Therapie mit mindestens 1 Biologikum erhalten. Dabei wurde bei 5 Patienten mit 1, bei 4 Patienten mit 2, bei 2 Patienten mit 3 und bei jeweils 1 Patient mit 4, 5 bzw. 6 verschiedenen Biologika vorbehandelt. Dabei wurden Etanercept (n = 11), Adalimumab (n = 6), Tocilizumab (n = 7), Golimumab (n = 4), Abatacept (n = 2), und Ustekinumab oder Infliximab (jeweils n = 1) eingesetzt.

Dagegen erhielten in der Tofacitinib-Studie vergleichbar viele Patienten zuvor eine Therapie mit Methotrexat (92%) aber nur 38% eine Biologika-Therapie und in der Baricitinib-Studie erhielten 116 (53%) zuvor eine Biologika-Therapie, während der Anteil der Patienten mit vorausgehender Methotrexat-Therapie nicht genannt wird. Die Anzahl der vorhergegangenen Biologika-Therapien der Studienkohorte steht nicht zur Verfügung.

Patienten der beiden Registerkohorten waren also vor JAKi-Therapie wesentlich intensiver als die Patienten in den Zulassungsstudien vorbehandelt worden.

### Begleittherapie

Patienten in der Tofacitinib-Kohorte und der Baricitinib-Kohorte des Registers erhielten zu 13,8 bzw. 15% eine begleitende Therapie mit Kortikosteroiden und zu 21,5 bzw. 20% mit Methotrexat. Sehr wenige erhielten alternative DMARD. In der Tofacitinib- und Baricitinib-Studie wurde bei 65 bzw. 58% der Patienten zusätzlich Methotrexat eingesetzt. Eine begleitende Methotrexat-Therapie erfolgte in den beiden Registerkohorten somit sehr viel seltener als in den beiden klinischen Studien.

