



Vitiligo: JAK, de nieuwe aanpak

N.F. Van Buchem-Post¹, A. Wolkerstorfer², M.W. Bekkenk³

De behandeling van vitiligo bestaat, tot op heden, grotendeels uit niet-geregistreerde topische medicijnen en fotherapie. Ondanks hun effectiviteit, bestaat er de behoefte voor nieuwe effectievere medicijnen. De afgelopen jaren hebben verschillende farmaceutische bedrijven JAK-remmers ontwikkeld in de behandeling van (auto-)immuun gemedieerde huidaandoeningen. Dit heeft geleid tot het eerste geregistreerde topische medicijn voor repigmentatie in vitiligo. In dit artikel bespreken we de resultaten van deze studie, net als de resultaten van fase 2 studies met systemische JAK-remmers. Zijn JAK-remmers de veel belovende nieuwe aanpak in de behandeling van vitiligo?

Non-segmentele vitiligo (NSV) is een auto-immuunaandoening die gekarakteriseerd wordt door depigmentaties op de huid, ten gevolge van progressief verlies van melanocyten. NSV komt bij ongeveer 0,5 tot 2% van de bevolking voor en kan bij patiënten een grote impact hebben op hun kwaliteit van leven. [1,2] NSV is de meest voorkomende vorm van vitiligo. Ongeveer 8 van de 10 vitiligo patiënten heeft non-segmentale vitiligo, waarbij de depigmentaties symmetrisch over het gelaat en lichaam zijn verspreid. [3]

De huidige behandeling bestaat uit topische immunosuppressiva en fotherapie met als doel progressie van gedepigmenteerde huidlaesies te remmen en repigmentatie te stimuleren. In de pathogenese van vitiligo speelt onder andere interferon-gamma gereguleerde activatie van de JAK-STAT pathway een belangrijke rol. [4] Daarnaast kunnen JAK-remmers de auto-immuun-gemedieerde apoptose van melanocyten remmen. [4] Dit maakt dat JAK-remmers op dit moment in meerdere studies worden onderzocht als nieuw geneesmiddel in de behandeling van vitiligo.

RUXOLITINIB

Ruxolitinib 1,5% crème werd in een fase 2 en een tweetal fase 3 studies onderzocht op veiligheid en effectiviteit (tabel I). [5] In totaal werden in de fase 3 studies 674 NSV patiënten van 12 jaar of ouder met een totale Vitiligo Area Score Index (T-VASI) van maximaal 10% geïncludeerd. Patiënten werden at random ingedeeld in twee groepen: ruxolitinib 1,5% crème 2dd of vehikel-crème 2dd gedurende 24 weken, daarna kregen alle deelnemers ruxolitinib 1,5% crème t/m week 52. Het primaire doel was een reductie van minimaal 75% vanaf studiestart van de Vitiligo Area Score Index van het gelaat (F-VASI75). Na 24 weken had 29,8% van de deelnemers in de ruxolitinibcrème-groep een F-VASI75 bereikt, tegenover 7,4% in de vehikel-groep. Na 52 weken was dit 52,6% (ruxolitinib) tegenover 11,4% (vehikel). Daarnaast werd gezien dat in de groep zonder goede respons (<F-VASI25 of <T-VASI25) na twee jaar alsnog in 54,9%

een F-VASI75 werd bereikt en in 50% een T-VASI50. De meest genoemde bijwerkingen waren puistjes en jeuk op de plekken waar de zalf werd aangebracht. Recent werd ruxolitinib 1,5% crème door de FDA en EMA goedgekeurd als eerste geregistreerd medicijn voor repigmentatie in vitiligo. Op dit moment is de crème in Nederland nog niet leverbaar.

RITLECITINIB

De effectiviteit en veiligheid van ritlecitinib per os werd in een fase 2b studie onderzocht. [6] 364 patiënten met actieve (≥1 actieve laesie) NSV, 18-65 jaar en een body surface area (BSA) van 4%-50% werden in vijf groepen gerandomiseerd. Twee groepen ontvingen een ritlecitinib oplaaddosis van 100mg of 200mg gedurende 4 weken en daarna een onderhoudsdosering van 50mg 1dd gedurende 20 weken. 3 groepen ontvingen geen oplaaddosis, zij kregen gedurende 24 weken 10mg, 30mg, of 50mg 1dd. F-VASI75 in week 24 werd bereikt in 12,1% (200/50mg), 8,5% (100/50mg), 7,7% (50mg), 2,7% (30mg), 2,3% (10mg) en 0% (placebo).

