Empfehlung Basistherapie Januskinase-Inhibitoren (JAKinhibs): Tofacitinib (Xeljanz®), Tofacitinib – Sandoz®, Tofacitinib – Devatis®, Baricitinib (Olumiant®) oder Upadacitinib (Rinvoq®)

VORBEMERKUNG:

Patienten mit chronisch-entzündlichen rheumatischen Erkrankungen, welche einer Basistherapie bedürfen, sollten mindestens einmal pro Jahr durch einen Facharzt für Rheumatologie konsiliarisch gesehen werden.
Die Indikation für eine Basistherapie und die Änderung derselben bedürfen einer fachärztlichen Konsultation.

Rheumatologen wird empfohlen, mit JAKinhibs behandelte Patienten ins SCQM-Register aufzunehmen.

KONTROLLUNTERSUCHUNGEN:

Anamnese/Klinik:

- Infektionen, Reiseanamnese, Tbc Exposition
- Tumorerkrankungen
- Kardiovaskuläre Risikofaktoren und kardiovaskuläre Vorgeschichte, einschliesslich venöser Thrombosen
- Allergische Reaktionen
- SCQM: Jahreskontrolle bei Therapiebeginn, Zwischenkontrollen nach 3 oder 6 Monaten, danach Jahreskontrollen

Labor:

Zeitpunkt **Untersuchung**	**Vor Therapie**	**1. – 3. Monat**	**Ab 3. Monat**
Blutbild CRP, BSR	+	nach 2 Monaten	3-monatlich
Transaminasen	+	nach 2 Monaten	3-monatlich
Cholesterin (HDL, LDL), Triglyceride	+	nach 2 Monaten	alle 6 – 12 Monate
HBV, HCV, HIV-Serologie	+		
Tuberkulosetest Mantoux-Test oder IGRA	+		
Thorax-Röntgen	+		

DOSIERUNG:

Tofacitinib:
Empfohlene Dosierung: 5 mg morgens und abends.

Baricitinib:
Empfohlene Dosierung: 4 mg pro Tag;
2 mg/Tag bei Patienten > 75 Jahre oder mit erhöhten Risiken (Infektionen, Niereninsuffizienz) sowie als Erhaltungstherapie bei Patienten in Remission

Upadacitinib:
Empfohlene Dosierung: 15 mg pro Tag;

© Schweizerische Gesellschaft für Rheumatologie (www.rheuma-net.ch)

NEBENWIRKUNGEN UND VERHALTEN:

Nebenwirkung	Dosisreduktion	Unterbruch	Abbruch
Infektionen *		+	(+)
Unterleibsschmerzen **		+	(+)
Neutropenie Anämie Lymphopenie		<1x10^3/µl Hb < 8g/dl oder Senkung >2g/dl	<0,5x10^3/µl <0,5x10^3/µl
Anhaltende Erhöhung der Transaminasen	<1-3 x über der Norm	>3-5 x über der Norm	>5 x über der Norm
Hyperlipidämie ***	(+)		

* Die Inzidenz klinisch bedeutsamer Infektionen war in den Studien mit JAKinhibs höher als in der Placebogruppe. Insbesondere wurde mit JAKinhibs eine Zunahme der Häufigkeit von Gürtelrose festgestellt. Bei Infektionen sollte die Behandlung mit JAKinhibs je nach Schweregrad vorübergehend oder ganz abgesetzt werden.

** In seltenen Fällen kam es bei der Behandlung mit JAKinhibs zu Magen-Darm-Perforationen.

*** Bei Hyperlipidämie Behandlung gemäss den Richtlinien der Arbeitsgruppe Lipide und Atherosklerose der Schweizerischen Gesellschaft für Kardiologie (https://www.agla.ch).

Eine Zunahme der Inzidenz **tiefer Venenthrombosen** wird bei mehreren JAKinhibs beobachtet, insbesondere bei höheren Dosierungen (z. B. Baricitinib 4 mg/T oder Tofacitinib 2 * 10 mg/T). Gemäss vorläufigen Informationen ist Vorsicht geboten, insbesondere wenn andere prädisponierende Faktoren vorliegen, welche das Auftreten von TVT begünstigen können (u. A. Vorgeschichte von Venenthrombosen oder Thromboembolien, Verwendung von hormonellen Verhütungsmitteln oder Hormonersatztherapie, großen Operationen oder längerer Ruhigstellung, Alter über 50, Übergewicht, gleichzeitige Verwendung von Coxibe, Bewegungsmangel, Rauchen).

In einer großen randomisierten Phase-4-Studie mit Tofacitinib (Open Surveillance) wurde eine Zunahme der Inzidenz von **schweren Infektionen, schweren kardiovaskulären Komplikationen und bösartigen Erkrankungen** im Vergleich zu TNF-Hemmern festgestellt. Zu Baricitinib und Upadacitinib liegen zum jetzigen Zeitpunkt nicht genügend Daten vor, um beurteilen zu können, ob es sich um einen Klasseneffekt oder einen Effekt von Tofacitinib allein handelt. Eine ähnliche Studie mit Baricitinib (RA BRIDGE und RA BRANCH) zeigt keinen Anstieg schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse und bösartiger Erkrankungen.