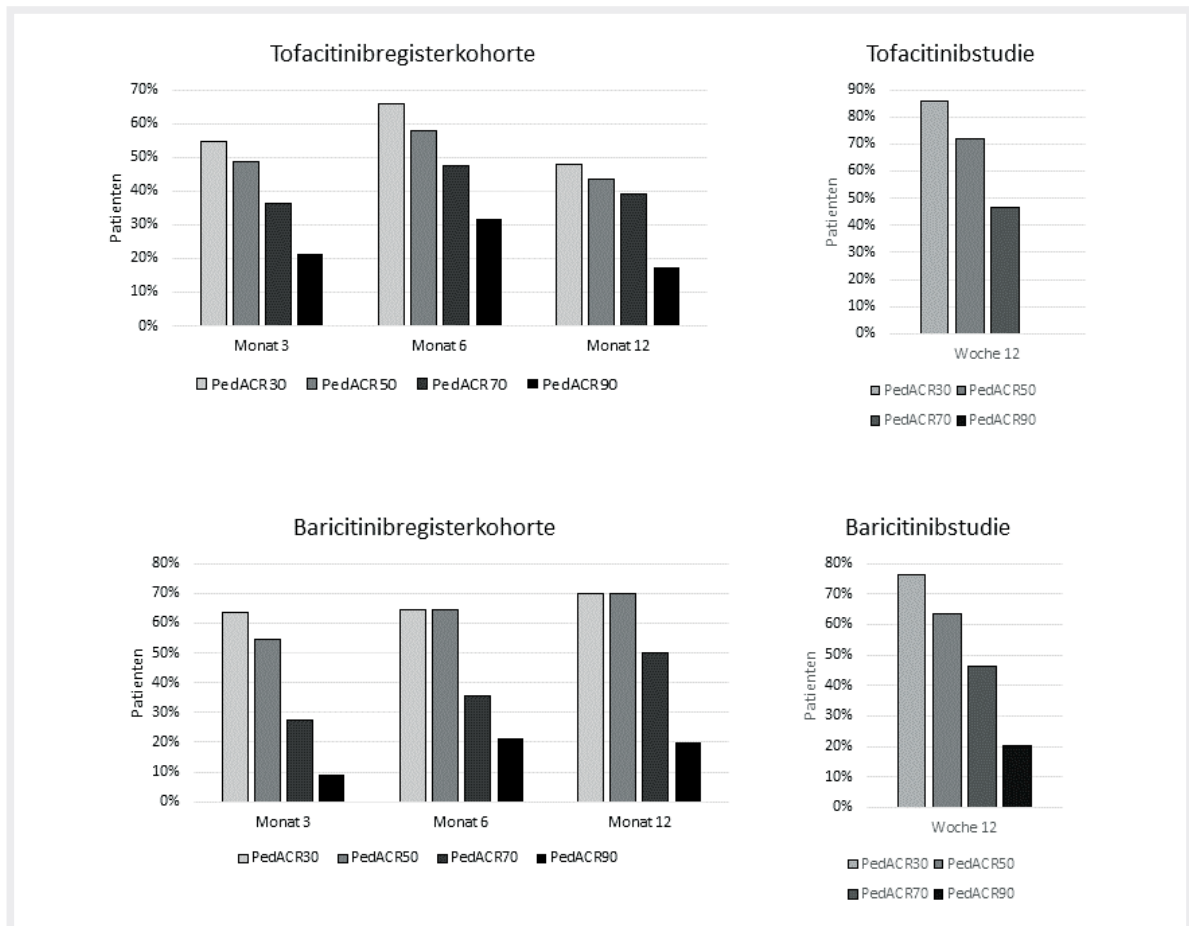
### Krankheitsaktivität

In den beiden Registerkohorten war die Krankheitsaktivität zu Therapiebeginn, bestimmt an der Anzahl der aktiven Gelenke und dem Arzturteil zur globalen Krankheitsaktivität, geringer als in den beiden Studien. In der Tofacitinib-Kohorte des Registers war auch die Patienten-/Eltern-Einschätzung zur globalen Beeinträchtigung geringer als in der Baricitinib-Kohorte des Registers oder in den beiden Studien. Ebenso war die Einschränkung der Funktion, gemessen mit dem CHAQ-DI in den beiden Registerkohorten geringer als in den beiden Studienkollektiven. Die

► **Tab. 1** Patientencharakteristika.

