



Linnéuniversitetet

Kalmar Växjö

Fakulteten för hälso- och livsvetenskap

Examensarbete

**Effekten och säkerheten av topikala och
systemiska JAK-hämmare vid behandling av
vitiligo**



Namn: Sama Al Hano Faro
Handledare: Prof. Rikard Unelius
Examinator: Docent Björn C.G. Karlsson
Termin: VT26
Ämne: Farmaci
Nivå: Grundnivå
Kurskod: 2FA03E

Effekten och säkerheten av topikala och systemiska JAK-hämmare vid behandling av vitiligo

Sama Al Hano Faro

Examensarbete i Farmaci 15hp
Filosofie Kandidatexamen
Farmaceutprogrammet 180hp
Linnéuniversitetet, Kalmar

Handledare: Prof. Rikard Unelius

Institutionen för kemi och biomedicin,
Linnéuniversitetet, SE- 391 82 Kalmar

Examinator: Docent Björn C.G. Karlsson

Institutionen för kemi och biomedicin,
Linnéuniversitetet, SE- 391 82 Kalmar

Sammanfattning

Introduktion: Vitiligo är en kronisk autoimmun sjukdom som orsakas av ett överaktivt immunförsvar, vilket resulterar i vita fläckar på huden på grund av förlust av melaninpigment. Denna sjukdom drabbar 0,5–1 % av världens befolkning och kan drabba vem som helst, oavsett genetisk påverkan. Även om den inte smittar och är smärtfri kan den påverka en persons självkänsla och sociala liv, eftersom vitiligo-fläckarna ofta är synliga. Mekanismen bakom denna sjukdom är beroende av inflammatoriska signaler såsom JAK-STAT-signalering och interferon-gamma (IFN- γ). Traditionella behandlingar som calcineurin-hämmare och kortikosteroider har ofta begränsade effekt, vilket motiverar behovet av nya terapier. JAK-hämmare har nyligen fått uppmärksamhet för behandling av vitiligo eftersom de hämmar JAK-STAT-signalering, vilket minskar inflammation och möjliggör repigmentering. Följaktligen har ett flertal studier genomförts för att utvärdera deras effekt och säkerhet vid vitiligo. **Syftet:** Syftet med denna litteraturstudie är att jämföra effekt och biverkningsmönster hos olika JAK-inhibitorer vid topikal respektive systemisk behandling av icke-segmentell (generaliserad) vitiligo med fokus på graden av repigmentering samt förekomsten av behandlingsrelaterade biverkningar. **Metod:** En sökning efter studier i PubMed genomfördes. Sökordet JAK-hämmare användes, och ett filter valdes för studier publicerade mellan 2020 och 2026. Även ett RCT-studiefilter användes. Urvalsprocessen ledde fram till fem vetenskapliga artiklar som behandlade effekt och säkerhet av topikala och systemiska JAK-hämmare vid vitiligo. **Resultat:** De inkluderade studierna visade att JAK-hämmare har förmågan att återställa pigmentering hos patienter med vitiligo. Topikal ruxolitinib hade en särskilt uttalad effekt på ansiktets vitiligo, medan topikal tofacitinib också visade en signifikant effekt på pigmentering jämfört med takrolimus. Systemiska JAK-hämmare som povorcitinib, ritlecitinib och tofacitinib uppvisade också signifikanta effekter på repigmentering vid vitiligo i ansiktet och på kroppen. När det gäller säkerhet hade topikala behandlingar milda biverkningar såsom klåda, rodnad och akne på applikationsstället, medan systemiska behandlingar gav biverkningar såsom huvudvärk, luftvägsinfektioner, trötthet samt förhöjda nivåer av MBD och kreatinfosfat, med mera. **Slutsats:** Sammanfattningsvis är JAK-hämmare lovande behandlingar för framtiden vad gäller repigmentering, särskilt vid icke-segmentell vitiligo. När det gäller säkerhet anses topikala JAK-hämmare vara säkrare och är lämpliga för lokaliserad vitiligo, särskilt i ansiktet. Vid generaliserad eller utbredd vitiligo kan systemiska hämmare vara mer lämpliga, men hänsyn måste tas till biverkningarna och inte enbart till behandlingseffekten.

Nyckelord

Vitiligo, JAK-hämmare, re-pigmentering, Ruxolitinib, Povorcitinib, Ritlecitinib och Tofacitinib.

ABSTRACT

Introduction: Vitiligo is a chronic autoimmune disease caused by an overactive immune system, resulting in white patches on the skin due to the loss of melanin pigment. This disease affects 0.5–1% of the world's population and can affect anyone, regardless of genetic predisposition. Although it is not contagious and painless, it can affect a person's self-esteem and social life, as the vitiligo patches are often visible. The mechanism behind this disease is dependent on inflammatory signals such as JAK-STAT signaling and interferon-gamma (IFN- γ). Traditional treatments such as calcineurin inhibitors and corticosteroids are usually of limited efficacy, which makes the need for new therapies. JAK inhibitors have recently gained attention for the treatment of vitiligo because they inhibit JAK-STAT signaling, which reduces inflammation and allows repigmentation. Consequently, several studies have been conducted to evaluate their efficacy and safety in vitiligo.

Purpose: The purpose of this literature review is to compare the efficacy and side effect patterns of different JAK inhibitors in topical and systemic treatment of non-segmental (generalized) vitiligo with a focus on the degree of repigmentation and the occurrence of treatment-related side effects.

Method: A search for studies in PubMed was conducted. The search term JAK inhibitors was used, and a filter was selected for studies published between 2020 and 2026. An RCT study filter was also used. The selection process led to five scientific articles that addressed the efficacy and safety of topical and systemic JAK inhibitors in vitiligo.

Results: The included studies showed that JAK inhibitors have the ability to restore pigmentation in patients with vitiligo. Topical ruxolitinib had a particularly pronounced effect on facial vitiligo, while topical tofacitinib also showed a significant effect on pigmentation compared to tacrolimus. Systemic JAK inhibitors such as povorcitinib, ritlecitinib and tofacitinib also showed significant effects on repigmentation in vitiligo of the face and body. In terms of safety, topical treatments had mild side effects such as itching, redness and acne at the application site, while systemic treatments produced side effects such as headache, respiratory tract infections, fatigue and elevated levels of MBD and creatine phosphate, etc.

Conclusion: In conclusion, JAK inhibitors are promising treatments for the future in terms of repigmentation, especially in non-segmental vitiligo. In terms of safety, topical JAK inhibitors are considered safer and are suitable for localized vitiligo, especially on the face. In generalized or widespread vitiligo, systemic inhibitors may be more suitable, but consideration must be given to the side effects and not only to the treatment effect.

FÖRKORTNINGAR

ATP = adenosintrifosfat

BSA = kroppsytta (Body Surface Area)

CD8+ T-celler = CD8-positiva T-lymfocyter

CD8+ TRM = CD8-positiva vävnadsresiderande minnes-T-celler

CXCL9 = kemokin (C-X-C-motiv) ligand 9

CXCL10 = kemokin (C-X-C-motiv) ligand 10

CXCL11 = kemokin (C-X-C-motiv) ligand 11

CXCR3 = kemokinreceptor (C-X-C-motiv) 3

DCT = dopakromtautomerer

DNA = deoxiribonukleinsyra

F-BSA = ansiktets kroppsytta (Facial Body Surface Area)

F-VASI = ansiktets vitiligo areapoängindex (Facial Vitiligo Area Scoring Index)

F-PhGVA = läkarens globala bedömning av vitiligo i ansiktet (Facial Physician Global Vitiligo Assessment)

IFN- γ = interferon-gamma

IL-2 = interleukin-2

IL-5 = interleukin-5

IL-15 = interleukin-15

JAK = januskinas

JAK1 = januskinas 1

JAK2 = januskinas 2

JAK3 = januskinas 3

JAK-STAT = JAK-STAT-signalvägen (januskinas – signaltransducerare och transkriptionsaktivator)

MHC-I = huvudhistokompatibilitetskomplex klass I (Major Histocompatibility Complex klass 1)

NB-UVB = smalbandigt ultraviolet B-ljus

OMP = oral mini-pulsterapi

PaGIC-V = patientens globala intryck av förbättring vid vitiligo

RCT = randomiserad kontrollerad studie

STAT = signaltransducerare och transkriptionsaktivator

T-BSA = total kroppsytta

TEAE = behandlingsrelaterad biverkning (Treatment Emergent Adverse Event)

T-VASI = totalt vitiligo-areapoängindex (Total Vitiligo Area Scoring Index)

TRP-1 = tyrosinasrelaterat protein 1

TYK2 = tyrosinkinasa 2

VES = vitiligos utbredningspoäng (Vitiligo Extent Score)

VNS = vitiligo synlighets-skala (Vitiligo Noticeability Scale)

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

INTRODUKTION	- 1 -
SYFTE	- 8 -
MATERIAL OCH METOD	- 9 -
RESULTAT	- 10 -
Studie 1: <i>Ruxolitinib cream for treatment of vitiligo: a randomised, controlled, phase 2 trial (25)</i>	- 11 -
Studie 2: <i>Efficacy and safety of oral ritlecitinib for the treatment of active nonsegmental vitiligo: A randomized phase 2b clinical trial (26)</i>	- 14 -
Studie 3: <i>Efficacy and safety of the oral Janus kinase 1 inhibitor povorcitinib in patients with extensive vitiligo in a phase 2, randomized, double-blinded, dose-ranging, placebo-controlled study (27)</i>	- 16 -
Studie 4: <i>Comparative efficacy of topical tofacitinib versus topical tacrolimus in the treatment of localized vitiligo: a randomized investigator-blinded intraindividual trial (28)</i>	- 21 -
Studie 5: <i>Oral tofacitinib in comparison with dexamethasone oral mini-pulse therapy for the treatment of active nonsegmental vitiligo: A randomized controlled trial (29)</i>	- 23 -
DISKUSSION	- 26 -
TACK	- 31 -
REFERENSER	- 32 -
BILAGOR	- 35 -
<i>Bilaga 1</i>	- 35 -

INTRODUKTION

1. Vad är vitiligo

1.1 Definition av vitiligo

Vitiligo är en kronisk autoimmun sjukdom som drabbar huden och orsakar förlust av pigment (melanin) i vissa områden av kroppen. Detta pigment produceras av melanocyter som finns i hudens epidermislager, och deras funktion är att producera melanin, vilket ger huden dess enhetliga färg. Denna hudsjukdom är icke-smittsam, och det drabbade området är inte smärtsamt, men den kännetecknas av uppkomsten av vita fläckar. Den påverkar också hårfärgen i det drabbade området, och vitt hår kan också synas i samma område (1).

1.2 Prevalens och åldersfördelning

Vitiligo är en vanlig och utbredd sjukdom över hela världen, med en global prevalens på cirka 0,5–1 %, vilket innebär att ungefär en av 100 personer har vitiligo. Flera faktorer kan bidra till dess utveckling, inklusive geografiska, genetiska och miljömässiga faktorer. Den kan drabba alla etniska grupper och hudtyper, inklusive mörka, ljusa och andra hudtoner. Sjukdomen är dock mer märkbar hos individer med mörkare hud, eftersom de vita fläckarna är mer framträdande, vilket leder till betydande psykisk stress och ett större behov av behandling och återhämtning. Även om genetik spelar en betydande roll i sjukdomens utveckling har de flesta drabbade individer ingen genetisk predisposition. Olika miljöfaktorer och interaktioner med immunsystemet kan dock utlösa utvecklingen av vitiligo (2).

Vitiligo är en sjukdom som kan uppstå i alla åldrar, men den börjar oftast mycket tidigt, i barndomen eller tonåren. De flesta patienter utvecklar den före tjugo års ålder. Denna sjukdom är förvärvad, vilket betyder att det inte är ett medfött tillstånd som förekommer från födseln. Miljöfaktorer kan påverka dess utveckling. Därför är det viktigt att skilja mellan förvärvad vitiligo och andra pigmenteringsrubbingar som förekommer från födseln. Vitiligo kan också drabba vuxna och äldre, men det är mindre vanligt i denna åldersgrupp (2).

1.3 Symtom av vitiligo

Symtom på sjukdomen inkluderar förlust av pigmentering och uppkomsten av vita, icke-fjällande plack med väldefinierade gränser. Dessa drabbade områden saknar melaninpigment. Det kan uppstå runt munnen och ögonen, på händer och fötter, i underlivet och var som helst på kroppen, eftersom det inte är begränsat till specifika platser. Mekanisk stress kan utlösa uppkomsten av nya fläckar, och det kan börja först i

solexponerade områden. Solbränna förvärrar också tillståndet, och allvarlig psykisk stress spelar en betydande roll i dess utveckling och spridning i hela kroppen (3).

1.4 Diagnos av vitiligo

För att diagnostisera denna sjukdom används oftast klinisk undersökning, särskilt när fläckarna är tydligt synliga och belägna på specifika områden såsom runt munnen, ögonen och fingrarna. Men när fläckarna inte är tydligt synliga utförs en hudbiopsi för bekräftelse. Biopsin avslöjar vanligtvis en fullständig avsaknad av melaninceller. En lampa som använder ultraviolett ljus (Woods lampa), används också för diagnos. Denna lampa avger UV-A ljus (~365 nm), och när man lyser på vitiligo-fläckar med den så blir fläckarna fluorescerande, och den används vanligtvis för att bestämma sjukdomens omfattning och därigenom lämplig behandling. Ibland är dessa fläckar förknippade med andra sjukdomar såsom *pityriasis alba* eller *tinea versicolor*, och det är förstås viktigt att skilja mellan dessa tillstånd för att ge rätt behandling (3).