Die Gesundheitsbehörden (Swissmedic, EMA, FDA) haben derzeit einen möglichen Klasseneffekt postuliert und schlagen aus Risikogründen vor, diese Medikamentenklasse jüngeren Patienten (< 65 Jahre) ohne kardiovaskuläre oder Krebsrisikofaktoren (Rauchen, etc.) vorzubehalten.

INDIKATIONEN:

Schwere oder mittelschwere rheumatoide Arthritis, nach Versagen oder Unverträglichkeit einer Standardtherapie mit konventionellen synthetischen Antirheumatika (csDMARDs), darunter Methotrexat. Anwendung in der Monotherapie oder in Verbindung mit klassischen Basistherapien.

Aktive Psoriasis-Arthritis (PsA): Upadacitinib und Tofacitinib als Monotherapie oder in Kombination mit einem csDMARD zur Behandlung von Patienten, die nicht ausreichend auf die DMARD-Therapie angesprochen oder sie nicht vertragen haben.

Aktive ankylosierende Spondylitis (AS): Upadacitinib und Tofacitinib, zur Behandlung von Patienten, die auf nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) nicht ausreichend ansprechen.

Rezidivierende Riesenzellarteriitis, bei Behandlung mit Upadacitinib in Kombination mit einer schrittweise zu reduzierenden Kortikosteroid-Therapie.

JAK-Hemmer sollten erst nach Abwägung der relevanten Risikofaktoren (siehe obenerwähnter Abschnitt zu den Nebenwirkungen) in Betracht gezogen werden, insbesondere der Risikofaktoren für kardiovaskuläre Komplikationen, bösartige Tumoren und/oder thromboembolische Ereignisse. Wenn die relevanten Risikofaktoren angemessen behandelt werden (z. B. kardiovaskuläre Risikofaktoren), kann eine Ausweitung der Indikation über die von Swissmedic empfohlene Population (siehe oben) hinaus in Betracht gezogen werden, insbesondere eine Fortsetzung der Behandlung über die Altersgrenze von 65 Jahren hinaus, nach Rücksprache mit der Patientin oder dem Patienten oder falls keine Alternative vorhanden ist.

Eine vorgängige Zustimmung der Krankenkasse für die Kostenübernahme ist erforderlich.

KONTRAINDIKATIONEN:

- Überempfindlichkeit auf JAKinhib oder einer der Hilfsstoffe, gemäss Zusammensetzung
- Schwere fortschreitende Infektion
- Schwere Leberinsuffizienz (Child-Pugh Klasse C)
- Neutropenie <1 x 10^3/µl
- Anämie < 8 oder 9 g/dl
- Schwangerschaft und Stillen (bei Tierversuchen wurden teratogene Wirkungen beobachtet)
- Schwere Niereninsuffizienz (GFR < 30 ml/min): Von Baricitinib oder Upadacitinib (wenn GFR <15 ml/min) wird abgeraten, für Tofacitinib wird eine Anpassung der Dosis empfohlen (5 mg, eine tägliche Einnahme)

VORSICHTSMASSNAHMEN:

- Keine Impfungen mit Lebendimpfstoffen unmittelbar vor und während Therapie mit JAKinhibs.
- Bei Niereninsuffizienz Anpassung der Dosen: Tofacitinib: Bei schwer eingeschränkter Nierenfunktion 1 tägliche Einnahme von 5 mg erwägen. Bei moderat eingeschränkter Nierenfunktion Dosis von max. 2 x 5 mg/Tag nicht überschreiten. Baricitinib: Dosis bei moderat eingeschränkter Nierenfunktion auf 2 mg/Tag reduzieren, nicht empfohlen bei starker Niereninsuffizienz. Upadacitinib: kontraindiziert bei terminaler Niereninsuffizienz (< 15 mg/ml/min)
- Bei moderat eingeschränkter Leberfunktion Dosis von 2x 5 mg Tofacitinib/Tag nicht überschreiten. Bei starker Leberinsuffizienz wird der Einsatz von JAKinhibs nicht empfohlen.
- Ein Tuberkulosetest wird empfohlen. Im Falle einer positiven Reaktion auf den Mantoux-Test > 5mm oder den IGRA-Test (=interferon gamma release assay - z. B. quantiFERON TB Gold® oder T-SPOT TB®) und/oder radiologische Anzeichen von Tuberkulose, oder beim Kontakt mit einem Patienten mit aktiver Tuberkulose: Die IGRA-Tests haben bei Patienten mit nicht geschwächtem Immunsystem sowie – laut grössenmässig begrenzten Studien – sogar bei Patienten mit Autoimmunkrankheiten unter Basisbehandlung eine höhere Sensitivität und Spezifität gezeigt. Diese Tests werden zudem nicht durch den BCG-Impfstoff beeinflusst. Bei Verdacht auf latente Tuberkulose prophylaktische Behandlung mit Isoniazid (300 mg/Tag) in Kombination mit Vitamin B6 für 9 Monate. Alternativ Rifampicin (600 mg/Tag) für 4 Monate. Die prophylaktische Behandlung sollte mindestens 1 Monat vor dem Beginn von JAKinhib erfolgen.
- Im Fall einer Hepatitis B oder C oder HIV-Infektion sind die Risiken von Fall zu Fall abzuschätzen. Das Risiko einer Reaktivierung einer HBV / HCV-Infektion ist nicht bekannt.
- Bei einer früheren Krebserkrankung ist das Zentrum zu kontaktieren.
- In seltenen Fällen sind unter JAKinhibs gastrointestinale Perforationen aufgetreten. Im Falle vorgängiger Divertikulitis oder gastrointestinaler Perforation ist grösste Vorsicht ist geboten.
- Unter JAKinhibs wurde eine Zunahme der Häufigkeit von Zoster-Fällen beobachtet. Treten Symptome eines Herpes Zoster auf, so muss JAKinhib vorübergehend abgesetzt und eine antivirale Therapie eingeleitet werden.
- **Bei einer persönlichen Krebsanamnese oder kardiovaskulären Risikofaktoren empfehlen internationale Leitlinien vorzugsweise die Verwendung eines anderen b/tsDMARD.**