	BiKeR-Register		Studien	
	Tofacitinib-Kohorte	Baricitinib-Kohorte	Tofacitinib	Baricitinib
Patientenzahl	N = 65	N = 20	N = 225	N = 220
Geschlecht; weiblich (%)	54 (83,1%)	17 (85%)	169 (75%)	152 (69%)
Alter bei Erkrankungsbeginn; Median (IQR)	3,5 (1,6–10,2)	9,6 (3,1–12,9)	8,0 (4,0–12,3)	10,0 (6,0–13,0)
Krankheitsdauer; Median (IQR)	8,2 (5,2–11,9)	6,1 (4,22–10,7)	2,5 (1,0–5,6)	2,7 (1,0–6,0)
Alter bei Therapiestart; Median (IQR)	14,6 (11,3–16,0)	16,7 (14,9–17,6)	13,0 (9,0–15,0)	14,0 (12,0–16,0)
Alter; Jahre (%)				
• 2–5	• 0	• 0	• 22 (10%)	• 6 (3%)
• 6–8	• 7 (10,1%)	• 0		• 9 (4%)
• 6–12	• 13 (20%)	• 1 (5%)	• 64 (28%)	
• 9–11	• 10 (15,4%)	• 1 (5%)		• 30 (14%)
• 12–17	• 48 (73,8%)	• 19 (95%)	• 139 (62%)	• 175 (80%)
ANA-Positivität, n (%)	39 (60%)	11 (64,7%)		
HLA-B27-Positivität, n (%)	5 (10%)	7 (36,8%)		
JIA-Kategorie				
• polyartikuläre JIA	• 39 (60%)*	• 11 (55%)**	• 184 <sup>§</sup> (81,8%)	• 144 (66%)
• extended Oligoarthritis	• 14; 21,5%	• 5 (25%)		• 16 (7%)
• pers. Oligoarthritis	• 2; 3,1%	• 0	• 0	• 0
• Enthesitis-ass. JIA	• 5; 7,7%	• 3 (15%)	• 21 (9,3%)	• 50 (23%)
• Psoriasisarthritis	• 3; 4,6%	• 1 (5%)	• 20 (8,9%)	• 10 (5%)
• systemische JIA	• 2; 3,1%	• 0	• 0	• 0
Vortherapie				
• Methotrexat	• 61 (94%)	• 15 (75%)	• 206 (92%)	• n. v.
• Biologika	• 61 (94%)	• 14 (70%)	• 85 (38%)	• 116 (53%)
Anzahl Biologika				
• 1	• 11 (16,9%)	• 5 (25%)		
• 2	• 17 (26,2%)	• 4 (20%)		
• 3	• 17 (26,2%)	• 2 (10%)		
• 4	• 12 (18,5%)	• 1 (5%)		
• 5	• 2 (3,1%)	• 1 (5%)		
• 6	• 2 (3,1%)	• 1 (5%)		
Begleittherapie				
• syst. Kortikosteroide	• 9 (13,8%)	• 3 (15%)	• 73 (32%)	• n. v.
• Methotrexat	• 10 (21,5%)	• 4 (20%)	• 147 (65%)	• 127 (58%)
• andere DMARD <sup>§</sup>	• 2%	• 3 (15%)	• n. v.	• n. v.
Anzahl aktiver Gelenke				
• Median (IQR)	• 2 (1–5)	• 5 (0,8–8,0)	• 10,0 (6,0–15,0)	
• Mittelwert ± SD	• 4,6 ± 7,2	• 6,4 ± 7,1		• 12,8 ± 11,1
• Arzt Globalurteil zur Krankheitsaktivität; VAS 0–10; Median (IQR)	• 3,6 (2,1–5,1)	• 4,5 (1,4–5,3)	• 6,0 (4,5–7,5)	
• Mittelwert ± SD	• 3,6 ± 2,2	• 4,0 ± 2,9		• 6,5 ± 2,0
• Patient Globalurteil zum allg. Wohlbefinden; VAS 0–10; Median (IQR)	• 3,10 (0,6–5,6)	• 4,4 (2,9–5,7)	• 5,0 (3,0–7,0)	
• Mittelwert ± SD	• 3,4 ± 2,8	• 4,7 ± 2,6		• 5,4 ± 2,5
• CHAQ-DI (0–3) Median (IQR)	• 0,4 (0–0,9)	• 0,5 (0,1–1,0)	• 0,9 (0,3–1,5)	
• Mittelwert ± SD	• 0,6 ± 0,7	• 0,8 ± 0,9		• 1,2 ± 0,7
• BSG mm/h; Median (IQR)	• 9 (5,5–18)	• 21 (11–25)	• 17,0 (10,0–32,09)	
• Mittelwert ± SD	• 14,1 ± 13,1	• 24,8 ± 20,8		• 27,3 ± 24,6
• CRP mg/l; Median (IQR)	• 1,0 (0,6–4,0)	• 2,6 (0,6–7,6)	• 0,3 (0,1–1,0)	
• Mittelwert ± SD	• 5,0 ± 10,4	• 7,4 ± 10,4		• n. v.
• JADAS10 Median (IQR)	• 10,3 (5,1–14,9)	• 10,3 (5,1–14,9)		
• Mittelwert ± SD	• 10,7 ± 6,4	• 14,4 ± 9,4		
• JADAS27 Median (IQR)			• 20,1 (16,2–26,6)	• 21,7 ± 8,8

<sup>§</sup> Polyartikulärer Verlauf, <sup>§</sup> Sulfasalazin, OH-Chloroquin, Leflunomid, \* 6 (9,2%) RF-positive Polyarthritis; \*\* 3 (15%) RF-positive Polyarthritis; n. v.: nicht verfügbar



► **Abb. 1** Ansprechen nach den pädiatrischen ACR(pedACR)30-, 50-, 70- und 90-Kriterien in den beiden Registerkohorten (links oben und links unten) sowie in den beiden Studienkollektiven (rechts oben und rechts unten) nach [6, 8, 22].

mediane Blutsenkungsgeschwindigkeit war in der Tofacitinib-Kohorte des Registers auch geringer als in den anderen 3 Kohorten. Der mediane CRP-Spiegel war in der Tofacitinib-Kohorte geringer als in der Baricitinib-Kohorte, aber noch geringer in der Tofacitinib-Studie, während dieser für die Baricitinib-Studie nicht verfügbar ist.

