Lernziel:
- Funktionsweise und Indikation der JAKi
- Beachtenswerte Punkte beim Einsatz der JAKi:
  - Indikationen
  - Behandlungsdosis und Komedikation bei immunvermittelten entzündlichen Erkrankungen
  - Kontraindikationen
  - Labor und klinische Überwachung in der Nachsorge
  - Vorbehandlungsscreening und -risiken
  - Nebenwirkungen
- COVID-19 bei immunvermittelten entzündlichen Erkrankungen

Konsensus: Sechs beachtenswerte Aspekte beim Einsatz von Januskinase-Inhibitoren (JAKi)[1]

AUTOREN

em. o. Univ.-Prof. Dr. Josef Smolen[1]
Ing. Mag. Dr. Christian Kienbacher[2]

[1] Klinische Abteilung für Rheumatologie, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien
E: josef.smolen@meduniwien.ac.at
[2] Innere Medizin II, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Eisenstadt
E: office@healthconcept.at

Einleitung

Durch die Aufklärung der Zytokinrezeptor-Signaltransduktionswege wurden neue Möglichkeiten zur Modifizierung der Zytokin-Effektorfunktion und damit zur Behandlung von immunvermittelten entzündlichen Erkrankungen (immune-mediated inflammatory diseases – IMID) eröffnet.
Januskinasen (JAK) sind zytoplasmatische Tyrosinkinasen, die mit den zytoplasmatischen Domänen von Typ-I- und Typ-II-Zytokinrezeptoren assoziiert sind und durch unterschiedlichste Zytokine als Liganden dieser Rezeptoren aktiviert werden. Die JAK-Enzyme (JAK1, 2, 3 und TYK2) funktionieren als Dimere und phosphorylieren nach ihrer Aktivierung die Transkriptionsfaktoren der STAT-Familie (signal transducer and activator of transcription), die anschließend die Gentranskription im Zellkern induzieren.[2]
Januskinase-Inhibitoren (JAKi) hemmen diese Signalwege reversibel. Viele Zytokine, wie Interleukin(IL)-2, 6, 12, 15 und 23, sowie Interferone nutzen den JAK-STAT-Signaltransduktionsweg. Auch hämatopoetische Wachstumsfaktor-Rezeptoren, wie die für Erythropoietin (EPO), Thrombopoietin (TPO) und Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierender Faktor (GM-CSF), nutzen den JAK-STAT-Weg.[3] Somit sind JAKi durch ihren Wirkmechanismus auf die Signaltransduktion mehrerer Zytokine (und somit die Aktivierung entzündlicher und anderer Geschehen durch diese) bei einer Reihe von IMIDs effektiv.
Fünf JAKi – Tofacitinib, Baricitinib, Peficitinib, Upadacitinib und Filgotinib – sind derzeit für den therapeutischen Einsatz bei einer oder mehreren IMIDs wie rheumatoide Arthritis (RA), Psoriasis-Arthritis (PsA) und Colitis ulcerosa (CU) zugelassen, wenn auch nicht alle in allen Regionen. Die Wirkstoffe, die in diese Signalwege eingreifen, die JAKi, sind sogenannte „targeted synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs“ (tsDMARDs). Nach den Biologika (bDMARDs) stellen sie als gezielte („targeted“) Therapie die aktuellste Entwicklung in der Rheumatologie dar.
bDMARDs verhindern die Interaktion eines spezifischen Liganden mit seinem Rezeptor, führen zur Elimination bestimmter Zellpopulationen oder beeinflussen den Cross-Talk zwischen ihnen. Während sie als monoklonale Antikörper oder Rezeptorkonstrukte außerhalb der Zelle oder an der Zelloberfläche wirken, ohne in die Zelle zu gelangen, dringen JAKi als kleine chemische Moleküle in die Zelle ein und entfalten ihre Wirksamkeit im Bereich der intrazellulären Domäne des Rezeptors. ▸

