

# Schweizerische Gesellschaft für Rheumatologie

## Empfehlung Basistherapie Tofacitinib (Xeljanz®)

### 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 zur Auswahl des Basistherapeutikums und Änderungen desselben bedürfen einer fachärztlichen Konsultation.

Patienten die mit Tofacitinib behandelt werden, sollten via Facharzt Rheumatologie ins SCQM eingeschlossen werden.

### KONTROLLUNTERSUCHUNGEN:

#### Anamnese/Klinik:

- Infektionen, Reiseanamnese, Tbc Exposition
- Hautläsionen
- Tumore
- Allergische Reaktionen
- SCQM Jahreskontrolle bei Therapiebeginn, Zwischenkontrollen nach 3, evtl. 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	+		

### DOSIERUNG:

- Empfohlene Dosis: 5mg morgens und abends  
Je nach klinischem Ansprechen Steigerung auf 10mg möglich
- Maximale Dosis: 10mg morgens und abends

**NEBENWIRKUNGEN UND VERHALTEN:**

Nebenwirkung	Dosisreduktion	Unterbruch	Abbruch
Infekt *		+	(+)
Abdominalschmerzen **		+	(+)
Neutropenie		<1x10 <sup>3</sup> /µl	<0,5x10 <sup>3</sup> /µl
Anämie		Hb < 8g/dl oder Abfall >2g/dl	
Lymphopenie		<1x10 <sup>3</sup> /µl	<0,5x10 <sup>3</sup> /µl
Persistierend erhöhte Transaminasen	>1-3x obere Norm	>3-5x obere Norm	>5x obere Norm
Hyperlipidämie ***	(+)		

\* Die Inzidenz klinisch bedeutsamer Infektionen war in den Studien mit Tofacitinib höher als in der Placebogruppe. Bei Infektionen sollte Tofacitinib je nach Schweregrad pausiert oder abgesetzt werden.

\*\* Unter Tofacitinib sind selten Magen-Darm Perforationen aufgetreten

\*\*\* Bei Hyperlipidämie Behandlung gemäss Richtlinien der Arbeitsgruppe Lipide und Atherosklerose der Schweiz. Gesellschaft für Kardiologie ([www.agla.ch](http://www.agla.ch)).

**INDIKATION:**

Mittelschwere bis schwere rheumatoide Arthritis nach Versagen oder Intoleranz einer Behandlung mit Methotrexat. Einsatz als Monotherapie oder kombiniert mit konventionellen Basistherapeutika. Eine Kostengutsprache ist erforderlich.

**KONTRAINDIKATIONEN:**

- Ueberempfindlichkeit gegenüber Tofacitinib oder der Hilfsstoffe gemäss Zusammensetzung
- Patienten mit aktiven, schweren Infektionen
- Schwere Leberinsuffizienz (Child-Pugh Klasse C)
- Neutropenie <1x10<sup>3</sup>/ul
- Anämie <9 g/dl
- Schwangerschaft und Stillzeit (teratogen im Tierversuch)

**VORSICHTSMASSNAHMEN:**

- Keine Impfungen mit Lebendimpfstoffen unmittelbar vor und während Therapie mit Tofacitinib
- Bei mittelschwerer bis schwerer Niereninsuffizienz maximale Dosierung 5mg 2x/d.
- Bei mittelschwerer Leberinsuffizienz maximale Dosierung 5mg 2x/d. Bei schwerer Leberinsuffizienz darf Tofacitinib nicht angewendet werden.
- Es wird ein Tbc Screening empfohlen. Bei positivem Mantoux-test >5mm bzw. pos. IGRA und/oder radiologisch Tbc-Residuen oder Kontakt mit offener Tbc: INH-Prophylaxe (300 mg/d) in Kombination mit Vitamin B6, während 9 Monaten. Alternative: Rifampicin 600mg/d für 4 Monate. Beginn der Prophylaxe mindestens 1 Monat vor Beginn der Behandlung mit Tofacitinib.
- Bei Hepatitis B und C sowie HIV individuelle Risikoabschätzung. Das Reaktivierungsrisiko bei HBV/HCV Infektion ist nicht bekannt.
- Bei Malignom in der Anamnese Rücksprache mit Zentrum
- Unter Tofacitinib sind selten Magen-Darm Perforationen aufgetreten. Bei Patienten mit St.n. Divertikulitis oder Magen-Darm-Perforation ist besondere Vorsicht geboten.
- Eine erhöhte Rate von Herpes Zoster unter Behandlung mit Tofacitinib wurde beschrieben. Bei entsprechender Symptomatik sollte Tofacitinib pausiert und eine antivirale Behandlung begonnen werden.

**SCREENING FÜR LATENTE TBC:**

Anstelle des Mantoux-Tests kann ein IGRA (IFN-gamma release assay) verwendet werden (z.B. quantiFERON TB Gold oder T-SPOT TB). Diese weisen eine höhere Sensitivität und Spezifität auf bei nicht-immunsupprimierten Patienten, und gemäss kleineren Studien auch bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen unter Basistherapie. Insbesondere werden diese Tests durch eine BCG Impfung nicht beeinflusst.

**INTERAKTIONEN:**

- Tofacitinib wird durch CYP3A4 metabolisiert: CYP3A4-Inhibitoren (Ketokonazol, Fluconazol, Cyclosporin) verstärken, CYP3A4-Induktoren (Rifampicin) vermindern die Wirkung von Tofacitinib.
- keine Interaktion mit Methotrexat
- Ueber die Anwendung von Tofacitinib in Kombination mit Biologika liegen keine Daten vor, ein Anstieg des Infektionsrisikos ist möglich. Eine Kombination mit Biologika sollte vermieden werden.
- Tofacitinib hemmt einen kationischen Transporter (OCT2), für den Chloroquin ein Substrat ist, sodass unter Tofacitinib die Chloroquinspiegel erhöht sein können.

**WIRKMECHANISMUS:**

Tofacitinib ist ein kleinmolekularer Inhibitor von Januskinasen (JAK) und hemmt spezifisch JAK1 und JAK3, weniger stark auch JAK2. Die JAK sind für die intrazelluläre Signalübermittlung von Zytokinrezeptoren verantwortlich. Durch eine JAK-Hemmung wird die Wirkung von verschiedenen Zytokinen blockiert, darunter auch solche, die aufgrund einer proinflammatorischen Wirkung bei der Pathogenese der RA eine Rolle spielen (u.a. IL-6, IL-12, IL-15, IL-21, IL-23)

Die Halbwertszeit von Tofacitinib beträgt ca 3 Std. Tofacitinib wird zu 70% über die Leber und zu 30% über die Niere ausgeschieden.

**PRÄPARATE:**

- Xeljanz<sup>®</sup> Tabletten à 5 mg und 10mg  
Preise (Spezialitätenliste) : <http://bag.e-mediat.net/SL2007.Web.External/ShowPreparations.aspx>