

Empfehlung Basistherapie Januskinase-Inhibitoren (JAKInhibs): Tofacitinib oder Baricitinib

VORBEMERKUNG:

Patienten mit chronisch-entzündlichen rheumatischen Erkrankungen, die einer Basistherapie bedürfen, sollten mindestens einmal pro Jahr durch einen Facharzt für Rheumatologie konsiliarisch gesehen werden. Die Indikation zur Auswahl des Basistherapeutikums und Änderungen desselben bedürfen einer fachärztlichen Konsultation.

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

KONTROLLUNTERSUCHUNGEN:

Anamnese/Klinik:

- Infektionen, Reiseanamnese, Tbc Exposition
- Tumorerkrankungen
- Allergische Reaktionen
- SCQM Jahreskontrolle bei Therapiebeginn, Zwischenkontrollen nach 3 oder 6 Monaten, danach Jahreskontrollen

Labor:

Zeitpunkt	Vor Therapie	1. – 2. Monat	Ab 3. Monat
Untersuchung			
Blutbild CRP, BSR	+	4-wöchentlich	3-monatlich
Transaminasen	+	4-wöchentlich	3-monatlich
Cholesterin (HDL, LDL), Triglyceride	+	nach 2 Monaten	alle 6 – 12 Monate
HBV, HCV, HIV-Serologie	+		
Mantoux-Test oder IGRA*	+		
Thorax-Röntgen	+		

*Interferon-gamma release assay

DOSIERUNG:

Tofacitinib :

- Empfohlene Dosierung: 5 mg morgens und abends. Möglichkeit einer Erhöhung auf 10 mg*2/Tag, je nach Therapieansprechen
- Maximale Dosierung: 10 mg morgens und abends.

Baricitinib:

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

NEBENWIRKUNGEN UND VERHALTEN:

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

* Die Inzidenz klinisch bedeutsamer Infektionen war in den Studien mit JAKInhibs höher als in der Placebogruppe. Bei Infektionen sollte JAKInhibs je nach Schweregrad pausiert oder 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>).

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.

Eine vorgängige Zustimmung der Krankenkasse für die Kostenübernahme ist erforderlich.

KONTRAINDIKATIONEN:

- Überempfindlichkeit auf den jeweiligen JAK-Inhibitor oder auf eine ihrer Hilfsstoffe, gemäss Zusammensetzung
- Schwere fortschreitende oder opportunistische Infektion
- Schwere Leberinsuffizienz (Child-Pugh Klasse C)
- Neutropenie <1x10³/µl
- Anämie < 8 g/dl
- Schwangerschaft und Stillen (bei Tierversuchen wurde teratogene Wirkung beobachtet)
- Schwere Niereninsuffizienz (GFR < 30 ml/min): Von Baricitinib 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 Jakinib
- Bei Niereninsuffizienz Anpassung der Dosen: Tofacitinib: Bei starker Niereninsuffizienz 1 tägliche Einnahme von 5 mg erwägen. Bei moderater Niereninsuffizienz (eGFR 30-60 ml/min) Dosis von max. 2x 5 mg/Tag nicht überschreiten. Baricitinib :
Dosis bei gemässiger Niereninsuffizienz auf 2 mg/Tag reduzieren, nicht empfohlen bei starker Niereninsuffizienz.
- Bei mässiger Leberinsuffizienz Dosis von 2x 5 mg Tofacitinib/Tag nicht überschreiten. Bei starker Leberinsuffizienz ist der Gebrauch von Tofacitinib kontraindiziert und derjenige von Baricitinib wird nicht empfohlen.
- Ein Tuberkulostest wird empfohlen. Im Falle einer positiven Reaktion auf den Mantoux-Test > 5mm oder den IGRA-Test und/oder radiologische Anzeichen von Tuberkulose, oder beim Kontakt mit einem Patienten mit aktiver

- 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 Tofacitinib 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 Krebserkrankung ist das Zentrum zu kontaktieren.
 - Seltene Fälle von gastrointestinaler Perforation mit Tofacitinib wurden berichtet. Im Falle vorgängiger Divertikulitis oder gastrointestinaler Perforation ist grösste Vorsicht geboten.
 - Eine Zunahme der Häufigkeit von Zoster-Fällen mit Tofacitinib wurde berichtet. Treten Symptome eines Herpes zoster auf, so muss Tofacitinib vorübergehend abgesetzt und eine antivirale Therapie eingeleitet werden.

SCREENING LATENTER TUBERKULOSE:

Anstelle des Mantoux-Tests ist es auch möglich, IGRA-Tests (Interferon-gamma-Freisetzungstest - z. B. QuantiFERON TB Gold oder T-SPOT TB) durchzuführen. Solche Tests haben bei nicht immunsupprimierten Patienten und, laut begrenzten Studien, sogar bei Patienten mit Autoimmunkrankheiten unter Hintergrundbehandlung eine höhere Sensitivität und Spezifität gezeigt. Darüber hinaus werden diese Tests nicht durch den BCG-Impfstoff beeinflusst.

INTERAKTIONEN:

- Tofacitinib wird durch CYP3A4 metabolisiert, daher verstärken CYP3A4-Hemmer (Ketoconazol, Fluconazol, Cyclosporin) dessen Wirkung, während CYP3A4-Induktoren (Rifampicin) die Wirkung von Tofacitinib abschwächen.
- Baricitinib wird 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 genannten JAK-Inhibitoren mit Methotrexat
- Es liegen nur begrenzte Daten zur Verwendung von JAK-Inhibitoren 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), dessen Chloroquin ein 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:

JAK-Inhibitoren sind kleine inhibitorische Moleküle von Januskinasen (JAK), wobei Tofacitinib mit höherer Spezifität JAK1 und 3 und in geringerem Maße JAK2 inhibiert. Baricitinib hemmt JAK1 und 2 stärker und in geringerem Maße JAK3 und TYK2. 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-23, Infy oder GM-CSF).

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 effektive Wirksamkeit von JAK-Inhibitoren sollte nach etwa 3-6 Monaten beurteilt werden.

PRÄPARATE:

- Tofacitinib : Xeljanz® Filmtabletten à 5 mg
- Baricitinib : Olumiant® Filmtabletten à 2 mg und 4 mg

Preise (Spezialitätenliste): <http://www.spezialitaetenliste.ch/ShowPreparations.aspx>