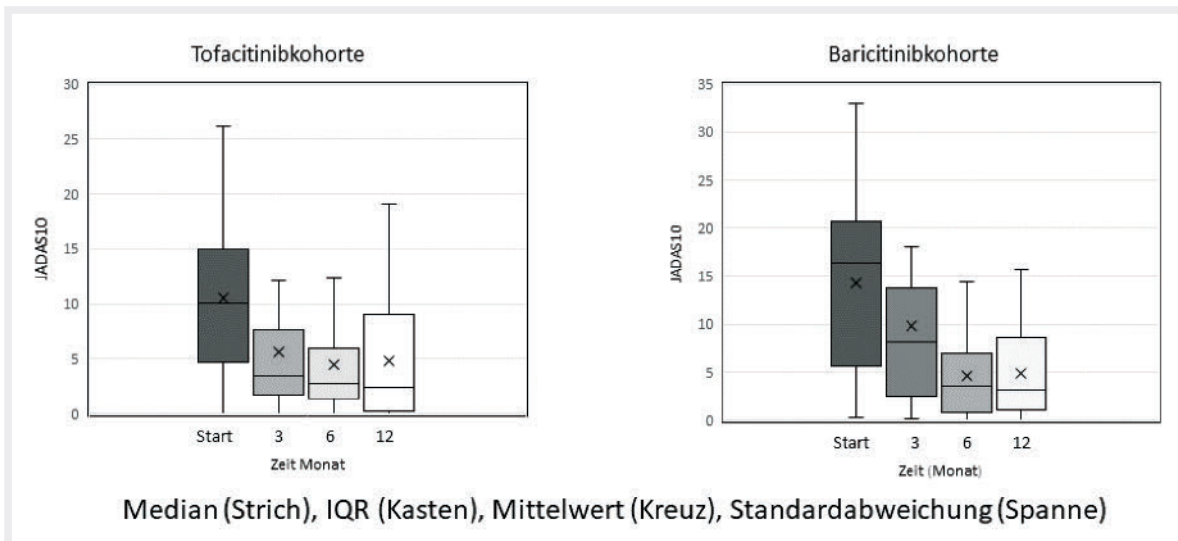
Die globale Krankheitsaktivität wurde in den beiden Studienkohorten mit dem JADAS27 und in den Registerkohorten mit dem JADAS10 bestimmt und ist somit nur eingeschränkt vergleichbar.

### Untersuchungen zur Effektivität

Der Einfluss der Therapie auf die Krankheitsaktivität wurde in den Registerkohorten mit den PedACR-Kriterien und dem JADAS10 untersucht. Nach 3, 6 und 12 Monaten zeigte sich bei den Patienten der Tofacitinib-Kohorte des Registers eine zumindest minimale Verbesserung, bestimmt durch Erreichen der PedACR30-Kriterien, bei 54,4, 65,8 und 47,8%. Ein sehr robustes Ansprechen, bestimmt durch Erreichen der PedACR90-Kriterien, wurde nach 3, 6 und 12 Monaten bei 21,2, 31,6 und 17,4% unter Tofacitinib erreicht. In der Baricitinib-Kohorte zeigte sich nach 3, 6 und 12 Monaten ein Ansprechen nach den PedACR30-Kriteri-

en bei 62,3, 64,5 und 70% und nach den PedACR90-Kriterien bei 9,1, 21,4 und 20% (► **Abb. 1**).

Der JADAS10 ist ein Maß zur quantitativen Einschätzung der Krankheitsaktivität. In der Tofacitinib-Kohorte zeigte sich ein Rückgang des JADAS10 von  $10,7 \pm 6,4$  auf  $5,8 \pm 5,6$  nach 3 Monaten, auf  $4,6 \pm 4,7$  nach 6 Monaten und auf  $4,9 \pm 5,5$  nach 12 Monaten. Ein JADAS10 von maximal 6 Punkten definiert bei der polyartikulären JIA eine minimale Krankheitsaktivität. Diese wurde nach 3, 6 und 12 Monaten von 61,1, 75 und 62,5% erreicht. Ein JADAS10 von maximal 2,7 Punkten definiert bei der polyartikulären JIA eine inaktive Erkrankung. Diese wurde nach 3, 6 und 12 Monaten von 33,3, 45 und 54,2% erreicht. In der Baricitinib-Kohorte zeigte sich ein Rückgang des JADAS10 von  $14,3 \pm 9,5$  auf  $9,9 \pm 8,6$  nach 3 Monaten, auf  $4,5 \pm 4,4$  nach 6 Monaten und auf  $4,9 \pm 5,7$  nach 12 Monaten. Eine minimale Krankheitsaktivität wurde nach 3, 6 und 12 Monaten von 33,3, 73,3 und 70% erreicht. Eine inaktive Erkrankung wurde nach 3, 6 und 12 Monaten von 25, 46,7 und 50% erreicht (► **Abb. 2**).