Fotos: privat

Tab. 1: Beachtenswerte Punkte im Überblick

I.	**Indikationen***	☐
1	Patienten mit immunvermittelten entzündlichen Erkrankungen (IMIDs), bei denen vorherige konventionelle und/oder biologische Therapien versagt haben: • **rheumatoide Arthritis (RA)** • **Psoriasis-Arthritis PsA)** • **Colitis ulcerosa (CU)**	☐
2	Derzeit gibt es keine direkten Hinweise für die Überlegenheit eines JAKi gegenüber einem anderen JAKi hinsichtlich Wirksamkeit oder Sicherheit.	☐
II.	**Behandlungsdosis und Komedikation bei verschiedenen IMIDs**	☐
1	Für die jeweilige Krankheitsentität sollte die jeweils empfohlene Dosis eingesetzt werden.	☐
2	Eine **Dosisanpassung** ist in Betracht zu ziehen bei: • Patienten höheren Alters (> 70 Jahre) • deutlich eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion • Risiko von Arzneimittelwechselwirkungen • weiteren Komorbiditäten	☐
3	Bezüglich der Komedikation sollte den spezifischen Empfehlungen für die jeweilige Erkrankung gefolgt werden; bei RA sollte ein JAKi zusätzlich zur bisherigen csDMARD-Therapie (z. B. MTX) appliziert werden, sofern keine Unverträglichkeit des csDMARDs besteht.	☐
4	Eine Dosisreduktion des JAKi sollte bei RA-Patienten mit anhaltender CDAI- oder Boole'scher Remission erwogen werden, bei Fortsetzung der csDMARDs.	☐
III.	**Kontraindikationen** (siehe auch Zulassungstext und Warnhinweise)	☐
1	Schwere aktive (oder chronische) Infektionen, inkl. Tuberkulose und opportunistische Infektionen	☐
2	Aktive Malignome	☐
3	Schwere Organfunktionsstörungen: • schwere Lebererkrankung (Child-Pugh C) • schwere Nierenerkrankung	☐
4	Schwangerschaft und Stillzeit	☐
5	Rezidivierende VTE (sofern nicht antikoaguliert)	☐
IV.	**Vorbehandlungsscreening und -risiken**	☐
1	Anamnese und physikalische Untersuchung	☐
2	Routinelaboruntersuchungen: • Voll- und Differenzialblutbild • Transaminasen • Nierenfunktion • Lipidwerte ca. 3 Monate nach Therapiebeginn (und ggf. zu Beginn der Therapie, sofern nicht innerhalb der letzten 12 Monate gemessen) • keine Routine-CPK-Tests nötig	☐
3	• Hepatitis B (Hepatitis-B-Surface-Antigen, Hepatitis-B-Surface-Antikörper, Hepatitis-B-Core-Antikörper mit HBV-DNA-Test bei positivem Surface-Antigen) • Hepatitis-C-Testung (Hepatitis-C-Antikörper, mit HCV-RNA-Test bei positivem Antikörper)	☐
4	Testung auf das humane Immundefizienz-Virus in Hochrisikopopulationen	☐
5	Tuberkulose-Screening nach nationalen Richtlinien	☐
6	Beurteilung und allenfalls Aktualisierung des Impfstatus	☐

Die aktuellen EULAR-Empfehlungen zur RA stellen die JAKi den bDMARDs gleich und können nach Versagen oder Unverträglichkeit einer Therapie mit konventionellen DMARDs (csDMARDs) sofort als Zweitlinientherapie eingesetzt werden. Auch das Sicherheitsprofil ist in vielerlei Hinsicht vergleichbar mit bDMARDs. Bekannt ist aber, dass unter der Behandlung mit JAKi Reaktivierungen von Herpes Zoster häufiger auftreten als bei bDMARDs. Darüber hinaus wurde als neue, wenn auch seltene schwere Nebenwirkung das Auftreten von venösen Thromboembolien (VTE) oder Pulmonalembolien (PE) beobachtet.

Die Erfahrungen mit bDMARDs erstrecken sich über zwei Jahrzehnte und über viele Erkrankungen mit Millionen von Patienten, die teilweise auch in Registern erfasst wurden, während die

Tab. 1: Beachtenswerte Punkte im Überblick (Fortsetzung)

V.	**Nebenwirkungen**	☐
1	Schwere Infektionen (ähnlich wie bei bDMARDs): opportunistische Infektionen inkl. Tuberkulose, Herpes Zoster (erhöhte Raten im Vergleich zu bDMARDs); das Risiko infektiöser Ereignisse kann durch Reduktion oder Eliminierung einer gleichzeitigen Einnahme von Glukokortikoiden gesenkt werden.	☐
2	Die Rate der Malignome scheint unter JAKi nicht erhöht zu sein, obwohl das Risiko für Non-melanoma Skin Cancer erhöht sein könnte.	☐
3	Lymphopenie, Thrombozytopenie, Neutropenie, Anämie	☐
4	Potenziell erhöhtes VTE-Risiko	☐
5	• CPK-Erhöhung ohne klinische Relevanz • Kreatinin-Erhöhung ohne Nierenversagen oder Bluthochdruck	☐
VI.	**Labor und klinische Überwachung in der Nachsorge**	☐
1	Nach 1 sowie 3 Monaten und dann regelmäßig, z. B. alle 3 Monate: • Voll- und Differenzialblutbild • Lebertransaminasen • Lipidwerte nur nach Monat 3	☐
2	Jährliche Hautuntersuchung (zur Erkennung von Hautkrebs)	☐
3	Überprüfung des Ansprechens anhand validierter krankheitsspezifischer Scores; es ist wesentlich, zu beachten, dass BSG und CRP selbst bei hoher Krankheitsaktivität niedrig sein können, dies auch im Zuge von Infekten.	☐