1.5 Typer av vitiligo

Det finns många typer av vitiligo, men den vanligaste är icke-segmentell vitiligo (generaliserad), som kännetecknas av att nya ventralt symmetriska fläckar ständigt uppstår. Om en fläck till exempel dyker upp på vänster sida av ryggen kommer den att speglas på höger sida. Denna typ av vitiligo är starkt förknippad med autoimmuna sjukdomar, varigenom dess behandlingar är specifikt utformade. En annan typ är segmentell vitiligo (lokal), som kännetecknas av ett initialt uppträdande av sjukdomen följt av en lång period av stabilitet. Ett utmärkande drag för denna typ är att den bara finns på ena sidan av kroppen och är asymmetrisk på motsatt sida. En annan typ är ansiktsvitiligo, där sjukdomen specifikt sitter i ansiktet. Det finns också akrofacial vitiligo, som uppträder antingen runt ögonen eller runt munnen, denna typ anses svårbehandlad eftersom den är lokaliserad i känsliga områden som är benägna för friktion eller uppträder perifert i händerna, fingrar och fötter. Det finns också en blandad typ, som kombinerar flera typer. Den inkluderar även universell vitiligo, där personen förlorar all hudpigmentering. Det är viktigt att vara medveten om ett fenomen som kallas Koebnerfenomenet, vilket innebär att nya vita fläckar uppträder på områden där trauman eller friktion uppstår, såsom runt munnen och ögonen och indikerar att sjukdomen är aktiv (4).

1.6 Vitiligo effektmått

Kroppsyta (BSA) avser andelen hud som påverkas av pigmentförlust hos en vitiligo-patient. Den mäts med hjälp av handflatan; till exempel representerar fem handflator ungefär 5 % av kroppsytan. Vitiligo Area Assessment Index (VASI) används för att mäta omfattningen och graden av pigmentförlust. Det finns två typer: F-VASI, som

mäter ansiktsvitiligo, och T-VASI, som mäter hela kroppens vitiligo. VASI används för att jämföra kliniska studier, övervaka behandlingseffektivitet och bestämma sjukdomens svårighetsgrad hos vitiligopatienter. VES (vitiligo extent score) är en annan indikator som avgör omfattningen av vitiligo, och dess fördel är att den är snabbare än VASI eftersom den bygger på en uppskattning av kroppens drabbade område mer än beräkning av pigmentförlust i varje område (5). När det gäller VNS är det en Vitiligo Noticeability Scale som mäter synligheten av vitiligo ur patientens perspektiv, poängen varierar från 1 till 5, där 1 betyder att de har blivit mer synliga, 2 betyder att fläcken är densamma, 3 betyder att fläckarna är mindre synliga och något mindre synliga än tidigare, 4 betyder mycket mindre synliga, och en poäng på 5 betyder att fläckarna inte längre är synliga. Denna skala används för att bedöma patientens upplevelse av behandlingen (6).

1.7 Psykologisk påverkan

En person med vitiligo kan drabbas av många psykologiska och sociala problem på grund av samhälleliga uppfattningar. Studier visar att psykologiska problem bland vitiligopatienter är vanligare i Asien och arabiska länder jämfört med Europa och Amerika, vilket kan hänföras till kulturella skillnader i dessa samhällen. Bland de psykologiska tillstånd som kan drabba vitiligopatienter finns depression (vilket är mycket vanligt), svår ångest, humörstörningar, social fobi, en tendens att isolera sig från andra, svårigheter att anpassa sig till verkligheten, känslor av hopplöshet och sömnproblem på grund av överdriven oro över tillståndet (7). Skamkänslor över vita fläckar, särskilt i ansiktet, är mycket vanliga och kan orsaka personliga problem relaterade till att vara avvikande eller onormal kan medföra emotionell instabilitet. Det kan leda till självmordstankar och tendenser att försöka begå självmord. Detta kan göra en person mer nervös och aggressiv mot andra på grund av sjukdomens långa varaktighet, som varar livet ut om den inte behandlas, och eftersom det är en sjukdom som kan förvärras med tiden och inte är stabil i alla fall. För att undvika samhällets blickar och på grund av svårigheten att hitta ett botemedel mot den tillgriper vissa patienter därför social isolering eller täcker sina kroppar med kläder som täcker det drabbade området. Utöver psykologisk stress från individen själv kan närståendes reaktioner och beteende vara en belastning för vissa patienter (7).

2. Patofysiologi av vitiligo

Melanocyter i huden ansvarar för att producera melanin, vilket färgar huden och ger dess pigmentering och skyddar den mot ultraviolett strålning. Dessa celler syntetiserar melanin och lagrar det i organeller som kallas melanosomer. De förser sedan varje keratinocyt med pigmentet, vilket producerar en enhetlig hudton i hela kroppen (3). Melanocyter härstammar från embryonala celler, Dessa celler finns i epidermis basala lager och även i hårfolliklar. När de når dessa områden differentierar de sig och blir mogna melanocyter. Melanin syntetiseras från aminosyran tyrosin med hjälp av enzymet tyrosinas och andra proteiner såsom TRP-1 och DCT. Två typer av melaninpigment produceras: eumelanin

och feomelanin. Detta pigment lagras i melanosomerna och transporteras sedan till de omgivande keratinocyterna (8).

CD8⁺ T-celler anses spela en fundamental roll och är direkt kopplade till svårighetsgraden och utvecklingen av vitiligo. Oxidativ stress leder till cellskador, vilket gör att dessa celler frigör farosignaler som kallas DAMP (Damage-Associated Molecular Patterns), alltså är skadeassocierade molekyllära mönster. DAMP binder till Dendritiska cellreceptorer, vilket leder till mognad av Dendritiska celler och MHC klass I-receptorer. Den Dendritiska cellen tar sedan upp melanocyte-antigen och presenterar det via MHC klass I-receptorer till CD8⁺ T-celler. Dessa celler aktiveras sedan, blir cytotoxiska, som därefter migrerar till och attackerar melanocyter, vilket leder till pigmentförlust (9).

Vitiligo kallas ibland en "hudminnessjukdom" på grund av T-minnescellerna, särskilt CD8⁺TRM, som är vävnads-resident minnes-T-celler. Dessa celler finns i epidermis basala lager, när de återaktiveras för melanocytsantigener frisätter de IFN- γ och andra cytotoxiska mediatorer såsom CXCL9 och CXCL10. Dessa rekryterar cirkulerande T-celler från blodet till det området av huden, och deras aktivering leder till nya attacker på pigmentceller i det området. Detta förklarar sjukdomens återkomst på olika platser på kroppen, dvs. förlust av pigmentering i många områden av huden (10).

När CD8⁺ T-celler attackerar pigmentceller produceras en viktig cytokin, IFN- γ som är utgångspunkten och den huvudsakliga drivkraften bakom mekanismen för denna sjukdom, IFN- γ aktiverar destruktion av melanocyter och stimulerar keratinocyterna att producera kemokinerna CXCL9 och CXCL10. Dessa rekryterar i sin tur fler CD8⁺ T-celler genom att binda till CXCR3 som finns på T-celler, vilket resulterar i mer efterföljande inflammation och pigmentförlust, dvs. en positiv återkopplingslinga skapas, vilket resulterar i mer efterföljande inflammation och pigmentförlust. Keratinocyterna utsöndrar också IL-15, vilket har en roll i att upprätthålla sjukdomen, eftersom det är viktigt för minnes-T-celler och stimulerar sjukdomsåterfall (11).

När ett serumprov från en vitiligopatients mäts påträffas en hög nivå av CXCL9 och CXCL10, särskilt hos patienter med aktiv vitiligo, där nivån är högre än hos dem med stabil vitiligo (12). Cytokinernas roll i denna sjukdom bör också nämnas, IL-2 och IL-15 främjar T-cellsproliferation och aktivering. Dessa cytokiner och kemokiner bidrar till sjukdomsåterfall och utveckling av nya vita fläckar på huden på grund av pigmentförlust (11).

3. Behandlingsalternativ

Kortikosteroider är en av behandlingarna för vitiligo, särskilt aktiv vitiligo. Det finns två typer av kortikosteroider: topikala, som appliceras på huden, och systemiska, som tas oralt. Målet med behandlingen är att bromsa sjukdomsprogressionen och försöka återställa hudpigmenteringen genom att skapa gynnsamma förhållanden samtidigt som skadade icke-pigmenterade celler skyddas. Dessa kortikosteroider fungerar genom att hämma toxiska T-celler och undertrycka cytokiner som bidrar till ytterligare inflammation, vilket minskar förstörelsen av pigmentceller i huden och främjar repigmentering. Studier har visat goda resultat med regelbunden användning av topikala kortikosteroider i ansiktet och på halsen, men mindre uttalade resultat på händer och fötter (13). Denna typ av behandling är vanligtvis inte att föredra eftersom den har flera biverkningar, inklusive hudatrofi i det område där behandlingen appliceras, inflammation runt munnen om den appliceras i ansiktet, samt att bristningar kan uppstå i det drabbade området (13).

När det gäller systemiska kortikosteroider används de vid vitiligo som är utbredd över kroppen och utvecklas snabbt, där nya fläckar uppstår snabbt. Ett exempel på en systemisk kortikosteroid är dexametason, som finns i doser på 2,5–10 mg. Studier har visat goda resultat på repigmentering och även vid stopp av sjukdomsaktiviteten eftersom dessa läkemedel anses vara immunsuppressiva. Detta läkemedel rekommenderas dock inte att tas dagligen på grund av biverkningar såsom viktökning, huvudvärk, sömnstörningar och trötthet. Cushings syndrom är också mycket vanligt vid användning av systemiska kortikosteroider, och av denna anledning är det att föredra att undvika dem för att utesluta deras biverkningar (13).

En annan behandling är tacrolimus, som verkar genom att hämma kalcineurin, vilket minskar cytokintranskriptionen och följaktligen minskar T-cellsaktiviteten, vilket saktar ned pigmentförlusten och försöker återställa pigmenteringen. Denna behandling anses vara en förstahandsbehandling, särskilt för icke-segmentell vitiligo. Den är fördelaktig för ansiktet men mindre effektiv för händer och fötter. Den administreras ofta ensam, men i vissa fall kan den kombineras med andra behandlingar för bättre resultat, såsom kortikosteroider eller med fototerapi. Olika mekanismer kan användas för att uppnå repigmentering. Biverkningarna är minimala eftersom det är en topikal behandling; t ex kan patienter uppleva en lätt brännande känsla i det drabbade området. Studier har inte visat något samband med utveckling av maligna tumörer (14).

En annan typ av behandling metod är fototerapi med smalbandigt ultraviolet B-ljus (NB-UVB). Denna behandling använder ljus med en våglängd mellan 310–315 nanometer, vilket påverkar pigmentceller, särskilt i håriga områden, och stimulerar därmed repigmentering. Liksom med andra behandlingar svarar vissa områden bättre än andra, såsom ansiktet, medan andra, såsom händerna, är mindre känsliga. Detta kan tillskrivas den större mängden hårceller, och därmed melanocyter, som finns i ansiktet jämfört med

andra områden. För att uppnå optimala resultat bör behandlingen fortsätta i minst sex månader och kombineras med andra läkemedel (15).

4. JAK-STAT-Signalvägen

JAK-STAT-signalvägen betraktas som en central intracellulär signaleringsmekanism, JAK-familjen består av centrala intracellulära tyrosinkinaser som överför signaler från cytokiner-receptorer till cellkärnan via STAT-proteiner. JAK står för janus kinase, och i människokroppen finns det fyra isoformer: JAK1, JAK2, JAK3 och TYK2. Dessa kinaser finns i den intracellulära delen av specifika cytokin-receptorer, och fungerar som både signalförstärkare och som signaltransduktorer (16).

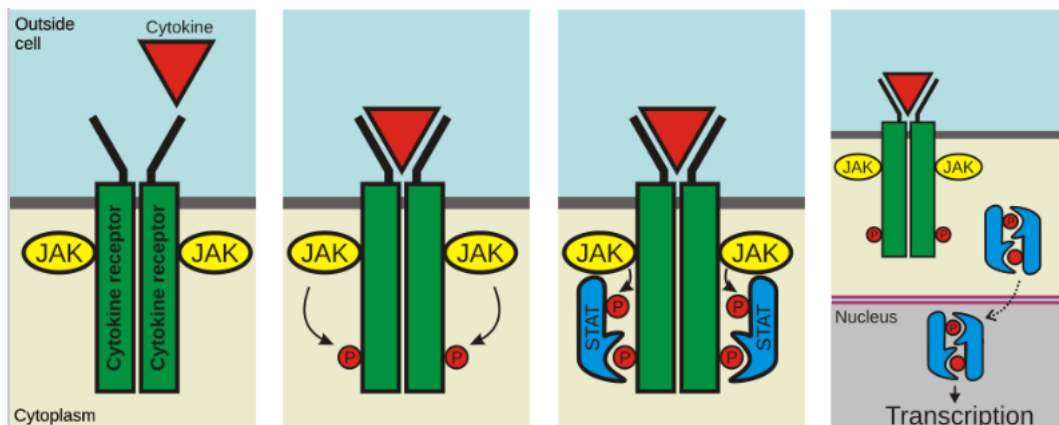
När cytokiner såsom IL-2, IL-15 och IFN- γ binder till sina receptorer, så sker konformationsförändring på dessa receptorer som leder till att receptorns intracellulära domäner fosforyleras, detta leder till rekrytering av STAT proteiner som fosforyleras av JAK och som translokeras sedan till cellkärnan. CXCL9, CXCL10 och CXCL11 är proinflammatoriska kemokiner vars transkription induceras när JAK-STAT-signalvägen aktiveras. Detta leder i sin tur till att dessa kemokiner binder till CXCR3 på T-celler och leder till rekrytering av fler CD8⁺ T-celler till huden, vilket resulterar i ökad inflammation och melanocytdöd (16). IFN- γ binder till JAK 1 och JAK 2 och aktiverar STAT 1, medan IL-2, IL-15 binder till JAK 1 och JAK 3 och aktiverar STAT 5 (16), se figur 1.