► **Abb. 2** Verlauf des JADAS10 in den beiden Registerkohorten von Therapiebeginn bis zu Monat 12. Dargestellt sind Median, Interquartilsrange, Mittelwert und Standardabweichung.

## Verträglichkeit

In der Tofacitinib-Kohorte wurden 53 unerwünschte Ereignisse bei 36 (55%) Patienten berichtet. Kein Ereignis erfüllte die Kriterien für ein Serious Adverse Event. 14 Infektionen wurden bei 12 Patienten gemeldet, 6-mal eine SARS-CoV-2-Infektion, 4-mal eine andere Infektion der oberen Luftwege, je 1-mal eine Angina tonsillaris, ein Scharlach, ein Panaritium und Varizellen. Eine unzureichende Arzneimittelwirkung wurde 23-mal als Ereignis von besonderem Interesse bei 20 Patienten gemeldet. Bei 2 Kindern trat ein Uveitis-Rezidiv auf.

In der Baricitinib-Kohorte wurden 27 unerwünschte Ereignisse bei 14 (70%) Patienten berichtet. Ein Ereignis, die Exazerbation eines vorbestehenden atopischen Ekzems, erfüllte die Kriterien für ein Serious Adverse Event. 10 Infektionen wurden bei 7 Patienten gemeldet, 4-mal eine SARS-CoV-2-Infektion, 2-mal eine andere Infektion der oberen Luftwege, je 1-mal eine Pneumonie, Follikulitis und ein Panaritium. Eine unzureichende Arzneimittelwirkung wurde 3-mal als Ereignis von besonderem Interesse bei 4 Patienten gemeldet. Keine Infektion war schwerwiegend oder erfüllte die Kriterien für eine opportunistische Infektion. Ein kardiovaskuläres Ereignis inklusive Venenthrombose wurde nicht beobachtet, ebenso kein Malignom. Kein Patient verstarb (► **Tab. 2**).

## Therapieabbrüche

18 Patienten (28%) beendeten die Therapie mit Tofacitinib, bei 13/18 (72%) wurde eine unzureichende Wirksamkeit und bei 6/18 (33%) eine unzureichende Verträglichkeit als Therapieabbruchgrund angegeben. 5 Patienten (25%) beendeten die Therapie mit Baricitinib, bei 1 (20%) wurde eine unzureichende Wirksamkeit und bei 5 (80%) erfolgte ein Therapieende auf Wunsch des Patienten/der Eltern.

## Diskussion

Erklärtes Ziel der Therapie nach nationalen Leitlinien und internationalen Empfehlungen für die JIA ist die Remission der Erkrankung [17, 18]. Nach den Empfehlungen der Gesellschaft für Kinder und Jugendrheumatologie sollen Kinder nach Protokollen behandelt werden, die ein Treat-to-Target-Konzept einschließen [19]. Unter Einsatz der seinerzeit, 2019, zugelassenen Therapie mit Methotrexat und Biologika gelang ein Erreichen des Therapieziels der inaktiven Erkrankung binnen 12 Monaten bei ca. 50% der Kinder mit einer Polyarthritits [20].

Seit 2021 sind Januskinase-Inhibitoren zur Therapie der juvenilen idiopathischen Arthritis zugelassen. Die Erfahrungen in der klinischen Routine sind noch begrenzt. Im Vergleich zu Patientenkollektiven in den Zulassungsstudien zeigt sich, dass die zunächst in Deutschland behandelten JIA-Patienten eine längere Krankheitsdauer aufweisen und eine deutlich ausgeprägtere Arzneimittelvergangenheit [6, 8]. Bis auf wenige Ausnahmen erfolgte die Therapie mit JAK-Inhibitoren bei Patienten, bei denen zuvor eine erfolglose Therapie mit Biologika durchgeführt wurde. Oftmals wurden mehrere, bis zu 6 verschiedene, Biologika eingesetzt, auch solche, die bei der JIA ohne Zulassung sind. Es ist davon auszugehen, dass es sich bei den bisher mit JAK-Inhibitoren behandelten JIA-Patienten vorzugsweise um therapierefraktäre Patienten handelte. Im Vergleich zu den Patientenkollektiven der Zulassungsstudien war eine Kombinationstherapie mit Methotrexat oder eine Begleittherapie mit Kortikosteroiden in den Registerkohorten deutlich seltener.