BARICITINIB

Een fase 2 studie met baricitinib 4mg en narrow-band ultraviolet B (NB-UVB) combinatietherapie versus placebo en NB-UVB is afgelopen jaar afgerond (tabel I). [7] 49 NSV patiënten tussen de 18 en 75 jaar, met een BSA >5% werden geïncludeerd. Baricitinib 4mg/dag of placebo werd gedurende drie maanden gegeven, daarna werd zes maanden baricitinib 4mg/dag of placebo in combinatie met NB-UVB 2x per week gegeven. Na 36 weken werd een gemiddeld 65% F-VASI en 45% T-VASI verbetering ten opzichte van baseline gezien in de baricitinibgroep, vergeleken met -4% F-VASI en 9% T-VASI in de placebogroep.

POVORCITINIB

De effectiviteit en veiligheid van de JAK1-remmer povorcitinib werd in een fase 2b studie onderzocht met 171 NSV deelnemers (tabel I). [8] Deelnemers werden ingedeeld in 4 studie-armen:

¹ Aios dermatologie, Amsterdam UMC

² Dermatoloog, Amsterdam UMC

Tabel I. Overzicht van lopende/afgeronde studies met JAK-remmers bij vitiligo

Studie opzet	JAK type	Studie naam	Fase	N
Ruxolitinib 1.5% crème 2dd vs. vehikel-crème 2dd	JAK*1 en JAK2	NCT04052425 & NCT04057573	3	674 patiënten
Ritlecitinib 200/50 mg, 100/50 mg, 30 mg, of 10 mg 1dd vs. placebo	JAK3/TEC**	NCT03715829	2b	364 patiënten
Baricitinib 4mg 1dd + NB-UVB vs. placebo 1dd + NB-UVB	JAK1 en JAK2	NCT04822584	2	49 patiënten
Povorcitinib 15 mg, 45 mg, 75 mg 1dd vs. placebo 1dd	JAK1	NCT04818346	2b à 3	171 patiënten
Upadacitinib 11 mg en 22 mg 1dd vs. placebo 1dd	JAK1 or JAK1/3	NCT04927975	2b à 3 (10-2023)	184 patiënten

*Janus kinase **tyrosine kinase expressed in hepatocellular carcinoma

povorcitinib 15mg, 45mg, of 75mg en placebo 1dd gedurende 24 weken. Daarna bleven de deelnemers met 45mg op dezelfde dosis en werden alle andere studiegroepen ingedeeld in 75mg 1dd gedurende 28 weken. Na 52 weken werd een T-VASI verbetering ten opzichte van baseline gezien van 40,7% (15 naar 75mg), 42,7% (45mg), en 41,3% (75mg) vergeleken met 18,1% in de placebo-naar-75mg groep. Een F-VASI75 werd na 52 weken gezien bij 45,5-58,6% van de deelnemers. Tijdens de studie werden geen serious adverse events (SAE's) gerelateerd aan de behandeling geobserveerd. Povorcitinib zal in een fase 3 studie verder worden onderzocht.

UPADACITINIB

De effectiviteit en veiligheid van upadacitinib werd onderzocht in een 52 weken durende fase 2 studie met 184 NSV patiënten van ≥18 tot 66 jaar (tabel I). [9] Dubbelblind, at random werden vier groepen behandeld: upadacitinib 1dd 6mg, 11mg, 22mg of placebo gedurende 24 weken. Daarna werd de studie gecontinueerd gedurende 28 weken, waarbij de placebo deelnemers blind heringedeeld werden naar 11mg of 22mg. Na 24 weken werd een F-VASI75 bereikt bij 8,2% (6mg), 19,1% (11mg), 14,0% (22mg) en 2,2% (placebo) van de deelnemers (p=0.1, p=0.002 en p=0.03). Daarnaast werd een T-VASI50 bereikt bij 6,1% (6mg), 6,4% (11mg), 11,6% (22mg) en 2,2% (placebo) van de deelnemers (p=0.34, p=0.36, p=0.03). Na 52 weken werd een F-VASI75 gezien bij 28,6% (6mg), 51,1% (11mg) en 25,6% (22mg) van de deelnemers. Daarnaast werd na 52 weken een T-VASI50 gezien bij 24,5% (6mg), 31,9% (11mg) en 27,9% (22mg) van de deelnemers. Er zijn geen andere contra-indicaties gevonden naast de reeds bekende (actieve tuberculose, serieuze infectie, leverdysfunctie en zwangerschap). In een fase 3 studie zal upadacitinib verder worden onderzocht.