STAT är en central transkriptionsfaktor som fungerar som det sista steget i JAK-STAT-signalvägen. I människas kropp finns fem typer av STAT, 1, 2, 3, 4 och 5, i vitiligo är STAT 1 och STAT 5 som är involverat. När cytokiner binder till sina receptorer så fosforyleras receptorns intracellulära domäner, detta leder till rekrytering av STAT proteiner som fosforyleras av JAK och som translokeras sedan till cellkärnan, där de binder till DNA och är involverade i reglering av gentranskription, celldifferentiering och proliferation samt produktion av cytokiner och kemokiner. Att kontrollera dessa signalvägar är avgörande eftersom minskad aktivitet indikerar immunbrist, medan ökad aktivitet tyder på autoimmuna sjukdomar såsom vitiligo (17, 18).

JAK-STAT-signalvägen är ett terapeutiskt mål eftersom cytokiner och interleukiner är viktiga vid autoimmuna och inflammatoriska sjukdomar, eftersom dessa utövar sina effekter via denna JAK-STAT-signalvägen och överaktivering av denna signalväg leder till kronisk inflammation och därmed vävnadsskada. Därför är hämning av JAK-kinasernas aktivitet ett viktigt mål i syftet att minska den intracellulära signalöverföringen, vilket förbättrar möjligheten att uppnå en effektiv behandling för denna sjukdom (19).

5. JAK-hämmare

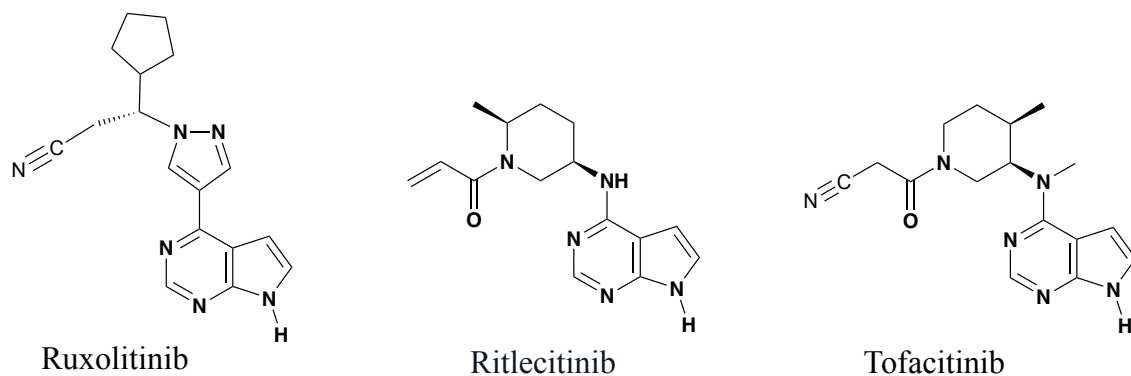
JAK-hämmare är relativt små molekyler som binder till JAK-kinesernas ATP-bindningsficka, vilket hämmar JAK-kinasernas aktivitet genom att förhindra överföring av fosfat från ATP och därmed förhindrar dem från att fosforylera både cytokinreceptorer och STAT-proteiner. Detta leder till att STAT-proteiner inte fosforyleras, och därmed inte aktiveras, vilket innebär att STAT inte kan translokera till cellkärnan och inte transkriberar gener, vilket minskar transkriptionen av proinflammatoriska gener, minskar T-cellaktivering och cytokin-produktion, och mindre inflammation och autoimmun aktivitet (20).



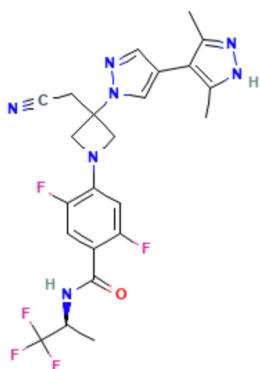
Figur 1. Visar JAK-STAT-signalväg där en cytokin binder till sin receptor och detta leder till aktivering av Januskinas och fosforylering av receptorn och STAT vilket leder till att STAT lossnar och färdas till DNA och transkriberar proinflammatoriska gener samt kemokiner såsom CXCL9 och CXCL10.

Exempel på JAK-hämmare inkluderar Ruxolitinib (figur 2), Ruxolitinib är JAK 1 och JAK 2 hämmare som används för att behandla myelofibros och polycytemia vera. Den topikala formen används för att behandla atopisk dermatit och vitiligo (22). Enligt fas 3-studien som undersökte ruxolitinib visade läkemedlet god effekt på repigmentering vid vitiligo, och därför studerades anledningen till dess godkännande i denna studie (26). Enligt Fass (27) blev den godkända beredningen en topikal kräm med 1,5 % ruxolitinib för behandling av patienter med vitiligo. Ritlecitinib (figur 2) är en oral JAK3-hämmare som används för behandling av svår alopecia areata (23).

Tofacitinib (figur 2), är en JAK1- och JAK3-hämmare som kan administreras oralt eller topikalt. Den används för att behandla måttlig till svår aktiv reumatoid artrit hos patienter som inte svarar på eller inte tolererar metotrexat. Det har också studerats i kliniska prövningar för att förhindra avstötning av organtransplantationer, och dess effekter på psoriasis undersöks (24). Povorcitinib är en oral JAK1-hämmare med lite annorlunda strukturskelett (figur 3). Den studeras i kliniska prövningar för att utvärdera dess effekt och säkerhet vid behandling av icke-segmentell vitiligo (25).



Figur 2. De molekylära strukturerna för ruxolitinib, ritlecitinib och tofacitinib.



Figur 3. Den molekylära strukturen för povorocitinib. (25).

SYFTE

Syftet med denna litteraturstudie är att jämföra effekt och biverkningsmönster hos olika JAK-inhibitorer vid topikal respektive systemisk behandling av icke-segmentell (generaliserad) vitiligo med fokus på graden av repigmentering samt förekomsten av behandlingsrelaterade biverkningar.

Frågeställningar

1. Vilka skillnader i effekt och biverkningsmönster ses vid topikal behandling av vitiligo med ruxolitinib och tofacitinib?
2. Vilka skillnader i effekt och biverkningsmönster ses vid systemisk behandling med ritlecitinib, povorocitinib respektive tofacitinib.

MATERIAL OCH METOD

Detta examensarbete baserades på tillförlitliga vetenskapliga artiklar och studier i PubMed-databasen. Syftet var att studera artiklar och deras forskningsresultat om olika läkemedel som selektivt hämmar JAK för att kunna svara på mina frågeställningar.

Sökningen genomfördes i januari 2026 och utfördes på engelska, där studier som behandlar vitiligobehandlingar som hämmar JAK-mekanismen eftersöktes. Sökrutan "advanced" används med sökorden "JAK-inhibitor" och "vitiligo" användes, vilket resulterade i 254 artiklar. Filter för "randomiserade kontrollerade studier RCT" tillämpades, tillsammans med filtret för artiklar som publicerat mellan "2020 och 2026". Vidare användes filter för artiklar som inte skrivits i "engelska" språket och som inte handlade om "människor", vilket gav 11 artiklar. Efter granskning av titlar och sammanfattningar exkluderades sex artiklar: En var irrelevant för forskningsmålet, eftersom studien fokus var att mäta förändringar på immunologiska och molekylära biomarkörer mer än effekten på re-pigmentering, tre andra exkluderades eftersom de studerade kombinationsbehandlingar. De två sista exkluderades eftersom de redan hade använt ett befintligt läkemedel som studerats i en annan artikel, och för att fokus på en av dessa två studien var att studera biomarkörer förändringar och effekten på JAK-hämmare på olika hud-typer mer än att studera re-pigmentering, och den andra studien också fokuserade på biomarkörer förändringar och mer fokus på aktiva och stabila vitiligo fläckar mer än re-pigmentering mätning. Fem artiklar uppfyllde inklusionskriterierna och svarade på examensarbetets frågeställning (Bilaga 1). Bland dessa 254 artiklar fanns också review och meta-analysartiklar, filter "review" och "meta-analys", tillsammans med filtret för artiklar som publicerat mellan "2020 och 2026". Vidare användes filter för artiklar som inte skrivits i "engelska" språket och som inte handlade om "människor", och filter för "full text" och för "Barn: från födsel till 18 år" och "vuxna: från 19 år och äldre" används, vilket gav också 11 artiklar, RCT studier är alltid i hög evidens att väljas än review och meta-analysartiklar, plus att RCT studier säkerställer alltid hög vetenskaplig kvalitet i jämför med review och meta-analysartiklar. Efter granskning av titlar och abstrakt på dessa review och meta-analysstudier så såg att dem skriver review om andra artiklar och tar inte upp artiklar som studeras på mitt examensarbete.

Under arbetet användes AI för att stödja språkgranskning och tydlighet, samt för att korrigera stavnings-, grammatik- och akademiska stilfel.

RESULTAT

Fem randomiserade kontrollerade studier som undersökte effekten och säkerheten av JAK-hämmare vid behandling av vitiligo inkluderades i analysen. En översikt över studiernas centrala karakteristika sammanfattas i tabell 1.

Tabell 1. Översikt över inkluderade randomiserade kontrollerade studier som undersökt effekt och säkerhet av JAK- Hämmare vid behandling av icke-segmental (generaliserad) vitiligo.

Författare, studie, år (e-pub.)	Population, N	Behandlingsupplägg, dos	Studielängd	Primärt, sekundära effektmått	Primärt resultat
Rosmarin D, Pandya AG, Lebwohl M, Grimes P, Hamzavi I, Gottlieb AB et al. (28). 2020	Icke-segmentell vitiligo. 157 patienter	Topikal behandling Ruxolitinib-kräm 0,15 %, 0,5 % eller 1,5 % en eller två gånger dagligen jämfört med placebo	52 veckor	F-VASI50, T-VASI50, F-VASI75, F-VASI90, T-BSA, F-BSA, CXCL10, säkerhet och tolerabilitet	F-VASI50 förbättrades signifikant vid 1,5 % ruxolitinib jämfört med placebo. Bäst effekt observerades vid 1,5 % två gånger dagligen med fortsatt förbättring till vecka 52.
Ezzedine K, Peeva E, Yamaguchi Y, Cox LA, Banerjee A, Han G et al. (29). 2023	Aktiv icke-segmentell vitiligo. 366 patienter	Oral behandling. Ritlecitinib 10 mg, 30 mg, 50 mg, 100/50 mg eller 200/50 mg jämfört med placebo	48 veckor	F-VASI, F-VASI75, T-VASI, säkerhet och tolerabilitet	Signifikant förbättring av F-VASI vid högre doser (50 mg, 100/50 mg och 200/50 mg). Förbättringen fortsatte under förlängningsperioden till vecka 48.
Pandya AG, Ezzedine K, Passeron T, van Geel N, Brown K, Santos LL et al. (30). 2025	icke-segmentell vitiligo. 171 patienter	Oral behandling. Povorcitinib 15 mg, 45 mg eller 75 mg jämfört med placebo	52 veckor	T-VASI, T-VASI50, F-VASI50, F-VASI75, F-VASI90, säkerhet och tolerabilitet	Alla doser gav signifikant förbättring av T-VASI och F-VASI jämfört med placebo speciellt med dosen 45 mg.
Mehta H, Bishnoi A, Vinay K, Kumaran MS, Parsad D. (31). 2024	Lokaliserad icke-segmental vitiligo 30 patienter	Topikal behandling. Tofacitinib jämfördes med topikal tacrolimus	16 veckor	Repigmentering, VNS, säkerhet och tolerabilitet	Topikal tofacitinib visade förbättrad repigmentering och visade något bättre VNS-resultat jämfört med tacrolimus,
Dev A, Vinay K, Bishnoi A, Kumaran MS, Mehta H, Parsad D. (32). 2024	Aktiv icke-segmentell vitiligo 60 patienter	Oral behandling. Tofacitinib jämfört med oralt dexametason oral mini-pulse terapi (OMP).	24 veckor	repigmentering, ≥ 50 % förbättring i VES, säkerhet och tolerabilitet	Oral tofacitinib gav förbättrad repigmentering och förbättring i VES och behandlingssvar vid vecka 24 jämfört med dexametason

Studie 1: *Ruxolitinib cream for treatment of vitiligo: a randomised, controlled, phase 2 trial (28)*

Rosmarin D, Pandya AG, Lebwohl M, Grimes P, Hamzavi I, Gottlieb AB, et al. Ruxolitinib cream for treatment of vitiligo: a randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet*. 2020 11;396(10 244):110–20.

Syfte:

Syftet med studien var att undersöka effekten och säkerheten hos ruxolitinib-kräm, som är en JAK 1/2-hämmare, för patienter med icke segmental (generaliserad) vitiligo. Studien som var en dubbelblind behandling pågick upp till 52 veckor.

Metod:

Denna randomiserade, dubbelblinda, dosbestämmande fas II-studie utformades och genomfördes på 26 sjukhus och medicinska centra i 18 amerikanska delstater. Inkluderade patienter var i åldern 17 till 75 år och diagnostiserades med vitiligo med depigmenterade områden som omfattade minst 0,5 % av deras kroppsytta i ansiktet och minst 3 % av deras kroppsytta i andra områden. T-BSA vid studiestart var i genomsnitt 22,05 %, medan F-BSA vid studiestart var 1,48 %. Den genomsnittliga T-VASI-poängen vid studiestart var 17,96 och F-VASI-poängen var 1,26.