Aufgrund der intensiven Vorbehandlung war die Krankheitsaktivität, gemessen an der Anzahl der aktiven Gelenke, der ärztlichen Globaleinschätzung oder mit dem JADAS

► Tab. 2 Arzneimittelsicherheit.

	BiKeR-Register		Studien*	
	Tofacitinib-Kohorte	Baricitinib-Kohorte	Tofacitinib	Baricitinib
Pat. mit mind 1 AE	36 (55%)	14 (70%)	153 (68%)	126 (57%)
Pat. mit mind 1 SAE	0	1 (5%)	7 (3%)	6 (3%)
Todesfall	0	0	0	0
AE bedingter Therapieabbruch	18 (27,7%)	0	26 (13%)	2 (1%)
Pat mit mind. 1 Infektion	12 (18,4%)	8 (40%)		55 (25%)
Pat mit mind. 1 ernsthafter Infektion	0	0	3 (1%)	0
Herpes simplex	0	0		1 (<1%)
Herpes zoster	0	0	2 (1%)	1 (<1%)
Thrombose	0	0	0	1 (<1%)#

\*Open-label lead in Phase

#während Doppelblindphase im Verumarm

bei Therapiebeginn geringer als in den Studienkohorten. Die Kohorten sind insofern aufgrund zahlreicher Unterschiede in der Vorbehandlung, der begleitenden medikamentösen Therapie und der Krankheitsaktivität nicht leicht vergleichbar. Unter Berücksichtigung der eingeschränkten Vergleichbarkeit zeigte sich aber eine durchaus hohe Ansprechrates nach den PedACR-Kriterien, insbesondere wenn das Ausmaß der Vorbehandlung mit Biologika der JIA-Patienten berücksichtigt wird.

Immerhin erreichen bis zu 75% der JIA-Patienten eine minimale Krankheitsaktivität und 50% eine inaktive Erkrankung, aber 13 (20%) Patienten der Tofacitinib-Kohorte und 1 (5%) Patient der Baricitinib-Kohorte beendeten die Therapie aufgrund unzureichender Wirksamkeit.

Eine Unverträglichkeit ist dagegen nur selten ein Abbruchgrund. Wie zu erwarten waren Infektionen die häufigsten gemeldeten unerwünschten Ereignisse und hier aufgrund der pandemischen Lage eine SARS-CoV-2-Infektion (COVID-19). Bakterielle Infektionen waren selten, traten in Einzelfällen auf. Zwar wurde eine unkomplizierte Varizellen-Infektion, aber kein Herpes zoster gemeldet. Keine Infektion erfüllt demnach die Kriterien für eine opportunistische Infektion. Ein thromboembolisches Ereignis wurde nicht beobachtet. Für die Beobachtung von Malignomen sind die Fallzahlen und die Beobachtungszeit noch zu gering.

Zur Einschätzung der Sicherheit von JAK-Inhibitoren liegen für Kinder und Jugendliche bisher keine Langzeitdaten vor. Nach Untersuchungen an Erwachsenen sind Infektionen und auch schwerwiegende Infektionen einschließlich opportunistischer Infektionen unter Therapie mit JAK-Inhibitoren beobachtet worden. Die Häufigkeit erscheint insbesondere bei älteren Patienten (> 65 Jahre) und mit

einer höheren Dosierung von Tofacitinib (10 mg 2 × tgl.) erhöht [21]. Möglicherweise bedingt durch die Beeinträchtigung der Interferon- $\alpha$ -Signaltransduktion sind virale Infektionen, z. B. eine VZV-Reaktivierung wie beim H. zoster, zu beachten [22]. Das Risiko der Reaktivierung einer Tuberkulose scheint vergleichbar mit TNF-Inhibitoren zu sein. Während es bisher keinen Anhalt für ein erhöhtes Risiko von schwerwiegenden unerwünschten kardiovaskulären Ereignissen gibt, wurden venöse Thromboembolien bei Patienten mit Risikofaktoren unter Therapie mit unterschiedlichen JAK-Inhibitoren beobachtet. Im Februar 2019 veröffentlichten die Behörden daher eine Sicherheitswarnung [23].