INTERAKTIONEN:

- Tofacitinib und Upadacitinib werden hauptsächlich durch CYP3A4 metabolisiert, daher verstärken CYP3A4-Hemmer (Ketoconazol, Fluconazol, Cyclosporin) deren Wirkung, während CYP3A4-Induktoren (Rifampicin) sie abschwächen.
- Baricitinib wird auch durch CYP3A4 metabolisiert, aber die Kombination von CYP3A4-Inhibitoren (Ketoconazol, Fluconazol, Cyclosporin) mit CYP3A4-Induktoren (Rifampicin) führt zu keiner wesentlichen Veränderung des Baricitinib-Spiegels.
- Keine Interaktion der JAKinhibs mit Methotrexat
- Es liegen nur begrenzte Daten zur Verwendung von JAKinhibs in Kombination mit biologischen Arzneimitteln vor; ein erhöhtes Infektionsrisiko ist möglich. Eine Therapie in Verbindung mit biologischen Medikamenten wird nicht empfohlen.

- Tofacitinib hemmt einen organischen Kationentransporter (OCT2), wovon Chloroquin Substrat ist; daher kann die Konzentration von Chloroquin unter Tofacitinib ansteigen.
- Baricitinib verwendet einen organischen Anionentransporter (OAT3); wenn ein OAT3-Inhibitor wie Probenecid verwendet wird, ist eine Reduzierung der Dosis von Baricitinib auf 2 mg/Tag empfohlen.

WIRKMECHANISMUS:

JAKinhibs sind kleine Moleküle, die Januskinasen (JAK) hemmen, wobei Tofacitinib mit höherer Spezifität JAK1 und 3 und in geringerem Masse JAK2 und TKY2 inhibiert. Baricitinib hemmt JAK1 und 2 stärker und in geringerem Masse TYK2. Upadacitinib hemmt selektiv JAK1 und in geringerem Masse JAK2 und 3, Januskinasen sind an der intrazellulären Signalübertragung von Zytokinrezeptoren beteiligt. Ihre Inhibition blockiert die Wirkung verschiedener Zytokine, insbesondere solcher, die aufgrund ihrer entzündungsfördernden Wirkung an der Pathogenese der RA beteiligt sind (u. a. IL-6, IL-12, IL-15, IL-21, IL-12) 23, Infγ oder GMCSF).

Die Halbwertszeit von Tofacitinib beträgt ungefähr 3 Stunden. Die Ausscheidung erfolgt zu 70% über die Leber und zu 30% über die Nieren.

Die Halbwertszeit von Baricitinib beträgt ungefähr 13 Stunden. Die Ausscheidung erfolgt zu mehr als 75% über die Nieren.

Die Halbwertszeit von Upadacitinib beträgt zwischen 9 und 14 Stunden. Es wird zu 24% über die Nieren, zu 34% über die Leber und zu 38% unverändert über den Stuhlgang ausgeschieden.

Die effektive Wirksamkeit von JAKinhibs sollte nach etwa 3-6 Monaten beurteilt werden.

PRÄPARATE :

- Tofacitinib: Xeljanz® Filmtabletten à 5 mg
- Tofacitinib: Sandoz® comprimés à 5 mg
- Tofacitinib: Devatis® comprimés à 5 mg
- Baricitinib: Olumiant® Filmtabletten à 2 mg und 4 mg
- Upadacitinib: Rinvoq® Filmtabletten à 15 mg

Preise: Spezialitätenliste