Exklusionskriterierna var många, inklusive patienter som tidigare hade använt JAK-hämmare, de som hade använt biologiska eller experimentella behandlingar inom 12 veckor före studien, de som hade genomgått fototerapi inom 8 veckor före undersökningen och de som hade använt orala eller systemiska immunmodulatorer inom 4 veckor före studien.

Den primära utfallsvariabeln var beräkning av andelen patienter som använde ruxolitinib och som uppnådde 50 % eller mer förbättring från baslinjen i Facial Vitiligo Area Scoring Index (F-VASI50) vid vecka 24 jämfört med placebo. De huvudsakliga sekundära utfallsvariablerna inkluderade andelen patienter som uppnådde 50 % eller mer förbättring från baslinjen i Total Vitiligo Area Scoring Index (T-VASI50) vid vecka 52.

Andra sekundära utfallsvariabler mättes också, inklusive beräkning av den genomsnittliga procentuella förändringen från baslinjen i T-VASI- och F-VASI-indexen, dvs. F-VASI75 och F-VASI90. Den genomsnittliga procentuella förändringen av ansiktsytta påverkad av vitiligo (F-BSA) och total kroppsytta påverkad av vitiligo (T-BSA) beräknades också under behandlingsperioden. Säkerheten och toleransen av behandlingen bedömdes också, och säkerhetsutvärderingar genomfördes genom övervakning av biverkningar. Även ett andra sekundärt effektmått utvärderades, den procentuella förändringen i serumkoncentrationer av CXCL10. Efterföljande delanalyser utfördes också för att bedöma den totala kroppsskadan hos patienter med T-BSA 20 % eller mindre vid studiestart – det vill säga patienter som kunde behandla alla områden med depigmenterad hud.

Mellan juni 2017 och mars 2018 screenades 205 patienter för att fastställa deras inklusionskriterierna, 48 patienter exkluderades, studien delades till 3 delar, i del 1 som var 24 veckor så 157 patienter slumpmässigt tilldelades att få antingen en placebokräm eller ruxolitinib topikal kräm (1:1:1:1). Trettio två patienter tilldelades placebokrämen två gånger dagligen, medan 125 patienter fick topikal ruxolitinib kräm (31 patienter i 0,15 %-gruppen som fick en gång dagligen, 31 patienter i 0,5 %-gruppen som fick en gång dagligen, 30 patienter i 1,5 %-gruppen som fick en gång dagligen och 33 patienter i 1,5 %-gruppen som fick två gånger dagligen). Del 2 förlängning fas mellan vecka 24 och vecka 52 så patienter som i början av studien som fick placebo eller 0,15 % och inte fick mer eller lika med 25 % förbättring på F-VASI så randomiserades slumpmässigt till en av dem högra doserna alltså antingen 0,5 en gång dagligen eller 1,5 % en gång eller två gånger dagligen, medan dessa andra grupper försatt med behandlingen som började vid början av studien. Del 3 av studien från vecka 52 till vecka 156 så alla patienter fick den högsta dosen alltså 1,5 % två gånger dagligen och dem ville kunde kombinera med NB-UVB (ljusbehandling), men studien hade endast skrivit resultat fram till vecka 52.

Resultat:

Effekten av ruxolitinibkräm vid topikal behandling var mer uttalad vid den högre dosen på 1,5 % jämfört med andra doser. Förbättring observerades hos 50 % av dem som använde denna dos en gång dagligen och hos 45 % av dem som använde den två gånger dagligen, jämfört med endast 3 % av dem som använde placebo (tabell 2). Med fortsatt behandling fram till vecka 52 fortsatte förbättringen av F-VASI vid användning av dosen 1,5 % två gånger dagligen, där personer uppnådde förbättringar på 50, 75 och 90 %. Samma förbättring sågs hos patienter vars vitiligo täckte mindre än eller lika med 20 % av kroppsytan. Detta indikerar att denna dos gav mycket goda resultat och att fortsatt behandling är viktig för att uppnå bättre repigmentering (tabell 3).

Tabell 2. Den primära utfallsvariabeln, andel patienter med ≥ 50 % förbättring i F-VASI (F-VASI50) vid vecka 24 i respektive behandlingsgrupp.

Behandlingsgrupp/ dos/ antal deltagare	Andel patienter med ≥ 50 % förbättring i F-VASI v24	p -värde jämfört med placebo
Placebo (2 gånger/dag) n (32)	1/32 (3%)	Inga data
0,15% (1 gång/dag) n (31)	10/31 (32%)	Inga data
0,5% (1 gång/dag) n (31)	8/31 (26%)	Inga data
1,5% (1 gång/dag) n (30)	15/30 (50%)	$p < 0,0001 = ***$
1,5% (2 gånger/dag) n (33)	15/33 (45%)	$p = 0,0001 = ***$

Vid trestjärnig signifikans är $p =$ eller $< 0,001$ ***

Tabell 3. Dem sekundära utfallsvariablerna, förändringar i F-VASI, T-VASI, och serum-biomarkörer under uppföljning upp till vecka 52. Data tagit från texten och från en figur.

Utfall	Placebo (2 ggr/dag) n (32)	0,15 % (1 gg/dag) n (31)	0,5% (1 gg/dag) n (31)	1,5% (1 gg/dag) n (30)	1,5% (2 ggr/dag) n (33)
Andel patienter med ≥ 50 % förbättring i F-VASI. Vecka 8	3%	16 %	13%	13%	9%
Vecka 24	3%	32 %	26%	50%	45%
Vecka 52	Inga data	Inga data	48%	43%	58%
Andel patienter med ≥ 75 % förbättring i F-VASI. Vecka 24	Inga data	Inga data	Inga data	Inga data	30%
Vecka 52	Inga data	Inga data	Inga data	Inga data	52%
Andel patienter med ≥ 90 % förbättring F-VASI. Vecka 52	Inga data	Inga data	Inga data	Inga data	33%
Andel patienter med ≥ 50 % förbättring T-VASI. Vecka 8	0%	9 %	10%	5%	0%
Vecka 24	0%	18 %	10%	32%	20%
Vecka 52, endast för patienter med ≤ 20 % BSA vid studien-start.	Inga data	Inga data	25%	37%	45%
Andel patienter i % med förändring i serumkoncentration. CXCL10. Vecka 24	Inga data	Inga data	Inga data	Inga data	-20% (p=0,0011)
Vecka 52	Inga data	Inga data	Inga data	Inga data	-22% (p=0,0006)

F-VASI = Facial Vitiligo Area Scoring Index; T-VASI = Total Vitiligo Area Scoring Index.

Säkerhet:

Studien visade att topikal ruxoltinib-kräm tolererades väl och uppvisade en bra säkerhetsprofil under 24 och 52 veckors behandling. De flesta biverkningarna var milda och lokaliserade snarare än systemiska. De vanligaste biverkningarna var klåda vid applikationsstället och akne, där cirka 10 % av ruxoltinib patienterna upplevde akne jämfört med 3 % i placebogruppen. Fyra allvarliga biverkningar rapporterades, inklusive kramper, kranskärlocklusion, subduralt hematom och matstrupsavslappning, men forskarna drog slutsatsen att dessa symtom inte var relaterade till ruxoltinib-behandling. Inga förändringar observerades i laboratorietester, såsom leverfunktionstester, hemoglobinnivåer eller antal vita blodkroppar. Systemisk absorption var endast 4–7 % av den topikala dosen, vilket indikerar en låg risk för systemiska biverkningar.

Slutsats:

Vi kan utifrån resultaten i tabellen dra slutsatsen att behandling med ruxolitinibkräm gav bättre kliniska resultat för vitiligopatienter jämfört med placebo. F-VASI50, vilket var den primära utfallsvariabeln, visade en högre andel i ruxolitinib-gruppen. Vid vecka 24 observerades en något högre andel i gruppen som behandlades med 1,5 % ruxolitinib en gång dagligen jämfört med gruppen som behandlades två gånger dagligen., detta kan förklaras av det mindre antalet patienter i gruppen som behandlades med 1,5 % en gång dagligen i jämfört med gruppen som behandlades två gånger dagligen. Emellertid visade gruppen som behandlades med 1,5 % två gånger dagligen också ett svar på behandlingen och uppnådde en bättre effekt med fortsatt behandling vid vecka 52.

När det gäller sekundära utfall observerades signifikanta resultat i repigmentering i F-VASI75 och F-VASI90, särskilt vid den högsta dosen. Förbättring noterades även i T-VASI50, vilket indikerar en förbättring av sjukdomen i kroppen. Analys av blodmarkörer visade en signifikant minskning av CXCL10 under behandlingsperioden, vilket tyder på att topikal ruxolitinib spelar en roll i att påverka de inflammatoriska signaler som orsakar vitiligo. Detta indikerar att topikal ruxolitinib-kräm har en signifikant repigmenteringseffekt hos vitiligopatienter, särskilt med den höga dosen på 1,5 % applicerad två gånger dagligen under förlängd behandling.

Studie 2: Efficacy and safety of oral ritlecitinib for the treatment of active nonsegmental vitiligo: A randomized phase 2b clinical trial (29)

Ezzedine K, Peeva E, Yamaguchi Y, Cox LA, Banerjee A, Han G, et al. Efficacy and safety of oral ritlecitinib for the treatment of active nonsegmental vitiligo: a randomized phase 2b clinical trial. *J Am Acad Dermatol.* 2023;88(2):395–403.

Syfte:

Syftet med studien var att utvärdera effekten och säkerheten av det orala läkemedlet ritlecitinib hos patienter med icke-segmentell (generaliserad) vitiligo i en fas II-studie.

Metod:

Denna fas II-studie var en randomiserad, placebokontrollerad, dubbelblind, parallellgrupps-, multicenter-doseringsstudie som genomfördes på 80 platser i Australien, Belgien, Tyskland, Kanada, Italien, Sydkorea, Japan, Taiwan, Spanien och USA från november 2018 till februari 2021. Studieperioden omfattade en 24-veckors doseringsperiod, följt av en ytterligare 24-veckors förlängningsperiod och sedan en 8-veckors uppföljningsperiod.

De patienter som inkluderades till studien var mellan 18 och 65 år, tidigare diagnostiserade med icke-segmentell vitiligo i 3 månader eller mer, med 4 % till 50 % av kroppsytan påverkad, exklusive fotsulor och handflator, och 0,25 % eller mer av kroppsytan påverkad i ansiktet, exklusive läppkanterna.

Inklusionskriterierna för 578 patienter undersöktes, varav 212 exkluderades. 366 patienter bedömdes vara lämpliga för studien och delades slumpmässigt in i sex grupper

under den första perioden, som varade i 24 veckor: 66 personer i placebogruppern, 49 patienter i ritlecitinib-gruppen med en dos på 10 mg, den tredje gruppen med 50 patienter i ritlecitinib 30 mg-gruppen, den fjärde gruppen med 67 patienter i ritlecitinib 50 mg-gruppen, den femte gruppen med 67 personer i ritlecitinib -gruppen som fick en laddningsdos på 100 mg under de första fyra veckorna och därefter under de återstående 20 veckorna fick de ritlecitinib 50 mg. Den sista gruppen bestod av 65 patienter som också fick samma laddningsdos på 200 mg följt av 50 mg i 20 veckor.

Patienterna i förlängningsperioden delades in baserat på respons vid vecka 16 av doseringsperioden. Patienter som inte svarade på behandlingen (någon förändring på mindre än 50 % från baslinjen i Total Vitiligo Area Assessment Index, T-VASI) delades in i sex grupper, som alla fick ritlecitinib i en dos på 200/50 mg. Det totala antalet patienter i förlängningsperioden var 187 patienter som fick ritlecitinib

Det primära utfallsvariabel var den procentuella förbättringen av F-VASI-indexet vid vecka 24, medan det huvudsakliga sekundära utfallsvariablerna var andelen patienter som uppnådde en förbättring på 75 % eller mer av F-VASI-indexet (dvs. F-VASI75) vid vecka 24 jämfört med baslinjen (% CFB) procent change from baseline (procentuell förändring från baslinje). Under den initiala studieperioden och förlängningsperioden mättes andra sekundära utfallsvariabler som T-VASI. Säkerhet, biverkningar av behandlingen, allvarliga biverkningar undersöktes också under både den initiala och förlängningsperioden.

Resultat:

En signifikant förbättring av F-VASI (Vitiligo Area Scoring Index) observerades vid vecka 24, särskilt vid dosen 50 mg med eller utan laddningsdos på 100 och 200 mg, jämfört med placebo. P-värdet var också statistiskt signifikant (tabell 4). När det gäller de sekundära utfallsvariablerna F-VASI75 och T-VASI, det vill säga en förbättring på 75 % i ansiktsområdet av vitiligo på kroppen, observerades en anmärkningsvärd förbättring, särskilt vid de högre doserna 200/50 och 100/50 mg jämfört med de andra doserna. Förbättringen uppgick till 8,50 respektive 12,10 % jämfört med baslinjen för F-VASI samt 14,7 respektive 19,2 för T-VASI (tabell 5). Förbättringen fortsatte vid användning av de högre doserna fram till vecka 48 för F-VASI, vilket indikerar att fortsatt behandling är nödvändig för att bibehålla re pigmenteringen och uppnå bättre resultat (tabell 6).

Tabell 4. Primär utfallsvariabel, Andel patienter som fick förbättring i F-VASI, vid vecka 24.