Laborauffälligkeiten waren in der Mehrzahl der Fälle ohne klinische Konsequenz, sollten aber regelmäßig unter der Therapie mit JAK-Inhibitoren kontrolliert werden. Hierzu gehören Erhöhung der Transaminasen, der Kreatinkinase und des Cholesterins. Zytopenien sind in der Regel therapieassoziierte Phänomene, die sich durch die Hemmung der Signaltransduktion von Wachstumsfaktorrezeptoren für Blutzellen erklären lässt.

Es ist geplant, Erfahrungen mit dem Einsatz von JAK-Inhibitoren in der klinischen Praxis mit dem BiKeR-Register über weitere Jahre zu sammeln und mit Therapieerfahrungen bei Exposition mit Biologika auch mit kompetitiv rekrutierten JIA-Patienten zu vergleichen. Hierzu ist eine breite Kooperation mit Behandlungszentren in Deutschland vorgesehen, zu der hiermit herzlichst eingeladen wird.

## Interessenkonflikt

---

Das Register erhielt oder erhält finanzielle Förderungen von AbbVie, Novartis, Pfizer, Roche, MSD. Es erfolgte keine Beeinflussung.

## Danksagung

---

Gedankt wird allen Patienten und Familien und den Kooperationspartnern in den teilnehmenden Einrichtungen.

## Autorinnen/Autoren

---



**Gerd Horneff**



**Daniel Windschall**



**Kirsten Minden**



**Jasmin Kümmerle-Deschner**



**Frank Dressler**



**Frank Weller-Heinemann**

**Ivan Foeldvari**



**Christiane Reiser**



**Ariane Klein**

## Korrespondenzadresse

---

**Prof. Dr. Gerd Horneff**

Direktor  
Zentrum für Allgemein Pädiatrie und Neonatologie  
Asklepios Klinik Sankt Augustin  
53757 Sankt Augustin  
Deutschland  
g.horneff@asklepios.com

## Literatur

---

- [1] Horneff G, Borchert J, Heinrich R et al. Incidence, prevalence, and comorbidities of juvenile idiopathic arthritis in Germany: a retrospective observational cohort health claims database study. *Pediatr Rheumatol Online J* 2022; 20(1):100. doi:10.1186/s12969-022-00755-x. PMID: 36384690; PMCID: PMC9670409
- [2] Guzman J, Oen K, Tucker LB et al. The outcomes of juvenile idiopathic arthritis in children managed with contemporary treatments: results from the ReACCh-Out cohort. *Ann Rheum Dis* 2015; 74(10): 1854–1860
- [3] Hissink Muller P, Brinkman DMC, Schonenberg-Meine-D et al. Treat to target (drug-free) inactive disease in DMARD-naive juvenile idiopathic arthritis: 24-month clinical outcomes of a three-armed randomised trial. *Ann Rheum Dis* 2019; 78(1): 51–59
- [4] Horneff G. Innovationen in der Behandlung der juvenilen idiopathischen Arthritis. *Pädiatrie Up2date* 2022; 17(04): 337–353. doi:10.1055/a-1210-4138
- [5] Ruperto N, Brunner HI, Zuber Z et al. Pharmacokinetic and safety profile of tofacitinib in children with polyarticular course juvenile idiopathic arthritis: results of a phase 1, open-label, multicenter study. *Pediatr Rheumatol Online J* 2017; 15(1): 86
- [6] Ruperto N, Brunner HI, Synoverska O et al.; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) and Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG). Tofacitinib in juvenile idiopathic arthritis: a double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase 3 randomised trial. *Lancet* 2021; 398(10315): 1984–1996. doi:10.1016/S0140-6736(21)01255-1. Epub 2021 Nov 9. PMID: 34767764