* Seit Drucklegung dieses Berichts (Stand: März 2021) sind einzelne JAKi auch für die Behandlung der atopischen Dermatitis, der Spondylitis ankylosans sowie in den USA in einer Notfallzulassung als Komedikation zu Remdesivir für schwere COVID-19-Verläufe zugelassen.

adaptiert nach [1]

Daten aus Registern für JAKi recht begrenzt sind und einige sogar erst kürzlich zugelassen wurden. Daher ist es wichtig, Klinikern und Patienten einen Leitfaden an die Hand zu geben, wenn eine Behandlung mit einem JAKi in Betracht gezogen wird oder die entsprechende Entscheidung gefallen ist. Die vorliegende Arbeit ist einerseits eine Übertragung eines kürzlich veröffentlichten Konsensfindungsberichts zum Einsatz von JAKi,[1] andererseits wurde diese im Hinblick auf seit Drucklegung der Konsenspublikation öffentlich gemachte Informationen ergänzt.

Erstellung beachtenswerter Punkte beim Einsatz von JAKi (Tab. 1)

Zwecks Erstellung des Konsensus-Statements wurde zunächst eine systematische Literaturrecherche hinsichtlich kontrollierter klinischer Studien, Registerdaten, Phase-IV-Studien und Metaanalysen im Rahmen der Aktivitäten der Taskforce erarbeitet und lag im Zuge der Diskussionen zur Information der Arbeitsgruppe vor. Darüber hinaus wurden Zulassungen neuer Präparate und rezente Warnungen von Aufsichtsbehörden im Text berücksichtigt und von den Autoren approbiert, um dem Leser eine möglichst hohe Aktualität des Wissensstandes und der Überlegungen der Taskforce zu bieten.

Beachtenswerte Aspekte im Einzelnen

I. Indikationen

JAKi haben sich bei Patienten mit einer Vielzahl von IMIDs als wirksam und sicher erwiesen. Die Behandlungsdosen und Komedikationen können dabei je nach Indikation unterschiedlich sein **(Tab. 2)** und müssen gegebenenfalls bei höherem Alter und eingeschränkter Organfunktion angepasst werden. Sobald das therapeutische Ziel (z. B. Remission) erreicht ist, kann eine Dosisreduktion oder eine Verlängerung des Dosierungsintervalls in Betracht gezogen werden.[4, 5]

Rheumatoide Arthritis

Monotherapie vs. Kombinationstherapie: Es sollte in Betracht gezogen werden, einen JAKi mit der bisherigen csDMARD-Therapie (z. B. MTX) zu kombinieren, da es Hinweise auf eine bessere Wirksamkeit der Kombination im Vergleich zur JAKi-Monotherapie gibt.[5, 6] Eine Monotherapie mit JAKi im Vergleich zu einer MTX-Monotherapie zeigte keine signifikante radiologische, wenn auch eine signifikante klinische und funktionelle Überlegenheit für Baricitinib[7] und keine klinische, wenn auch eine strukturelle Überlegenheit für Filgotinib[8], während die jeweiligen Kombinationstherapien eine signifikante Überlegenheit in allen Endpunkten erbrachten. Die Monotherapie von Tofacitinib und Upadacitinib zeigte bei MTX-naiven Patienten eine signifikant bessere klinische und strukturelle Wirksamkeit als die MTX-Monotherapie.[9, 10] Allerdings wurde noch kein JAKi mit der von der EULAR empfohlenen Initialtherapie der frühen RA mit MTX plus kurzfristiger Applikation von Glukokortikoiden verglichen, die bisher noch von keinem bDMARD + MTX übertroffen wurde.[11]

Andererseits können JAKi bei Unverträglichkeit oder Kontraindikationen gegen csDMARDs auch als Monotherapie gegeben werden. Für Tofacitinib und Filgotinib 200 mg in Kombination mit MTX konnte die Nicht-Unterlegenheit gegenüber Adalimumab plus MTX gezeigt werden. Baricitinib und Upadacitinib waren in Kombination mit MTX einer Therapie mit Adalimumab plus MTX überlegen. Die Monotherapie mit Tofacitinib erfüllte aber das Prinzip der Nicht-Unterlegenheit gegenüber Kombinationstherapien nicht – ▸