Utfall	200/50 mg (n=65)	100/50 mg (n=67)	50 mg (n=67)	30 mg (n=50)	10 mg (n=49)	Placebo (n=66)
förbättring i F-VASI, % förändring från baslinje (%CFB)	-21,2	-21,2	-18,5	-14,6	-3	2,1
p-värde	*** 0,001	*** 0,001	*** 0,001	** 0,007	0,2 =NS	Inga data

Tabell 5. Sekundära utfallsvariabler, Andel patienter som fick 75 % förbättring i F-VASI och Andel patienter som fick förbättring i T-VASI, vid vecka 24.

Utfall	200/50 mg	100/50 mg	50 mg	30 mg	10 mg	Placebo
förbättring i 75 % F-VASI	12,10%	8,50%	7,70%	2,70%	2,30%	0%
p-värde	0,008 =**	0,03=*	0,04=*	0,19= NS	0,21= NS	Inga data
förbättring i T-VASI, % förändring från baslinje (%CFB)	-14,7	-19,2	-14,7	-14,0	-12,1	-11,0
p-värde	0,43= NS	0,07=**	0,42= NS	0,56= NS	0,83= NS	Inga data

Vid enstjärnig signifikans är $p < 0,05$ *, Vid tvåstjärnig signifikans är $p < 0,01$ **, Vid trestjärnig signifikans är $p < 0,001$ ***, Vid NS är Not signifikant.

Tabell 6. Sekundära utfallsvariabler, andel patienter som fick förbättring av F-VASI vid förlängning-period från vecka 24–48.

Grupp (period 1 → förlängningsperiod 200/50) i mg	Vecka 24	Vecka 48
200/50 → 200/50	-19,0	-63,4
100/50 → 200/50	-17,0	-66,0
50 → 200/50	-12,8	-60,2
30 → 200/50	-11,5	-66,1
10 → 200/50	-1,2	-42,1
Placebo → 200/50	1,9	-51,1

Säkerhet:

Av de 364 patienterna (cirka 76 %) rapporterade 277 minst en biverkning efter att ha påbörjat behandling med TEAE (Treatment Emergent Adverse Event). Totalt 756 biverkningar registrerades, varav de flesta var milda (40 %) och måttliga (cirka 33 %). De tre vanligaste biverkningarna var nasofaryngit (15,9 %), övre luftvägsinfektion (11,5 %) och huvudvärk (8,8 %). Fyra allvarliga biverkningar rapporterades men ansågs av forskarna vara orelaterade till behandlingen. Fyra fall involverade herpes zoster och två fall involverade icke-melanomhudcancer. Inga fall av trombos eller dödsfall rapporterades. Inga förändringar i leverfunktionen observerades i laborietester.

Beträffande säkerhet under den förlängda behandlingsperioden rapporterade 162 av 187 patienter (86,6 %) som fick dosen 200/50 mg ritlecitinib mellan vecka 24 och 48 minst en biverkning. Totalt 647 biverkningar registrerades under 48-veckorsperioden. De

vanligaste biverkningarna under 48-veckorsperioden var nasofaryngit (20,3 %), övre luftvägsinfektioner (17 %) och huvudvärk (13,4 %).

Slutsats:

Studieresultaten visade att ritlecitinib är effektivt vid icke-segmentell vitiligo, men dess effektivitet är dosberoende. Under den första delen av 24-veckorsstudien visade F-VASI statistiskt signifikant förbättring vid de höga doserna 100/50 mg och 200/50 mg. F-VASI75 visade också förbättring i grupperna som använde de höga doserna. T-VASI-resultaten var inte statistiskt signifikanta under den initiala 24-veckorsperioden. Under förlängningsperioden, från vecka 24 till vecka 48, fortsatte F-VASI att förbättras med den höga dosen, eftersom alla grupper bytte till dosen 200/50 mg.

Studie 3: *Efficacy and safety of the oral Janus kinase 1 inhibitor povorcitinib in patients with extensive vitiligo in a phase 2, randomized, double-blinded, dose-ranging, placebo-controlled study (30)*

Pandya AG, Ezzedine K, Passeron T, van Geel N, Brown K, Santos LL, et al. Efficacy and safety of the oral janus kinase 1 inhibitor povorcitinib in patients with extensive vitiligo in a phase 2, randomized, double-blinded, dose-ranging, placebo-controlled study. *J Am Acad Dermatol.* 2025;93(4):946–55.

Syfte:

Syftet med studien var att utvärdera effekten och säkerheten för povorcitinib, vilket är en Janus kinas 1-hämmare, i oral form vid behandling av omfattande icke-segmentell vitiligo.

Metod:

studien genomfördes i USA och Kanada och var en multicenter-, parallellgrupps-, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad, dos-varierande fas II-studie för att utvärdera effekten av povorcitinib vid behandling av vitiligo.

Patienter som var inkluderades till studien var i åldern 18 till 75 år och diagnostiserades med icke-segmental vitiligo med de-pigmenterade områden som täckte mer än eller lika med $\geq 0,5$ % av ansiktsytan (F-BSA) och mer än eller lika med ≥ 8 % av den totala kroppsytan (T-BSA). De fick även en poäng på $\geq 0,5$ % på Facial Vitiligo Area Scoring Index (F-VASI) och ≥ 8 % på Total Vitiligo Area Scoring Index (T-VASI, vilket inkluderar alla kroppsområden inklusive ansiktet). Patienterna randomiserades i förhållandet (1:1:1:1) att få Povorcitinib i doserna 15 mg, 45 mg eller 75 mg, och en kontrollgrupp fick placebo. Behandlingen administrerades en gång dagligen i 24 veckor. I uppföljningsfasen, som varade från vecka 24 till vecka 52, bytte patienter som initialt fick placebo eller 15 mg Povorcitinib till 75 mg Povorcitinib, medan de som initialt fick 45 mg eller 75 mg fortsatte med sin initiala dos fram till vecka 52.

Det primära utfallsvariabel var den procentuella förändringen i T-VASI-index från baslinjen vid vecka 24. Sekundära utfalls variabler var andelen patienter som uppnådde en minskning på 50 % eller mer från baslinjen i T-VASI-index (T-VASI50 vid vecka 24). Procentuella förändringsmått från baslinjen (50 %, 75 % och 90 % minskningar) i F-VASI och T-VASI mättes också fram till vecka 52.

Mellan maj 2021 och maj 2023 undersöktes 285 patienter. 171 av dem valdes slumpmässigt ut och fördelades enligt följande: 43 personer i placebogruppen, 43 personer i Povorcitinib 15 mg-gruppen, 43 personer i 45 mg-gruppen och 42 personer i 75 mg-gruppen. 168 patienter fick behandling och 141 personer slutförde studiens första period, som var upp till 24 veckor lång. 138 patienter påbörjade den förlängda behandlingsperioden fram till vecka 52, och 119 av dem avslutade behandlingen. Därefter deltog 34 patienter i efterbehandlingsperioden, som sträckte sig till vecka 76, varav 32 fullföljde behandlingen. Patienterna hade en medianålder på 50 år. Medelvärdet för alla deltagande patienter i början av studien (SD) var för T-VASI (25,5) % och F-VASI var 1,31%. F-BSA >1,5 % observerades hos (37,4 %) patienter, och T-BSA >20 % respektive >50 % hos 52,6 % respektive (14,6 %) patienter.

Resultat:

Alla doser av povorcitinib visade en signifikant förbättring av T-VASI jämfört med placebo. Den största förbättringen observerades i 15 mg-gruppen med 19,10 %, följt av 45 mg-gruppen med 17,80 % och därefter 75 mg-gruppen med 15,70 %. P-värdet var också statistiskt signifikant (tabell 7). När det gäller de sekundära resultaten observerades även en förbättring av F-VASI vid vecka 24, där den största förbättringen sågs vid dosen 45 mg med 36,4 %. De andra doserna visade också signifikanta förbättringar. Förbättringen fortsatte vid samma dos i F-VASI50 och F-VASI75, det vill säga en ansiktsförbättring på 50 % respektive 75 %. När det gäller T-VASI50, det vill säga en förbättring på 50 % av vitiligo på kroppen, uppnådde povorcitinib doserna bättre resultat än placebo, men skillnaden var inte statistiskt signifikant (tabell 8, 9).

Tabell 7. Primär utfallsvariabel och % Andel patienter med förbättring av Total-VASI från studien-start vid placebokontrollerad fas vecka 24.

Utfall	Placebo (n=43)	Povorcitinib 15 mg (n=43)	Povorcitinib 45 mg (n=43)	Povorcitinib 75 mg (n=42)	p - värde
Primär utfallsvariabel					
% Andel patienter med förbättring T-VASI	-2,3%	19,10%	17,80%	15,70%	p <0,01 = **

Tabell 8. Sekundära utfalls variabler och % Andel patienter med förbättring av Facial-VASI och Total-VASI (50, 75 och 90%) från baslinje vid placebokontrollerad fas vecka 24.

Utfall	Placebo (n=43)	Povorcitin ib 15 mg (n=43)	Povorcitinib 45 mg (n=43)	Povorcitinib 75 mg (n=42)	<i>p</i> -värde (jämförelse mellan varje povorcitinib- dos och placebo)
Sekundära utfalls variabler					
% Andel patienter med förbättring F- VASI	5,10%	27,70%	36,40%	29,40%	<i>p</i> <0,01 = **
Andel patienter med ≥50 % förbättring T-VASI	2,30%	9,30%	11,60%	4,80%	<i>p</i> > 0,05 =NS
Andel patienter med ≥75 % förbättring T-VASI	0%	4,70%	2,30%	2,40%	Inga data
Andel patienter med ≥90 % förbättring T-VASI	0%	0%	0%	0%	Inga data
Andel patienter med ≥50 % förbättring F-VASI	7,00%	16,30%	34,90%	23,80%	Inga data
Andel patienter med ≥75 % förbättring F-VASI	2,30%	11,60%	14,00%	11,90%	Inga data
Andel patienter med ≥90 % förbättring F-VASI	2,30%	4,70%	4,70%	4,80%	Inga data

Vid enstjärnig signifikans är *p* <0,05 *, Vid tvåstjärnig signifikans är *p* <0,01 **, Vid trestjärnig signifikans är *p* <0,001 ***, Vid NS är Not signifikant.

Tabell 9. % Andel patienter med förbättring på F-VASI och T-VASI (50, 75 respektive 90) % från baslinje vid förlängningsfas -kontrollerad vecka 52.

Utfall	Placebo → 75 mg (n=35)	15 mg → 75 mg (n=37)	45 mg fortsatte (n=32)	75 mg fortsatte (n=34)
Andel patienter med ≥50 % förbättring T-VASI	15,20%	45,20%	37,00%	37,90%
Andel patienter med ≥75 % förbättring T-VASI	3,00%	16,10%	7,40%	10,30%
Andel patienter med ≥90 % förbättring T-VASI	0%	6,50%	3,70%	3,40%
Andel patienter med ≥50 % förbättring F-VASI	63,60%	71,00%	77,80%	69,00%

Andel patienter med ≥ 75 % förbättring F-VASI	45,50%	48,40%	55,60%	58,60%
Andel patienter med ≥ 90 % förbättring F-VASI	18,20%	29,00%	25,90%	34,50%

Säkerhet:

Säkerhetsanalysen visade att povorcitinib tolererades väl under den initiala 24-veckorsperioden och den förlängningsperioden fram till vecka 52. Biverkningar som akne, huvudvärk, luftvägsinfektion, covid-19-infektion, trötthet, illamående, förhöjt kreatinfosfokinas (CPK), förhöjda leverenzymmer och förhöjda lipidnivåer observerades. Dessa biverkningar överensstämmer med effekterna av povorcitinib, ett oralt läkemedel som verkar systemiskt och kan påverka andra organsystem, vilket potentiellt orsakar en mängd olika biverkningar.

Slutsats:

Studieresultaten visade att behandling med povorcitinib gav bra resultat vid repigmentering hos patienter med icke-segmentell vitiligo jämfört med placebo. Under studiens första fas uppvisade placebogrupperna ingen förbättring jämfört med povorcitinibgruppen, som visade en signifikant minskning av sjukdomen. Under studiens första period, alltså vecka 24, visade både doserna på 45 mg och 75 mg god förbättring av T-VASI, men dosen på 15 mg visade bättre förbättring, detta kan tillskrivas skillnader i patientkaraktäristika-svar på läkemedlet och dosen. Beträffande sekundära utfall visade resultaten av F-VASI signifikant förbättring, särskilt med dosen 45 mg. Detta kan förklaras av att denna dos spelar en mer effektiv roll i ansikts-repigmentering, särskilt med F-VASI, jämfört med T-VASI.

Under studiens förlängningsfas (veckor 24–52) ersattes placebo och povorcitinib 15 mg med povorcitinib 75 mg. De som tidigare fått 45 mg och 75 mg fortsatte med dosen 75 mg. Förbättring observerades i båda grupperna som bytte till dosen 75 mg, särskilt en markant förbättring hos dem som bytte från 15 mg till 75 mg i T-VASI. Detta indikerar att högre doser ger bättre resultat. För de grupper som fortsatte med 45 mg eller 75 mg fortsatte förbättringen även vid dessa doser, vilket visar att fortsatt behandling också ger resultat. Vi kan dock notera att de två grupperna som fortsatte med 45 eller 75 mg uppvisade en signifikant förbättring av F-VASI, dvs. i ansiktsregionerna, jämfört med T-VASI. Vi kan dra slutsatsen att povorcitinib är effektivt vid repigmentering, särskilt vid ansikts-vitiligo jämfört med vitiligo i hela kroppen. Små doser av läkemedlet var effektiva till en början, och när doserna ökades visade de också förbättring. Detta indikerar att längre behandlingstid ger bättre resultat.

