

## Empfehlung Basistherapie Januskinase-Inhibitoren (JAKInhibs): Tofacitinib (Xeljanz®), 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
- Allergische Reaktionen
- SCQM: Jahreskontrolle bei Therapiebeginn, Zwischenkontrollen nach 3 oder 6 Monaten, danach Jahreskontrollen

#### **Labor:**

<b>Zeitpunkt</b>	<b>Vor Therapie</b>	<b>1. – 3. Monat</b>	<b>Ab 3. Monat</b>
<b>Untersuchung</b>			
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	+		
Tuberkulostest 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;

## **NEBENWIRKUNGEN UND VERHALTEN:**

<b>Nebenwirkung</b>	<b>Dosisreduktion</b>	<b>Unterbruch</b>	<b>Abbruch</b>
Infektionen *		+	(+)
Unterleibsschmerzen **		+	(+)
Neutropenie Anämie Lymphopenie		<1x10 <sup>3</sup> /µl  Hb < 8g/dl oder Senkung >2g/dl  <1x10 <sup>3</sup> /µl	<0,5x10 <sup>3</sup> /µl   <0,5x10 <sup>3</sup> /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>).

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 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).

## **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) in Kombination oder nicht mit einem csDMARD zur Behandlung von Patienten, die nicht ausreichend auf die DMARD-Therapie angesprochen oder sie nicht vertragen haben.

Aktive ankylosierende Spondylitis (AS) mit Upadacitinib bei Patienten, die auf nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) nicht ausreichend ansprechen.

Angesichts des erhöhten Risikos für schwere Infektionen, Herzinfarkte und bösartige Erkrankungen im Zusammenhang mit Tofacitinib sollte diese Behandlung bei Patienten über 65 Jahren, Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren, Rauchern oder ehemaligen Rauchern und Patienten mit aktuellen oder früheren bösartigen Erkrankungen nur dann angewendet werden, wenn es keine geeigneten therapeutischen Alternativen gibt.

Eine vorgängige Zustimmung der Krankenkasse für die Kostenübernahme ist erforderlich.

JAKInhibs, 10-2021

### **KONTRAINDIKATIONEN:**

- Überempfindlichkeit auf JAKInhib oder einer der Hilfsstoffe, gemäss Zusammensetzung
- Schwere fortschreitende Infektion
- Schwere Leberinsuffizienz (Child-Pugh Klasse C)
- Neutropenie  $<1 \times 10^3/\mu\text{l}$
- Anämie  $< 8$  oder  $9 \text{ g/dl}$
- Schwangerschaft und Stillen (bei Tierversuchen wurden teratogene Wirkungen beobachtet)
- Schwere Niereninsuffizienz (GFR  $< 30 \text{ ml/min}$ ): Von Baricitinib oder Upadacitinib (wenn GFR  $<15 \text{ ml/min}$ ) 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.  $2 \times 5 \text{ mg/Tag}$  nicht überschreiten. Baricitinib: Dosis bei moderat eingeschränkter Nierenfunktion auf  $2 \text{ mg/Tag}$  reduzieren, nicht empfohlen bei starker Niereninsuffizienz. Upadacitinib: kontraindiziert bei terminaler Niereninsuffizienz ( $< 15 \text{ mg/ml/min}$ )
- Bei moderat eingeschränkter Leberfunktion Dosis von  $2 \times 5 \text{ mg Tofacitinib/Tag}$  nicht überschreiten. Bei starker Leberinsuffizienz wird der Einsatz von JAKInhibs nicht empfohlen.
- Ein Tuberkulostest wird empfohlen. Im Falle einer positiven Reaktion auf den Mantoux-Test  $> 5 \text{ mm}$  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 ( $300 \text{ mg/Tag}$ ) in Kombination mit Vitamin B6 für 9 Monate. Alternativ Rifampicin ( $600 \text{ mg/Tag}$ ) 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.

### **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  $2 \text{ mg/Tag}$  empfohlen.

### **WIRKMECHANISMUS:**

JAKInhibs sind kleine Moleküle, die Januskinasen (JAK) hemmen, wobei Tofacitinib mit höherer Spezifität JAK1 und 3 und in geringerem Masse JAK2 und TYK2 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-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 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
- Baricitinib: Olumiant® Filmtabletten à 2 mg und 4 mg
- Upadacitinib: Rinvoq® Filmtabletten à 15 mg.

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