Tab. 2: Dosierung und Metabolisierung verschiedener JAKi

Medikament	Dosis	Zugelassene Indikationen	Metabolismus
Tofacitinib	RA, PsA: 5 mg 2x tgl. oder 11 mg der retardierten Form 1x tägl.; CU: 10 mg 2x tgl.	RA, PsA, CU	CYP3A4; 30 % renale Ausscheidung
Baricitinib	2 mg oder 4 mg 1x tgl.	RA, AD	> 66 % renale Ausscheidung
Upadacitinib	15 mg 1x tgl.	RA, PsA, AS	CYP3A4; 20 % renale Ausscheidung
Filgotinib	100 mg od. 200 mg 1x tgl.	RA	CES2; aktiver Metabolit mit 1:10 Potenz
Peficitinib	100 mg od. 150 mg 1x tgl.	RA	NNMT, SULT2A1; 16 % renale Ausscheidung
Ruxolitinib	5–25 mg 2x tgl.	Polycythaemia rubra vera, Myelofibrosis	CYP3A4, CYP2C9

AD = atopische Dermatitis; AS = ankylosierende Spondylitis; CU = Colitis ulcerosa; PsA = Psoriasis-Arthritis; RA = rheumatoide Arthritis

modifiziert nach: Nash P et al., Ann Rheum Dis 2021; 80(1):71–87

ein weiterer Hinweis der besseren Wirksamkeit der Kombinationstherapie gegenüber einer JAKi-Monotherapie.[6] Die empfohlene Dosierung von Tofacitinib ist 5 mg 2x täglich. Es ist an dieser Stelle zu erwähnen, dass Tofacitinib nach Angaben der Zulassungsbehörden bei einer Dosierung von 2x 10 mg täglich mit einer erhöhten Rate an VTE und PE bei Patienten mit RA, die ein erhöhtes kardiovaskuläre Risiko haben, assoziiert war und dass eine ähnliche Warnung für die zugelassene Dosis von 2x 5 mg erfolgte (siehe unten).[12]
Die empfohlene Dosis für Baricitinib in Europa ist 1x 4 mg täglich und bei RA für alle Patientenpopulationen außer MTX-naiven Patienten als Kombinationstherapie oder Monotherapie zugelassen. In einer „Tapering"-Studie wurde bei Patienten mit lang anhaltender niedriger Krankheitsaktivität oder Remission nach 15-monatiger Therapie die Baricitinib-Dosis auf 2 mg täglich reduziert. Dabei blieb die niedrige Krankheitsaktivität nach 12 Wochen bei 83 % der Patienten aufrecht und 90 % jener, bei denen es zu einem Aufflackern der Krankheitsaktivität kam, erreichten nach Dosiserhöhung auf 4 mg täglich wieder ihr ursprüngliches Ansprechen.[13]
Seit dem Datum der Literaturrecherche wurde Upadacitinib 15 mg 1x täglich sowohl als Kombinationstherapie als auch als Monotherapie für alle RA-Populationen außer MTX-naiven Patienten zugelassen. Bei dieser Dosis zeigte es in allen Populationen eine Überlegenheit gegenüber Placebo oder De-novo-MTX. Es war in Kombination mit MTX auch einer Therapie mit Adalimumab plus MTX überlegen.
Kürzlich wurde außerdem Filgotinib in Europa, nicht aber in den USA als Monotherapie oder Kombinationstherapie für die RA zugelassen. Für Filgotinib 200 mg plus MTX konnte die Nicht-Unterlegenheit gegenüber Adalimumab plus MTX nachgewiesen werden.[14]
Peficitinib ist derzeit nur in Japan und Korea zugelassen. Es zeigte in Studien eine signifikante Wirksamkeit hinsichtlich klinischer Symptome und struktureller Ergebnisse der RA bei Patienten mit einem unzureichenden Ansprechen auf TNF-α-Inhibitoren (TNFi).[15]
Es gibt derzeit keine Hinweise darauf, dass ein bestimmter JAKi klinisch, funktionell oder hinsichtlich struktureller radiologischer Veränderungen wirksamer oder sicherer ist als ein anderer JAKi. Eine Dosisreduktion bei anhaltender CDAI-(oder Boolean-)Remission wird empfohlen, jedoch ist dies bisher nur für Baricitinib belegt.