Studie 4: *Comparative efficacy of topical tofacitinib versus topical tacrolimus in the treatment of localized vitiligo: a randomized investigator-blinded intraindividual trial (31)*

Mehta H, Bishnoi A, Vinay K, Kumaran MS, Parsad D. Comparative efficacy of topical tofacitinib versus topical tacrolimus in the treatment of localized vitiligo: a randomized investigator-blinded intraindividual trial. Br J Dermatol. 2025 18;193(6):1112–9.

Syfte:

Syftet med studien var att jämföra effekt och säkerheten av topikal tofacitinib och topikal tacrolimus hos patienter med lokaliserad vitiligo samt att studera deras effektivitet vid repigmentering och säkerheten för dessa läkemedel när de ges till patienter.

Metod:

Studien utformades som en prospektiv, randomiserad, aktivt kontrollerad studie och genomfördes under 16 veckor. 30 patienter med lokaliserad vitiligo (60 symmetriska fläckar på kroppen) deltog i studien. Dessa patienter besökte pigmenteringsklinikerna vid dermatologiska avdelningen, Postgraduate Institute of Medical Education and Research i Chandigarh, Indien, under 2024. Studien var registrerat i Clinical Trials Registry of India.

Patienterna som deltog i studien var 5 år och äldre, tidigare diagnostiserade med icke-segmentell vitiligo som drabbade $\leq 5\%$ av deras kroppsytta (lokaliserad sjukdom), och hade två symmetriska fläckar på kroppen. Exklusionskriterierna inkluderade flera faktorer, såsom individer med segmentell eller generaliserad vitiligo (påverkad kroppsytta större än 5%), individer som krävde systemisk behandling snarare än topikal behandling, samt individer med en historia av hudcancer. 108 patienter screenades för inklusionskriterier, varav 78 exkluderades. Trettio patienter valdes ut och 25 av dem slutförde den 16 veckor långa studien.

Topikal tofacitinib (2 % salva) eller tacrolimus (0,1 % salva) applicerades på de två symmetriska vitiligo-fläckar hos varje patient, alltså varje patient fick både behandlingarna, den ena vitiligo-fläcken fick topikal tofacitinib medan den andra vitiligo-fläcken fick tacrolimus. Separata läkare utvärderade behandlingen och resultaten för att minimera bias men patienterna själva applicerade sina behandlingar hemma. Eftersom studien var ofinansierad var deltagarna medvetna om sina mediciner eftersom de var ansvariga för att skaffa dem. Studien varade i 16 veckor, med uppföljningsbesök var fjärde vecka. Muntliga instruktioner gavs och dokumenterades i deras recept, till exempel att applicera tofacitinib på höger underarmspunkt och tacrolimus på vänster underarmspunkt, och följsamhet till behandlingen kontrollerades vid varje studiebesök.

Den primära utfallsvariabeln var att få en poäng på 4 eller 5 på Vitiligo Noticeability Scale (VNS), vilket är en skala baserad på utvärderingen av fläckarna hos patienten, där 1 betyder att de har blivit mer synliga, 2 betyder att fläcken är densamma, 3 betyder att fläckarna är mindre synliga och något mindre synliga än tidigare, 4 betyder mycket mindre synliga, och en poäng på 5 betyder att fläckarna inte längre är synliga. De

sekundära utfallsvariablerna inkluderade beräkning av den tid som krävdes för att uppnå behandlingsframgång samt beräkning av förbättringen i VNS-skalan mellan baslinjen vid vecka 4, och vecka 16. Beräkning av andelen repigmentering, undersöka behandlingens effekt på vitiligo lokalisering på kroppen, till exempel i ansiktet, akralt eller på bål, och omfattningen av dess svar på behandlingen inkluderades också. Sambandet mellan VNS och repigmentering studerades, och slutligen studerades läkemedlets säkerhet och biverkningar.

Resultat:

Den primära variabeln, som bedömde behandlingsframgång med hjälp av Vitiligo Noticeability Scale (VNS), uppnåddes behandlingsframgång i 47 % av de områden som behandlades med tofacitinib jämfört med 37 % med takrolimus (tabell 10). Tiden som krävdes för framgångsrik behandling med topikal tofacitinibkräm var 8 veckor jämfört med 12 veckor med takrolimus. Andelen patienter som uppnådde 80 % eller mer repigmentering var högre i tofacitinibgruppen (33 %) jämfört med 20 % i takrolimusgruppen (tabell 11).

Tabell 10. Primär utfallsvariabel, Behandlingsframgång (VNS 4–5).

Primärt utfallsvariabel	Tofacitinib (n=30)	Tacrolimus (n=30)	p-värde
Behandlingsframgång (VNS 4–5) % förbättring av vitiligo-fläckar	47%	37%	0.60 =NS

Tabell 11. Sekundära utfallsvariabler.

Sekundärt utfallsmått	Tofacitinib	Tacrolimus	p-värde
Tid till behandlingsframgång	8 veckor	12 veckor	0.18 =NS
Förbättring i VNS Vecka 4 → 16	Stark signifikant förbättring	Stark signifikant förbättring	<0,001*** för (Tofacitinib) / <0,001*** för (Tacrolimus)
Andel patienter som fick ≥80% repigmentering	33%	20%	0.19 = NS
Andel patienter som fick 51–79% repigmentering	23%	27%	Inga data
Andel patienter som fick 26–50% repigmentering	3%	13%	Inga data
Lokalisation – % framgång i ansikte	63%	Inga data	”
Lokalisation –% framgång i akralt	18%	Inga data	”
Lokalisation – bål (framgång)	43%	Inga data	”
Korrelation VNS–repigmentering	signifikant korrelation	signifikant korrelation	0,003 **för (Tofacitinib) / 0,002 **för (Tacrolimus)

Vid enstjärnig signifikans är $p < 0,05$ *, Vid tvåstjärnig signifikans är $p < 0,01$ **, Vid trestjärnig signifikans är $p < 0,001$ ***, Vid NS är Not signifikant. ” menas att p -värde är 0,01 som jämför behandlingsframgång mellan olika lokalisationer i helhet.

Säkerhet:

Inga allvarliga biverkningar rapporterades, och inga patienter avbröt behandlingen på grund av biverkningar, eftersom båda behandlingarna tolererades väl. Topikal behandling medför generellt sett en lägre risk för biverkningar jämfört med systemisk behandling. Två patienter upplevde biverkningar med tofacitinib och sju med tacrolimus; p -värdet var 0,07, vilket innebär att skillnaden inte var statistiskt signifikant. Typen av biverkning med tofacitinib var mild hudirritation, medan den med tacrolimus var lokal sveda, rodnad och klåda.

Slutsats:

Studieresultaten visade att båda behandlingarna förbättrade tillståndet hos vitiligopatienter med lokaliserad vitiligo. VNS-poäng på 4–5 uppnåddes lite mer i tofacitinib-gruppen än i tacrolimus-gruppen, men skillnaden var inte statistiskt signifikant $p=0.60$. Tiden till behandling framgång var dock kortare med tofacitinib jämfört med tacrolimus, men denna skillnad var inte statistiskt signifikant $p=0.18$. För VNS uppvisade båda grupperna signifikant förbättring vid vecka 16 efter att tacrolimus initialt inte visat någon effekt. Resultaten avseende repigmentering var inte statistiskt signifikanta; det vill säga båda behandlingarna var effektiva för repigmentering. Ansiktsfläckar visade större förbättring än de på extremiteter och bål, med en stark och statistiskt signifikant korrelation mellan VNS och repigmentering för båda behandlingarna.

Studie 5: *Oral tofacitinib in comparison with dexamethasone oral mini-pulse therapy for the treatment of active nonsegmental vitiligo: A randomized controlled trial (32)*

Dev A, Vinay K, Bishnoi A, Kumaran MS, Mehta H, Parsad D. Oral tofacitinib in comparison with dexamethasone oral mini-pulse therapy for the treatment of active nonsegmental vitiligo: a randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol.* 2025;93(4):937–45.

Syfte:

Syftet med studien var att jämföra effekten och säkerheten hos det orala läkemedlet tofacitinib med ett annat läkemedel, dexametason oral mini-puls, vid behandling av aktiv icke-segmental vitiligo.

Metod:

Studien var en randomiserad, prospektiv med parallella grupper. Den genomfördes i norra Indien från april 2022 till december 2023 på öppenvårdsavdelningen vid vårdcenter.

Patienterna var mellan 18 och 60 år gamla och hade aktiv icke-segmentell vitiligo. Patienter med stabil vitiligo, segmentell vitiligo, kemisk vitiligo samt gravida och ammande kvinnor exkluderades. Patienter med lever-, hjärt-, njur-, diabetes- och andra sjukdomar exkluderades också.

137 patienter med icke-segmentell vitiligo (NSV) bedömdes för inklusion, 77 patienter exkluderades eftersom de inte uppfyllde inklusionskriterierna, och 39 avböjde att delta i studien. De återstående 60 patienterna tilldelades slumpmässigt till två grupper om 30 patienter. Den första gruppen på (30 st.) fick dexametason 2,5 mg oralt två gånger i veckan (smådosbehandling eller oral mini pulse (OMP)), och den andra patientgruppen (30 st.) fick tofacitinib 5 mg oralt två gånger dagligen. Behandlingen pågick i 24 veckor sedan en uppföljning på 12 veckor. I den första gruppen (OMP) slutförde 22 patienter behandlingen, 6 misslyckades med behandlingen och 2 avbröt på grund av utebliven respons. I den andra gruppen slutförde 27 patienter behandlingen, 1 misslyckades med behandlingen och 2 avbröt på grund av utebliven respons.

Den primära utfallsvariabeln var bedömningen av andelen patienter som uppvisade en förbättring på 50 % eller mer i VES-skalans poäng jämfört med baslinjevärdena vid vecka 24 i båda grupperna. VES-skalans (Vitiligo Extent Score scale) är ett bedömningssystem som används för att mäta hur stor del av kroppen som är drabbad av vitiligo.

De sekundära utfallsvariablerna inkluderade beräkning av andelen patienter vars tillstånd var stabilt vid vecka 24 i båda grupperna, mätning av procentuell förändring av BSA och VES vid vecka 24 och 36, beräkning av andelen patienter som bibehöll stabilt tillstånd vid vecka 36 i båda grupperna, beräkning av andelen patienter som inte svarade på behandling vid vecka 12 samt beräkning av andelen patienter som misslyckades med behandlingen och fick återfall. Mätning av tiden till repigmentering samt mätning av incidensen av behandlingsrelaterade biverkningar i båda grupperna inkluderades också.

Resultat

Den primära utfallsvariabeln, som mätte andelen patienter som uppnådde 50 % eller mer förbättring på Vitiligo Extent Scale (VES) vid vecka 24, uppvisade gruppen som behandlades med tofacitinib en förbättringstakt på 20 %, medan gruppen som behandlades med dexametason uppvisade 16,7 %. Vid vecka 36 fortsatte förbättringen i tofacitinibgruppen på 31,5 %. Förbättringen av kroppsytan (BSA) vid vecka 36 var också högre i tofacitinibgruppen (32 %) jämfört med dexametasongruppen (17,7 %) (tabell 12).

Tabell 12. Primära och sekundära utfallvariablerna vid behandling med tofacitinib jämfört med dexametason oral mini-pulse (OMP) hos patienter med aktiv icke-segmentell vitiligo.

Utfall	Dexametason oral mini-puls (OMP) (n=30)	Tofacitinib (n=30)	p-värde
Primär utfallsvariabel			
≥50 % förbättring i VES vid v24	16,70%	20,00%	p = 0,833 = NS
Sekundära utfallsvariabler			
Kroppsyta (BSA) (medelvärde ± standardavvikelse (SD))			
Procentuell förbättring i BSA vid v24	17,7 ± 30,9 %	27,9 ± 23,5 %	p = 0,153 = NS
Procentuell förbättring i BSA vid v36	17,7 ± 31,3 %	32,1 ± 24,1 %	p = 0,025 = **
Vitiligo Extent Score (VES) (medelvärde ± standardavvikelse (SD))			
Procentuell förbättring av VES v24	16,9 ± 34,8 %	28,9 ± 22,9 %	p = 0,117 = NS
Procentuell förbättring av VES v36	16,7 ± 34,8 %	31,5 ± 24,9 %	p = 0,031 = **
≥50 % förbättring i VES vid v36	20,00%	23,30%	p = 0,859 = NS
Sjukdomsstabilisering			
Procentuell stabilisering vid v24	63,30%	83,30%	p = 0,185 = NS
Procentuell bibehållen stabilisering vid v36	84,20%	100%	p = 0,07 = NS
Övriga sekundära mått			
Tid till repigmentering	7,8 ± 4,5	8,4 ± 3,9	p = 0,641 = NS
Andel patienter (%) som misslyckades med behandlingen vid v12	20%	3,30%	p = 0,049 = **

Vid enstjärnig signifikans är p <0,05 *, Vid tvåstjärnig signifikans är p <0,01 **, Vid trestjärnig signifikans är p <0,001 ***, Vid NS är Not signifikant.

Säkerhet:

Gruppen som fick en låg dos dexametason (OMP) upplevde färre biverkningar än den andra gruppen (20 %, eller 6 av 30 personer), jämfört med 43,3 % (cirka 13 av 30 personer) i den andra gruppen. I OMP-gruppen upplevde två patienter hypertoni, en patient upplevde hyperlipidemi, två patienter upplevde viktökning och en patient upplevde förstoppning. I tofacitinib-gruppen upplevde fyra patienter hyperlipidemi, två patienter upplevde förhöjda leverenzymmer (vilket tyder på leverskada), en patient upplevde trombocytopeni, en patient utvecklade vattkoppor, en patient utvecklade akut urtikaria, en patient upplevde dyspepsi och två patienter upplevde viktökning.