- [7] Al-Salama ZT, Scott LJ. Baricitinib: A Review in Rheumatoid Arthritis. *Drugs* 2018; 78(7): 761–772. doi:10.1007/s40265-018-0908-4. PMID: 29687421.
- [8] Ramanan AV, Quartier P, Okamoto N et al; JUVE-BASIS investigators; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation. Baricitinib in juvenile idiopathic arthritis: an international, phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal, efficacy, and safety trial. *Lancet* 2023; 402(10401): 555–570. doi:10.1016/S0140-6736(23)00921-2. Epub 2023 Jul 6. Erratum in: *Lancet* 2023; 402(10401): 528. PMID: 37423231
- [9] Horneff G, Schmeling H, Biedermann T et al. The German etanercept registry for treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 1638–1644. <https://doi.org/10.1136/ard.2003.014886>
- [10] Horneff G, Schulz AC, Klotsche J et al. Experience with etanercept, tocilizumab and interleukin-1 inhibitors in systemic onset juvenile idiopathic arthritis patients from the BIKER registry. *Arthritis Res Ther* 2017; 19: 256. <https://doi.org/10.1186/s13075-017-1462-2>
- [11] Horneff G, Klein A, Klotsche J et al. Comparison of treatment response, remission rate and drug adherence in polyarticular juvenile idiopathic arthritis patients treated with etanercept, adalimumab or tocilizumab. *Arthritis Res Ther* 2016; 18: 272. <https://doi.org/10.1186/s13075-016-1170-3>
- [12] Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A et al. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 2000; 342(11): 763–769. doi:10.1056/NEJM200003163421103. PMID: 10717011
- [13] Consolaro A, Bracciolini G, Ruperto N et al. Paediatric rheumatology international trials organization. Remission, minimal disease activity, and acceptable symptom state in juvenile idiopathic arthritis: defining criteria based on the juvenile arthritis disease activity score. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 2366–2374
- [14] Singh G, Athreya BH, Fries JF, Goldsmith DP. Measurement of health status in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1994; 37(12): 1761–1769. doi:10.1002/art.1780371209. PMID: 7986222
- [15] Trincianti C, Van Dijkhuizen EHP, Alongi A et al; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation. Definition and Validation of the American College of Rheumatology 2021 Juvenile Arthritis Disease Activity Score Cutoffs for Disease Activity States in Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2021; 73(11): 1966–1975. doi:10.1002/art.41879. Epub 2021 Sep 28. PMID: 34582120; PMCID: PMC8597164
- [16] ICH Harmonized Guideline. Integrated addendum to ICH E6(R1): Guideline for Good Clinical Practice E6 (R2). Im Internet: <http://www.ich.org>; Stand: 30.03.2024
- [17] Oommen PT, Strauss T, Baltruschat K et al. Update of evidence- and consensus-based guidelines for the treatment of juvenile idiopathic arthritis (JIA) by the German Society of Pediatric and Juvenile Rheumatic Diseases (GKJR): New perspectives on interdisciplinary care. *Clin Immunol* 2022; 245: 109143. doi:10.1016/j.clim.2022.109143. PMID: 36191738
- [18] Ravelli A, Consolaro A, Horneff G et al. Treating juvenile idiopathic arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2018; 77(6): 819–828. doi:10.1136/annrheumdis-2018-213030. Epub 2018 Apr 11. PMID: 29643108
- [19] Horneff G, Klein A, Ganser G et al. Protocols on classification, monitoring and therapy in children's rheumatology (PRO-KIND): results of the working group Polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J* 2017; 15(1): 78. doi:10.1186/s12969-017-0206-9. PMID: 29116003; PMCID: PMC5678777.
- [20] Klein A, Minden K, Hospach A et al. Treat-to-target study for improved outcome in polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2020; 79(7): 969–974. doi:10.1136/annrheumdis-2019-216843. Epub 2020 Apr 16. PMID: 32299797
- [21] Winthrop KL, Citera G, Gold D et al. Age-based (<65 vs ≥ 65 years) incidence of infections and serious infections with tofacitinib versus biological DMARDs in rheumatoid arthritis clinical trials and the US Corrona RA registry. *Ann Rheum Dis* 2021; 80(1): 134–136
- [22] Kerschbaumer A, Smolen JS, Nash P et al. Points to consider for the treatment of immune-mediated inflammatory diseases with Janus kinase inhibitors: a systematic literature research. *RMD Open* 2020; 6(3): e001374. doi:10.1136/rmdopen-2020-001374
- [23] XELJANZ® (Tofacitinib): Erhöhtes Risiko für schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse und maligne Erkrankungen bei Anwendung von Tofacitinib im Vergleich zu TNF-alpha-Inhibitoren. Im Internet: [https://www.akdae.de/fileadmin/user\\_upload/akdae/Arzneimittelsicherheit/RHB/Archiv/2021/20210706.pdf](https://www.akdae.de/fileadmin/user_upload/akdae/Arzneimittelsicherheit/RHB/Archiv/2021/20210706.pdf); Stand: 30.03.2024