Psoriasis-Arthritis (PsA)

Zum Zeitpunkt der Fertigstellung dieses Artikels war nur Tofacitinib für die PsA zugelassen. Die Wirksamkeit von Upadacitinib und Filgotinib wurde gezeigt;[16] nach Manuskripteinreichung wurde Upadacitinib auch in Europa für die PsA zugelassen.

Spondylitis ankylosans (AS; axiale SpA; Mb. Bechterew)

Tofacitinib, Upadacitinib und Filgotinib zeigten eine signifikante Wirksamkeit bei Patienten mit aktiver AS, die refraktär gegenüber NSAID waren.[17, 18] Mittlerweile wurde Upadacitinib für die AS zugelassen.

Dermatologische Erkrankungen inkl. Psoriasis

Bei Psoriasis (PsO) wurden bisher 9 verschiedene JAKi und 3 selektive TYK2-Inhibitoren evaluiert. Insbesondere die TYK2-Inhibition zeigten gute klinische Ergebnisse. Mittlerweile wurde Baricitinib für die atopische Dermatitis (AD) zugelassen und zeigte auch gute klinische Ergebnisse bei Alopecia areata.

Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (CED)

Tofacitinib ist bei Patienten mit mäßig bis schwer aktiver Colitis ulcerosa (CU) indiziert, die unzureichend auf konventionelle Therapien oder Biologika angesprochen haben.[19] Upadacitinib hat in Phase-II-Studien ähnliche Wirksamkeit gezeigt.[20] Bei Morbus Crohn (MC) zeigte Tofacitinib keine gute Effektivität bezüglich Remission im Vergleich zu Placebo. Es fanden sich hingegen gute Remissionsraten bei selektiver JAK1-Inhibition mit Filgotinib.[21] Darüber hinaus erbrachte auch Upadacitinib vielversprechende Ergebnisse in einer Phase-II-Studie.[22]

Andere Erkrankungen

Baricitinib wurde kürzlich in einer Notfallzulassung von der U.S. Food and Drug Administration (FDA) in Kombination mit Remdesivir für die Behandlung schwerer, sauerstoff- bzw. beatmungspflichtiger COVID-19-Erkrankungen genehmigt. Baricitinib wurde in einer Phase-II-Studie bei systemischem Lupus erythematodes (SLE) untersucht und zeigte eine signifikante Wirksamkeit.[23] In einer sehr kleinen Studie an Patienten mit membranöser Lupusnephritis konnte Filgotinib die Proteinurie um 50 % reduzieren.[24] Weitere Studien zu JAKi bei SLE sind im Laufen.

II. Dosierung und Begleitmedikation

Dosierung entsprechend der Zulassung

Die Dosierungen für die unterschiedlichen Indikationen wurden in Abschnitt I dargestellt und sind in **Tabelle 2** zusammengefasst.

Dosisanpassung entsprechend pharmakologischen Interaktionen

Tofacitinib wird über die hepatischen Cytochrom-P(CYP-)450-Enzyme verstoffwechselt, was zu Wechselwirkungen mit Inhibitoren wie Ketoconazol und Induktoren wie Rifampicin führt. Dadurch sind Dosisanpassungen erforderlich, obwohl es auch zu 30 % renal ausgeschieden wird. Im Gegensatz dazu wird Baricitinib zu 70 % renal ausgeschieden. Inhibitoren des organischen Anionentransporters 3, wie z. B. Probenecid, interagieren mit Baricitinib, was ebenfalls eine Dosisreduktion erforderlich macht.

Filgotinib wird durch Carboxylesterasen (CES) im Darm metabolisiert. Der Hauptmetabolit GS-829845 ist ebenfalls ein selektiver Inhibitor von JAK1, zeigt aber eine 10- bis 20-fach geringere Aktivität als die Muttersubstanz.[25]

Upadacitinib unterliegt überwiegend der hepatischen Oxidation mit geringem CYP-Metabolismus, Peficitinib unterliegt der hepatischen Konjugation.

Begleitmedikation

Begleitmedikationen und die Kombinationstherapie mit einem csDMARD wurden in Abschnitt I besprochen.

Dosisreduktion bei Remission mit Background-Therapie (csDMARD)

Siehe Abschnitt I.

III. Beachtenswerte Kontraindikationen

Die Sicherheit und Wirksamkeit von JAKi sind derzeit bei Personen unter 18 Jahren noch nicht nachgewiesen.