Slutsats:

Resultaten av studien visade att både oralt tofacitinib och oralt dexametason är effektiva vid behandling av aktiv icke-segmentell vitiligo. Förbättringen av VES (den primära

utfallsvariabeln) var inte statistiskt signifikant, eftersom båda behandlingarna visade en bra förbättring. Beträffande sekundära utfall observerades en förbättring av det drabbade hudområdet (BSA) på lång sikt med tofacitinib jämfört med dexametason i studien. Sjukdomsstabilisering uppnåddes med båda behandlingarna. Det fanns ingen signifikant skillnad i tid till repigmentering och andel patienter som misslyckades med behandlingen var högre vid dexametason gruppen än tofacitinib gruppen. Man kan dra slutsatsen att båda behandlingarna har liknande effekt, och att tofacitinib ser ut att ge en bättre förbättring av repigmentering och sjukdomsstabilisering när man ser till de redovisade siffrorna. Men sanningen är ju att tofacitinib testades i 14 gånger högre dos jämfört med dexametason (70 mg vs 5 mg /vecka). Jämförelsen mellan läkemedlen är alltså inte jämförbara pga. Hög dos skillnad.

DISKUSSION

Detta examensarbete syftade till att studera effekten och säkerheten hos topikala och systemiska JAK-hämmare vid behandling av vitiligo och att jämföra deras förmåga att återställa hudpigmentering. Enligt reviewartiklen "O'Shea JJ, Kontzias A, Yamaoka K, Tanaka Y, Laurence A. Janus kinase inhibitors in autoimmune diseases. *Ann Rheum Dis.* 2013;72 Suppl 2(0 2): ii111-115" (20), har JAK-hämmare visat förmåga att återställa repigmentering hos patienter med vitiligo, och studier som studerades i detta examensarbete bekräftar detta (28, 29, 30, 31, 32).

Ett av de läkemedel som har studerats är ruxolitinib och den topikala formen med en koncentration på 1,5 % är den enda som är godkänd för behandling av vitiligo och är, enligt Fass, effektiv vid behandling av denna sjukdom (27). Andra läkemedel studerades för att utvärdera deras effektivitet vid behandling av vitiligo (29, 30, 31, 32). Artikeln som studerade ruxolitinib är äldre än de andra studierna (28), de andra studier (29, 30, 31, 32) anses vara nyligen publicerade, vilket gör att man inte kan förvänta sig att dessa substanser ska vara godkända till skillnad från artikel 1 (28) som är äldre. Utöver detta används även dessa läkemedel mot andra sjukdomar och dessa studier genomfördes under senaste åren för att undersöka deras effekt vid vitiligo.

Det är också värt att notera att vissa författare medverkar i flera av dessa studier, vilket återspeglar deras betydelse inom forskning om effektiviteten hos olika typer av JAK-hämmare vid vitiligo. Syntesen av dessa läkemedel verkar vara stereospecifik, vilket kan förklara deras höga kostnader (28, 29, 30, 31, 32).

Effekt av topikala JAK-hämmare

Behandling med ruxolitinib-kräm vid de olika koncentrationerna som användes uppnådde bättre resultat jämfört med placebo. När det gäller den primära utfallsvariabel uppvisade grupperna som använde 1,5 % två gånger dagligen och 1,5 % en gång dagligen signifikant

förbättring (28). Denna förbättring kvarstod fram till vecka 52, särskilt i F-VASI50-, F-VASI75- och F-VASI90-grupperna. Förbättringen av ansiktspigmentering kan tillskrivas den höga tätheten av ansiktshårsäckar, vilka innehåller en betydande mängd pigment, vilket bidrar till återställandet av ansiktspigmentering. Vid vecka 52 visade T-VASI50-effektmåttet ett förbättrat svar på behandlingen efter att analysen begränsats till individer med 20 % eller mindre av sin kroppsytta påverkad. (28).

Den bakomliggande anledningen till att ansiktet reagerar bättre på behandling än andra delar av kroppen är närvaron av ett större antal hårsäckar, vilka fungerar som förråd av pigmentceller. När dessa stimuleras kan de bidra till repigmentering, till skillnad från händer och fötter, som inte reagerar på behandling på samma sätt som ansiktet och därför uppvisar sämre resultat när det gäller repigmentering (8).

Dessa resultat för JAK-hämmare kan förklaras av deras verkningsmekanism. JAK-STAT-signalvägen spelar en avgörande roll vid vitiligo. Cytokiner som interferon-gamma (IFN- γ), IL-2 och IL-15 aktiverar denna signalväg, vilket leder till produktion av kemokiner som CXCL9 och CXCL10. Dessa kemokiner rekryterar fler cytotoxiska T-celler (CD8+ T-celler) till huden, vilket resulterar i destruktion av pigmentceller och efterföljande förlust av melanin. Genom att hämma denna JAK-STAT-signalväg kan dessa signaler blockeras, vilket minskar inflammationen och den autoimmuna attacken mot pigmentcellerna. Detta förklarar effekten av JAK-hämmare vid behandling av vitiligo (18).

Eftersom ruxolitinib är en JAK1/2-hämmare hämmar IFN- γ -signalering, minskar detta läkemedel utsöndringen av kemokiner som CXCL9 och CXCL10 från keratinocyterna. Resultaten visade en signifikant minskning av koncentrationerna av dessa kemokiner vid vecka 52, vilket indikerar effektiviteten av behandling med ruxolitinib för att hämma JAK-STAT-signalvägen (28).

När det gäller topikal tofacitinib (31) gav även detta goda resultat, men inte i samma utsträckning som topikal ruxolitinib (28). Tofacitinib är en JAK1- och JAK3-hämmare, medan ruxolitinib är en JAK1/2-hämmare. Eftersom JAK3 främst är involverat i IL-15- och IL-2-signalering och inte i IFN- γ -signalering, kan detta förklara varför tofacitinib är mindre effektivt än ruxolitinib. Skillnader mellan studierna bör dock beaktas, såsom jämförelser med placebo eller aktiv behandling, den studerade dosen samt antalet patienter. I ruxolitinib-studien var antalet patienter större, de kliniska studierna mer omfattande och uppföljningstiden längre jämfört med tofacitinib-studien. Därför kan dessa två läkemedel inte jämföras direkt.

Effekt av systemiska JAK-hämmare

Den andra studien (29), utförd på patienter med aktiv vitiligo som använde det systemiska läkemedlet ritlecitinib, visade signifikant förbättring och dosberoende effekt, särskilt med

en dos på 50 mg (med eller utan laddningsdos), av det primära utfallsvariabel efter 24 veckor. På liknande sätt uppnådde F-VASI75 signifikant förbättring vid dessa doser. Både T-VASI och F-VASI visade förbättring vid vecka 48, vilket indikerar att längre behandling ger bättre resultat (29).

Den tredje studien (30) använde det orala läkemedlet povorcitinib på patienter med generaliserad vitiligo, det vill säga de med mer än 20 % av sin kroppsyta påverkad, vilket gjorde deras behandling något utmanande. Resultaten varierande resultat när det gäller att bestämma den optimala dosen. Detta kan tillskrivas det faktum att högre doser inte alltid är bäst när det gäller kliniskt svar; lägre doser med färre biverkningar kan vara mer effektiva än högre doser med fler biverkningar (30). Povorcitinib visade förbättringar i både F-VASI och T-VASI jämfört med placebo vid vecka 24, med fortsatt förbättring fram till vecka 52. Detta indikerar att fortsatt behandling är avgörande för att stimulera repigmentering, och naturligtvis kräver repigmentering tid för att sprida sig (30).

När det gäller oralt tofacitinib visade studien också lovande resultat jämfört med dexametason för denna behandling. På grund av det lilla antalet deltagare, den korta studieperioden och bias mot en högre dos tofacitinib jämfört med dexametason kan man dock inte slutgiltigt dra slutsatsen att det är effektivt för denna sjukdom (32). Ytterligare studier behövs för att bättre undersöka tofacitinib i både topikal och systemisk form (31, 32).

Ritlecitinib hämmar JAK3, vilket innebär att inte påverkar JAK1/2 och därför inte heller IFN- γ -signaleringen. Däremot påverkar minnes-T-celler genom sin effekt på cytokinerna IL-2 och IL-15. Oralt ritlecitinib kan påverka JAK-STAT-signalen och har således potential att inducera repigmentering när det används systemiskt hos patienter med aktiv, utbredd, icke-segmentell vitiligo (29).

Säkerhet och biverkningar

När det gäller säkerhet anses topikala JAK hämmare vara säkrare än systemiska JAK hämmare (28, 31). Läkemedel som ruxolitinib och tofacitinib, som appliceras topikalt på huden, har relativt liten systemisk effekt eftersom de appliceras lokalt, vilket minskar risken för att de kommer in i blodomloppet och når andra organ. Detta minimerar biverkningarna som är förknippade med systemiska JAK-hämmare. Sammantaget tolererades ruxolitinibkräm för utvärtes bruk väl, med milda till måttliga behandlingsrelaterade biverkningar, varav de flesta var akne, rodnad och klåda i området där salvan applicerades (28, 31).

För systemiska läkemedel (29, 30, 32) kunde systemiska JAK-hämmare associeras med fler biverkningar än topikala JAK-hämmare, där huvudvärk, luftvägsinfektioner och nasofaryngit var de vanligaste. Vissa studier rapporterade även hudcancer och påverkan

på immunsystemet, särskilt vid långtidsbehandling, men dessa biverkningar kunde inte direkt kopplas till själva läkemedlet. Även om långtidsbehandlingar är effektiva kan de orsaka fler biverkningar. Därför bör försiktighet iakttas vid behandling med systemiska JAK-hämmare (29, 30, 32).

Styrkor och begränsningar hos studierna

Styrkorna med dessa fem studier (26, 27, 28, 29, 30) är att designen för de flesta (28, 29, 30) studierna var randomiserade kontrollerade studier, och dessa studier var RCT studier som säkerställer hög vetenskaplig kvalitet. Tre av studierna jämförde en JAK-hämmare med placebo (28, 29, 30), och två studier jämförde en JAK-hämmare med två andra läkemedel för behandling av vitiligo, vilket bidrar till en mer jämförande av behandlingen (31, 32). Andra styrkor inkluderar att vissa studier (28, 29, 30) genomfördes på flera centra och i olika geografiska miljöer, vilket resulterade i olika patientpopulationer och bättre resultat, eftersom patienturvalet påverkar resultaten.

Tre av studierna (28, 29, 30) använde vanliga mått på behandlingsrespons, såsom F-VASI och T-VASI, vilka är tillförlitliga för att mäta effektiviteten av läkemedel mot vitiligo och mäta deras förmåga att återställa pigmentering över tid. Tre studier (28, 29, 30) använde långa studieperioder, vilket också är en styrka, eftersom behandlingsutvärderingen förbättras med längre uppföljningstider (28, 29, 30). Det finns dock också flera begränsningar, särskilt i studier 4 och 5, som var relativt korta och hade ett litet antal deltagare, vilket påverkar resultatens tillförlitlighet. Vidare användes inte jämförbara doser i studie 4, där tofacitinib användes i en 14 gånger högre dos jämfört med det andra läkemedlet, vilket ger bias till fördel för tofacitinib (31). Detsamma gäller studie 5, där tofacitinib användes i en 20 gånger högre dos jämfört med det andra läkemedlet. Dessutom applicerade patienterna själva läkemedlen, vilket innebär att man inte exakt vet hur mycket de faktiskt applicerade (32).

Dosen påverkar läkemedlets effektivitet. Vissa studier har visat att högre doser ger bättre resultat vid behandling av vitiligo i ansiktet och på kroppen, medan andra studier har visat motsatsen. Man bör beakta att ju högre dos, desto större risk för biverkningar. Därför är det viktigt att balansera valet av lämplig dos med patientsäkerheten vid administrering av JAK-hämmare.

Begränsning i studie 1 var att medelåldern för patienterna var 49 år, vilket innebär att de flesta var äldre och led av kroniska, långvariga sjukdomar. Många hade fått tidigare behandlingar, vilket kan förklara svårigheten att behandla dessa patienter (28). I studie 1, 2 och 3 hade flesta av deltagarna vit hy, och detta kan påverka resultatet jämfört med personer med mörk hy (28, 29, 30).

Sammanfattning och framtida forskning

Vitiligo är en kronisk autoimmun sjukdom (1), och varje person reagerar olika på behandling eftersom behandlingar varierar i typ, dosering och administreringsmetod

(topikala eller systemiska). Därför bör valet av behandling bero på svårighetsgraden av sjukdomens spridning hos vitiligo patienten och även omfattningen av personens behov av behandling, dvs. om det påverkar deras liv negativt, särskilt deras psykologiska tillstånd. Biverkningar bör också beaktas vid val av lämplig behandling, eftersom topikala behandlingar har visat färre biverkningar än systemiska behandlingar och topikala JAK-hämmare är mest lämpliga till lokaliserad vitiligo och systemiska JAK-hämmare är mest lämpliga till generaliserad vitiligo. I allmänhet har dock de analyserade studierna visat att JAK-hämmare har lovande resultat när det gäller att stimulera repigmentering hos vitiligopatienter. Framtida studier bör fokusera på kombinationsbehandlingar, den ideala behandlingstiden för att uppnå önskat resultat och långsiktig säkerhet, med målet att uppnå en idealisk balans mellan läkemedelseffektivitet och säkerhet med minsta möjliga biverkningar. (28, 29, 30, 31, 32).

Slutsats och svar på frågeställningar

1. Vilka skillnader i effekt och biverkningsmönster ses vid topikal behandling av vitiligo med ruxolitinib och tofacitinib?