CONCLUSIE

Uit fase 2 en fase 3 studies blijken meerdere JAK-remmers effectief en veilig in de behandeling van vitiligo. Vergelijkende studies met bestaande behandelingen ontbreken tot nu toe.

Het bewerkstelligen van repigmentatie in de behandeling van vitiligo kost daarnaast veel tijd. We verwachten dat een behandeling met JAK-remmers gecombineerd met fototherapie tot betere en snellere resultaten zal leiden; hiervoor is aanvullend onderzoek vereist.

LEERPUNTEN

- Ruxolitinib 1,5% crème 2dd werd afgelopen jaar als eerste medicijn geregistreerd voor repigmentatie in vitiligo.
- Ritlecitinib bleek in een fase 2b studie effectief en goed getolereerd in de behandeling bij actieve NSV-patiënten.
- Baricitinib 4mg 1dd gedurende 3 maanden gecombineerd met NB-UVB 2x/week gedurende 6 maanden is effectiever dan placebo gecombineerd met NB-UVB in een fase 2 studie.
- In een fase 2 studie met povorcitinib 45mg en 75mg 1dd werd na 52 weken een F-VASI75 gezien bij 45,5-58,6% van de deelnemers.
- Bij upadacitinib in een fase 2 studie werd na 52 weken een F-VASI75 gezien in 28,6% (6mg), 51,1% (11mg) en 25,6% (22mg) van de deelnemers.
- Upadacitinib en povorcitinib zullen verder worden onderzocht in fase 3 studies.

TREFWOORDEN

Vitiligo - JAK-remmer – ruxolitinib – ritlecitinib – baricitinib – povorcitinib - upadacitinib

BELANGENVERSTRENGELING

Geen.

LITERATUUR

1. Zhang Y, Cai Y, Shi M, et al. The prevalence of vitiligo: A meta-analysis. *PLoS One*. 2016;11(9):163806.
2. Rodrigues M, Ezzedine K, Hamzavi I, et al. Vitiligo Working Group. Current and emerging treatments for vitiligo. *J Am Acad Dermatol*. 2017 Jul;77(1):17-29.
3. Bergqvist C, Ezzedine K. Vitiligo: a review. *Dermatology*. 2020;236(6):571-592.
4. Qi F, Liu F, Gao L. Janus Kinase Inhibitors in the treatment of vitiligo: a review. *Front Immunol*. 2021 Nov 18;12:790125.
5. Rosmarin D, Passeron T, Pandya AG, et al; TRuE-V Study Group. Two phase 3, randomized, controlled trials of ruxolitinib cream for vitiligo. *N Engl J Med*. 2022 Oct 20;387(16):1445-1455.
6. Ezzedine K, Peeva E, Yamaguchi Y, et al. Efficacy and safety of oral ritilecitinib for the treatment of active nonsegmental vitiligo: A randomized phase 2b clinical trial. *J Am Acad Dermatol*. 2023 Feb;88(2):395-403.
7. Seneshchal J, Guyon M, Merhi R, et al. Efficacy and safety of the combination of Baricitinib and NB-UVB for the treatment of active vitiligo: results from randomized, double-blind, phase 2 proof of concept study. BARVIT study: NCT04822584, EADV Congress 2023, 11-14 October, Berlin, Germany.
8. Ezzedine K. Efficacy and safety of povorcitinib for extensive vitiligo: 52-week results from a double-blinded, placebo-controlled, dose-ranging phase 2b study. D1T01.1A, EADV Congress 2023, 11-14 October, Berlin, Germany.
9. Passeron T. Efficacy and safety of upadacitinib in a phase 2 randomized, double-blind, dose-ranging study of adults with extensive non-segmental vitiligo. FC02.8, EADV Congress 2023, 11-14 October, Berlin, Germany.

CORRESPONDENTIEADRES

Nicoline van Buchem-Post

E-mail: n.f.post@amsterdamumc.nl