Schwere Infektionen

Unter Behandlung mit einem JAKi können schwere akute und chronische Infektionen, einschließlich einer latenten Tuberkulose und opportunistischer Infektionen, auftreten bzw. aktiviert werden. Schwere Infektionen unter Tofacitinib, Baricitinib und Upadacitinib waren ähnlich häufig wie unter Adalimumab, mit höheren Raten bei höherer Dosis.[26] Mit Tofacitinib behandelte RA-Patienten über 65 Jahren (mit kardiovaskulären Risikofaktoren) wiesen im Vergleich zu TNFi-behandelten Patienten eine höhere Rate an schweren Infektionen auf, insbesondere bei Verwendung der Dosierung 2x 10 mg. Laut EMA sollte Tofacitinib bei diesen Patienten nur dann eingesetzt werden, wenn es keine Alternative gibt.[27]

Malignome

Bislang hat sich kein eindeutiges Signal für die Entstehung von Malignomen abgezeichnet. Es gibt keine Daten, die darauf hindeuten, dass eine frühere Malignität bei einer JAKi-Therapie problematisch ist. Die meisten Studien schlossen allerdings Patienten mit einer malignen Erkrankung bis zu fünf Jahre vor Aufnahme in die Studie aus. Kürzlich wurde eine Pressemitteilung zur Vergleichsstudie von Tofacitinib gegen TNFi bei Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko veröffentlicht, in der über eine ca. 50 % höhere Malignom-Rate unter Tofacitinib berichtet wurde.[28] Die detaillierten Ergebnisse sind aber noch nicht veröffentlicht. Diesbezüglich werden auch Daten aus den großen Patientenregistern von besonderer Bedeutung sein.

Schwere Organdysfunktionen

Bei schwerer Lebererkrankung (Child-Pugh C) sollten JAKi nicht eingesetzt werden.

Liegt eine schwere Nierenerkrankung vor (CrCl < 30 mL/min), wird für Tofacitinib eine Dosisreduktion auf 5 mg 1x täglich empfohlen, während Baricitinib in diesem Fall nicht eingesetzt werden soll. Bei einer CrCl von 30–60 mL/min kann Baricitinib mit 2 mg täglich angewendet werden.

Schwangerschaft und Stillperiode

Eine Empfängnisverhütung wird während der Einnahme von JAKi empfohlen.

Tofacitinib hat sich bei Tieren als teratogen erwiesen.[29] Filgotinib reduzierte in Tierstudien die Spermatogenese in dosisabhängiger Weise. Beim Menschen wurde dies bislang nicht beobachtet, ist allerdings Gegenstand einer laufenden Studie (siehe unten).[30]

Da im Tierexperiment Tofacitinib in der Muttermilch nachgewiesen wurde, ist Tofacitinib während der Stillperiode kontraindiziert.

Venöse Thromboembolien in der Anamnese

Bei Patienten mit thromboembolischen Ereignissen in der Anamnese sollte der Einsatz eines JAKi sorgfältig abgewogen werden. Auch bei Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren, die 2x 10 mg Tofacitinib erhielten, wurden erhöhte VTE, insbesondere PE, beobachtet.[31, 32] Erhalten Patienten mit rezidivierenden thromboembolischen Ereignissen eine Antikoagulation, kann dies dem Risiko entgegenwirken.

Effekt auf die Spermatogenese

Für Filgotinib wurde in Tierexperimenten ein möglicher negativer Einfluss auf die männliche Fertilität (Spermatogenese, Histopathologie Hoden und Nebenhoden) festgestellt. Die Dosis ohne erkennbare schädliche Wirkung bei Hunden (der empfindlichsten Spezies) war jedoch 2,7-fach höher als die Äquivalenzdosis (200 mg) beim Menschen. Diesbezüglich wurden seitens der FDA weitere klinische Daten gefordert, welche aktuell im MANTA- (für CU; NCT03201445) und MANTA-RAy- (für rheumatologische Entitäten; NCT03926195) Studienprogramm evaluiert werden.[1] Entsprechend sollten junge männliche Patienten aufgeklärt werden. Die MANTA- und MANTA-RAy-Studien sind mittlerweile abgeschlossen und zeigten laut einer Pressemitteilung keine gegenüber Placebo erhöhte Rate an Reduktionen der Spermatogenese.[33]

IV. Screening und Risikostratifizierung vor Therapiestart

Anamnese und klinischer Status

Wichtige Informationen, die vor Therapiebeginn eingeholt werden sollten, betreffen die Anamnese, kardiovaskuläre ▸

Risikofaktoren und die entsprechende Risikoabschätzung hinsichtlich VTE, Infektionen, TB, Hepatitis B und C sowie die üblichen medizinischen Überlegungen wie Komorbiditäten und relevante Begleitmedikationen zur Überprüfung von Wechselwirkungen. Bei über 70-Jährigen wird für Baricitinib die halbe Dosis (2 mg tgl.) aufgrund der altersbedingen Reduktion der Nierenfunktion empfohlen; bei über 65-Jährigen empfiehlt die EMA, Tofacitinib aufgrund der höheren Infektionsgefahr nicht einzusetzen. Bei milder renaler Funktionseinschränkung wird für Upadacitinib und Filgotinib keine Dosisreduktion empfohlen.