Både topikal ruxolitinib och topikal tofacitinib visade goda resultat vad gäller repigmentering. Ruxolitinib visade bättre resultat, särskilt vid F-VASI (ansiktsrepigmentering), vid en dos på 1,5 %, med fortsatt förbättring vid vecka 52. Detta indikerar att fortsatt behandling är nödvändig för optimala resultat.

Tofacitinib visade också goda resultat, men studien baserades på ett mindre antal deltagare och varade under en kortare period. Det fanns också en bias i dosen som användes för tofacitinib jämfört med takrolimus. Därför kan vi inte bekräfta läkemedlets effektivitet, och ytterligare studier behövs.

När det gäller säkerhet hade båda de topikala läkemedlen få och milda biverkningar, främst klåda och rodnad i området där läkemedlet applicerades. Detta beror på att läkemedel som appliceras topikalt på huden har mindre systemisk absorption och därför inte påverkar andra organ eller orsakar allvarliga biverkningar.

2. Vilka skillnader i effekt och biverkningsmönster ses vid systemisk behandling med Ritlecitinib, Povorcitinib respektive Tofacitinib.

Alla systemiska JAK-hämmare visade effektiva resultat vid behandling av vitiligo i ansiktet och på kroppen (F-VASI och T-VASI). Ritlecitinib, Povorcitinib och oral tofacitinib visade alla god effekt, och ju längre studieperioden var, desto bättre blev resultaten. Vi kan dock säga att dessa läkemedel visade bättre resultat för vitiligo på

kroppen (T-VASI). Därför kan vi dra slutsatsen att systemiska JAK-hämmare är mer effektiva vid aktiv och utbredd vitiligo över hela kroppen, med hänsyn till de biverkningar som kan uppstå vid användning av dem.

Beträffande säkerhet har systemiska JAK-hämmare rapporterats ge fler biverkningar, särskilt ritlecitinib och Povorocitinib, såsom huvudvärk, luftvägsinfektioner och andra allvarliga tillstånd, exempelvis hudcancer, även om det inte har bevisats att dessa sjukdomar orsakats av läkemedlen. Därför bör framtida studier fokusera på långtidsanvändning av dessa läkemedel samt fastställa deras biverkningar och säkerhet för patienten vid långvarig behandling.

TACK

Jag vill uttrycka min uppriktiga tacksamhet till min handledare professor, Rikard Unelius, som gav mig råd, stöd och vägledning under skrivandet av detta examensarbete, jag tackar honom också att han ritade strukturerna för läkemedlen ruxolitinib, ritlecitinib och tofacitinib. Jag riktar också mitt innerliga tack till alla lärare som har följt oss under farmaceutprogrammet vid Linnéuniversitetet. Jag vill uttrycka min djupaste tacksamhet till min man för hans orubbliga stöd under hela mina studier. Jag tackar honom för hans ständiga uppmuntran och tålamod genom de utmanande åren under mina studier på detta program.

Eskilstuna, 2026-03-19

Sama Al Hano Faro

REFERENSER

1. Alikhan A, Felsten LM, Daly M, Petronic-Rosic V. Vitiligo: a comprehensive overview part I. Introduction, epidemiology, quality of life, diagnosis, differential diagnosis, associations, histopathology, etiology, and work-up. *J Am Acad Dermatol*. 2011;65(3):473–91.
2. Ezzedine K, Lim HW, Suzuki T, Katayama I, Hamzavi I, Lan CCE, et al. Revised classification/nomenclature of vitiligo and related issues: the Vitiligo Global Issues Consensus Conference. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2012;25(3): E1-13.
3. Joge RR, Kathane PU, Joshi SH. Vitiligo: a narrative review. *Cureus*. 2022;14(9): e29307.
4. Mahajan VK, Vashist S, Chauhan PS, Mehta KIS, Sharma V, Sharma A. Clinico-epidemiological profile of patients with vitiligo: a retrospective study from a tertiary care center of north India. *Indian Dermatol Online J*. 2019;10(1):38–44.
5. van Geel N, Duponselle J, Delbaere L, Herbelet S, Eleftheriadou V, Ezzedine K, et al. Clinician-reported outcome measures for the assessment of vitiligo: a scoping review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023;37(11):2231–42.
6. Peralta-Pedrero ML, Morales-Sánchez MA, Jurado-Santa Cruz F, De la Torre-García ME, Cruz-Peralta ES, Olguín-García MG. Systematic review of clinimetric instruments to determine the severity of non-segmental vitiligo. *Australas J Dermatol*. 2019;60(3): e178–85.
7. Ezzedine K, Eleftheriadou V, Jones H, Bibeau K, Kuo FI, Sturm D, et al. Psychosocial effects of vitiligo: a systematic literature review. *Am J Clin Dermatol*. 2021;22(6):757–74.
8. Zhang H, Xia M, Li H, Zeng X, Jia H, Zhang W, et al. Implication of immunobiological function of melanocytes in dermatology. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2025 17;68(1):30.
9. Chang WL, Lee WR, Kuo YC, Huang YH. Vitiligo: an autoimmune skin disease and its immunomodulatory therapeutic intervention. *Front Cell Dev Biol*. 2021; 9:797 026.
10. Chen J, Li S, Li C. Mechanisms of melanocyte death in vitiligo. *Med Res Rev*. 2021;41(2):1138–66.
11. Liu H, Wang Y, Le Q, Tong J, Wang H. The IFN- γ -CXCL9/CXCL10-CXCR3 axis in vitiligo: pathological mechanism and treatment. *Eur J Immunol*. 2024 4): e;54(4): e2250281.
12. Gharib K, Gadallah H, Elsayed A. Chemokines in vitiligo pathogenesis: CXCL10 and 12. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2021;14(9):27–32.

13. Dellatorre G, Antelo DAP, Bedrikow RB, Cestari TF, Follador I, Ramos DG, et al. Consensus on the treatment of vitiligo – Brazilian Society of Dermatology. *A Bras Dermatol*. 2020;95(S1):70–82.
14. Sarkar R, Dogra S, Vinay K, Sinha S, Narayan VR, Kumaran MS, et al. Topical tacrolimus in vitiligo: consensus paper from the pigmentary disorder’s society. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2024; 17:2875–86.
15. Khanna U, Khandpur S. What is new in narrow-band ultraviolet-B therapy for vitiligo? *Indian Dermatol Online J*. 2019;10(3):234–43.
16. Zhang H, Xia M, Li H, Zeng X, Jia H, Zhang W, et al. Implication of immunobiological function of melanocytes in dermatology. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2025 17;68(1):30.
17. Liongue C, Sobah ML, Ward AC. Signal transducer and activator of transcription proteins at the nexus of immunodeficiency, autoimmunity and cancer. *Biomedicines*. 2023 23;12(1):45.
18. Harrison DA. The JAK/STAT Pathway. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2012;4(3):a011205.
19. Banerjee S, Biehl A, Gadina M, Hasni S, Schwartz DM. JAK–STAT signaling as a target for inflammatory and autoimmune diseases: current and future prospects. *Drugs*. 2017;77(5):521–46.
20. O’Shea JJ, Kontzias A, Yamaoka K, Tanaka Y, Laurence A. Janus kinase inhibitors in autoimmune diseases. *Ann Rheum Dis*. 2013;72 Suppl 2(0 2): ii111-115.
21. JAK-STAT signaling pathway. In: Wikipedia [Internet]. 2025 [cited 2026 Feb 1]. Available from: https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=JAK-STAT_signaling_pathway&oldid=1321929135.
22. PubChem. Ruxolitinib [Internet]. [cited 2026 Feb 1]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/25126798>.
23. PubChem. Ritlecitinib [Internet]. [cited 2026 Feb 1]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/118115473>.
24. PubChem. Tofacitinib [Internet]. [cited 2026 Feb 1]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/9926791>.
25. PubChem. Povorcitinib [Internet]. [cited 2026 Feb 1]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/86280672>.

26. Rosmarin D, Passeron T, Pandya AG, Grimes P, Harris JE, Desai SR, et al. Two phase 3, randomized, controlled trials of ruxolitinib cream for vitiligo. *N Engl J Med*. 2022 Oct 20;387(16):1445–55.
27. Opzelura (kräm 15 mg/g) • FASS text | FASS vård [Internet]. [cited 2026 May 10]. Available from: <https://fass.se/health/product/20211001000065/fass-text>.
28. Rosmarin D, Pandya AG, Lebwohl M, Grimes P, Hamzavi I, Gottlieb AB, et al. Ruxolitinib cream for treatment of vitiligo: a randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet*. 2020 11;396(10 244):110–20.
29. Ezzedine K, Peeva E, Yamaguchi Y, Cox LA, Banerjee A, Han G, et al. Efficacy and safety of oral ritlecitinib for the treatment of active nonsegmental vitiligo: a randomized phase 2b clinical trial. *J Am Acad Dermatol*. 2023;88(2):395–403.
30. Pandya AG, Ezzedine K, Passeron T, van Geel N, Brown K, Santos LL, et al. Efficacy and safety of the oral janus kinase 1 inhibitor povorcitinib in patients with extensive vitiligo in a phase 2, randomized, double-blinded, dose-ranging, placebo-controlled study. *J Am Acad Dermatol*. 2025;93(4):946–55.
31. Mehta H, Bishnoi A, Vinay K, Kumaran MS, Parsad D. Comparative efficacy of topical tofacitinib versus topical tacrolimus in the treatment of localized vitiligo: a randomized investigator-blinded intraindividual trial. *Br J Dermatol*. 2025 18;193(6):1112–9.
32. Dev A, Vinay K, Bishnoi A, Kumaran MS, Mehta H, Parsad D. Oral tofacitinib in comparison with dexamethasone oral mini-pulse therapy for the treatment of active nonsegmental vitiligo: a randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol*. 2025;93(4):937–45.

BILAGOR

Bilaga 1: De 11 RCT studier som erhållits efter filtrering för artiklar som publicerats mellan ”2020 och 2026”. Vidare användes filter för artiklar som inte skrivits i ”engelska” språket och som inte handlade om ”människor”. I högra kolumnen förklaras varför artiklarna inkluderades/exkluderades.

RCT studier	Inkluderas/Exkluderas - Varför?
1. Efficacy and safety of oral Ritlecitinib for the treatment of active nonsegmental vitiligo: A randomized phase 2b clinical trial.	Inkluderas eftersom den uppfyller inklusionskriterierna, studerar effekten och säkerheten av en JAK-hämmare (Ritlecitinib) till att re-pigmentera och är i systemisk form.
2. Improvements in immune/melanocyte biomarkers with JAK3/TEC family kinase inhibitor Ritlecitinib in vitiligo.	Exkluderas eftersom den inte uppfyller inklusionskriterierna och är irrelevant för forskningsmålet eftersom studien fokus var att mäta förändringar på immunologiska och molekylära biomarkörer mer än effekten på repigmentering.
3. Efficacy and safety of the oral Janus kinase 1 inhibitor Povorcitinib in patients with extensive vitiligo in a phase 2, randomized, double-blinded, dose-ranging, placebo-controlled study.	Inkluderas eftersom den uppfyller inklusionskriterierna, studerar effekten och säkerheten av en JAK-hämmare (Povorcitinib) till att re-pigmentera och är i systemisk form.
4. Ruxolitinib cream for treatment of vitiligo: a randomised, controlled, phase 2 trial.	Inkluderas eftersom den uppfyller inklusionskriterierna, studerar effekten och säkerheten av en JAK-hämmare (Ruxolitinib) till att re-pigmentera och är i topikal form.
5. Ritlecitinib, a JAK3/TEC family kinase inhibitor, stabilizes active lesions and repigments stable lesions in vitiligo.	Exkluderas eftersom de redan hade använt ett befintligt läkemedel som studerats i en annan artikel, eftersom fokuserade på biomarkörer förändringar och mer fokus på aktiva och stabila vitiligo fläckar mer än re-pigmentering mätning.
6. Efficacy and safety of Ritlecitinib in vitiligo patients across Fitzpatrick skin types with biomarker analyses.	Exkluderas eftersom de redan hade använt ett befintligt läkemedel som studerats i en annan artikel, och för att fokuset var att studera biomarkörer förändringar och effekten på JAK-hämmare på olika hud-typer mer än att studera re-pigmentering mätning.
7. Oral Tofacitinib in comparison with dexamethasone oral mini-pulse therapy for the treatment of active nonsegmental vitiligo: A randomized controlled trial.	Inkluderas eftersom den uppfyller inklusionskriterierna, studerar effekten och säkerheten av en JAK-hämmare (Tofacitinib) till att re-pigmentera och är i systemisk form.
8. Response to Ritlecitinib with or without narrow-band ultraviolet B add-on therapy in patients with active nonsegmental vitiligo: Results from a phase 2b extension study.	Exkluderas eftersom den inte uppfyller inklusionskriterierna emedan den studerar effekten av kombinations-behandling.

<p>9. 308 nm Excimer Laser Combined with JAK Inhibitors for Adult Localized Non-Segmental Vitiligo: A Multicenter Randomized Controlled Trial.</p>	<p>Exkluderades eftersom den inte uppfyller inklusionskriterierna emedan den studerar effekten av kombinations-behandling.</p>
<p>10. The efficacy of narrowband ultraviolet B phototherapy combination with Tofacitinib in the treatment of vitiligo: a randomized controlled trial.</p>	<p>Exkluderades eftersom den inte uppfyller inklusionskriterierna emedan den studerar effekten av kombinations-behandling.</p>
<p>11. Comparative efficacy of topical Tofacitinib versus topical Tacrolimus in the treatment of localized vitiligo: a randomized investigator-blinded intraindividual trial.</p>	<p>Inkluderades eftersom den uppfyller inklusionskriterierna, studerar effekten och säkerheten av en JAK-hämmare (Tofacitinib) till att re-pigmentera och är i topikal form.</p>