Labortests

Routinemäßig sollten ein vollständiges Blutbild (inkl. Differenzialblutbild), eine Untersuchung der Leberenzyme sowie Nierenfunktionstests vor Beginn der Behandlung mit JAKi durchgeführt werden. Außerdem werden Baseline-Lipidwerte empfohlen.

Hepatitis B

Eine Hepatitis-B-Virus(HBV)-Testung auf Anti-HBs-Ak, Anti-HBc und HB-Surface-Ag (HBsAg) wird bei allen Patienten empfohlen. Patienten mit Hinweisen auf eine chronische HBV-Infektion (d. h. mit positivem HBsAg) sollten eine Behandlung mit JAKi oder Biologika nach Möglichkeit vermeiden. Bei Patienten mit Hinweisen auf eine frühere HBV-Exposition (pos. HBc-Antikörper) und keinen Hinweisen auf eine aktive virale Replikation (d. h. neg. HBsAg) sollte eine okkulte aktive HBV-Infektion ausgeschlossen werden (HBV-DNA-PCR). Liegt keine aktive HBV-Infektion vor, können diese Patienten mit JAKi beginnen. Eine mögliche Reaktivierung sollte jedoch regelmäßig mittels PCR-Testung überprüft werden, spätestens bei steigenden Transaminasen.
Auch ein Hepatitis-C-Virus(HCV)-Antikörpertest wird empfohlen und bei positivem Ergebnis ein HCV-RNA-Test. Ist dieser positiv, besteht eine aktive HCV-Erkrankung, die vor einer JAKi-Therapie behandelt werden muss.

HIV

Ein HIV-Test ist für Patienten mit entsprechenden Risikofaktoren empfohlen.

Tuberkulose (TB)

Da das Risiko einer TB-Reaktivierung unter JAKi ähnlich hoch ist wie bei TNFi, wird ein Screening auf TB empfohlen.

Impfstatus

Der Impfstatus sollte im Sinne der Impfrichtlinien abgefragt[34] und, wo angebracht, aktualisiert werden.
Entwickelt ein Patient einen Herpes Zoster, sollte die JAKi-Behandlung vorübergehend pausiert werden, bis die Episode abgeklungen ist. Die Wirksamkeit des Zostavax-Lebendimpfstoffes ist fraglich. In einer Studie zu dieser Vakzine waren Zoster-Raten in der geimpften Gruppe jedoch ähnlich hoch wie in der nicht geimpften Gruppe.[35, 36] Studien mit inaktivierten Zoster-Vakzinen sind derzeit im Laufen.

Risikofaktoren für venöse Thromboembolien

Risikofaktoren für VTE sollten in der Anamnese berücksichtigt und eine mögliche Gerinnungsanomalie bei Patienten mit VTE in der Anamnese in Betracht gezogen werden, wenn eine solche Bewertung noch nicht durchgeführt wurde. Risikofaktoren beinhalten:

- Immobilisation
- große chirurgische Eingriffe (neurochirurgisch, orthopädisch, urologisch, gynäkologisch)
- vorangegangene VTEs
- Alter > 65 Jahre
- Adipositas verdoppelt das VTE-Risiko
- erbliche Gerinnungsstörungen (Faktor-V-Leiden, Prothrombin-Mutation 20210 etc.)
- Einnahme von COX-2-Inhibitoren[37, 38]
- Einnahme von Kortison ≥ 7,5 mg/Tag
- Thrombophilie (akquiriert: Antiphospholipid-Syndrom, Malignom)
- Erkrankungsaktivität (Risk Ratio 1,99 für hohe, 1,45 für moderate, 1,11 für niedrige Aktivität einer RA)[35, 39]

V. Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse stehen hauptsächlich in Zusammenhang mit der Hemmung von zellulären Signalwegen.

Schwere Infektionen inkl. opportunistische wie TB und virale wie Herpes Zoster

Schwere Infektionen, einschließlich opportunistischer Infektionen wie TB, sowie die Reaktivierung von Herpes Zoster und anderen Viren können auftreten. Die Häufigkeit der Herpes-Zoster-Reaktivierung ist dosis- sowie komedikationsabhängig und häufiger als unter bDMARDs.

Krebserkrankungen

Die Gesamtraten an Krebserkrankungen waren im Rahmen der klinischen Studien einschließlich Verlängerungsuntersuchungen nicht erhöht, nur das Risiko für Non-melanoma Skin Cancer (NMSC), das sind Basalzell- und Plattenepithelkarzinome, könnte erhöht sein. Deshalb ist eine jährliche dermatologische Untersuchung insbesondere in Risikogebieten angezeigt. Zum Ergebnis der Vergleichsstudie von Tofacitinib gegen TNFi siehe den unter Punkt III/Malignome erwähnten Bericht.[28]

Anämie und Zytopenien

Die Anämie bei chronischer Erkrankung, wie sie bei den meisten IMIDs zu beobachten ist, bleibt bei allen JAKi mit Ausnahme von Filgotinib (JAK1-Selektivität) bestehen. Bei einigen Patienten kann sich die vorbestehende Anämie verschlechtern, vermutlich aufgrund der JAK2-Hemmung, da JAK2 am EPO-Signalweg beteiligt ist. Zytopenien können auftreten, kommen aber nicht häufiger vor als unter Placebo, obwohl bei allen JAKi einige wenige Patienten eine Neutropenie und/oder Lymphopenie aufweisen können.[40]

VTE, Pulmonalembolien und schwerwiegende kardiovaskuläre Erkrankungen

In den Beipacktexten aller zugelassenen JAKi finden sich Warnhinweise bezüglich VTE sowie zusätzliche Warnungen der Zulassungsbehörden. Insbesondere empfiehlt die EMA den Einsatz von Tofacitinib bei Patienten mit RA „über 65 Jahren nur dann, wenn es keine alternative Behandlung gibt".[12] Solche Alterserwähnungen wurden für andere JAKi, für die VTE-Warnungen bestehen, nicht angeführt.

Das VTE-Risiko ist bei Patienten mit RA aufgrund der chronisch inflammatorischen Grunderkrankung bereits etwa doppelt so hoch wie in der Allgemeinbevölkerung.[38] Weitere Forschungen sind erforderlich, um die Mechanismen zu beschreiben, wie JAKi die VTE-Raten erhöhen. In jedem Fall sollte sorgfältig abgewogen werden, ob ein JAKi bei einem Patienten, der ein VTE-Risiko aufweist, begonnen werden soll oder nicht.

In Bezug auf schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE) wurden keine erhöhten Risiken in den klinischen Studien einschließlich Langzeit-Extensionsuntersuchungen beobachtet. In der oben erwähnten Langzeitstudie zu Tofacitinib bei RA-Patienten mit kardiovaskulären Risiken traten allerdings gegenüber TNFi vermehrt MACE auf, insbesondere unter 10 mg 2x täglich, möglicherweise aber auch unter 5 mg 2x täglich.[28] Die detaillierten Ergebnisse sind jedoch noch nicht veröffentlicht.

Laborabnormalitäten

Laboranomalien ohne klinische Relevanz treten bei der Mehrzahl der Patienten auf. Eine CPK-Erhöhung wird meist ohne Muskelschwäche – nur gelegentlich mit Myalgie – gesehen.[41] Daher sollte im seltenen Fall von Symptomen die CPK getestet werden.

Kreatinin-Erhöhungen wurden ebenfalls beobachtet, jedoch ohne Organdysfunktion oder andere klinische Folgen, wie z. B. Bluthochdruck. Auch erhöhte Transaminasen konnten beobachtet werden,[42] führten jedoch in den seltensten Fällen zu schweren Nebenwirkungen.[42]

Zu beachten ist außerdem, dass in Studien über eine erhöhte Divertikulitis-Rate unter Baricitinib[43] sowie gastrointestinale Perforationen unter Tofacitinib, aber auch Tocilizumab (Interleukin-6-Rezeptor-Antikörper) berichtet wurde.[44] Daher sollten auch JAKi bei Patienten, die ein erhöhtes Risiko für eine gastrointestinale Perforation und Divertikulitis haben, mit Bedacht eingesetzt werden.[12, 39, 45]

VI. Monitoring von Labor und Klinik während der Therapie

Labor-Check

Als minimale Laborüberwachung während der Therapie wird die Abnahme von Vollblutbild und Differenzialblutbild, Transaminasen und Nierenfunktion nach einem Monat, drei Monaten und dann in regelmäßigen Abständen plus den Lipidwerten (nur nach 3 Monaten) empfohlen.

Bei einer starken Abnahme des Hämoglobinwerts, der Neutrophilenzahlen oder der Lymphozytenzahlen sollte die Einnahme gestoppt werden, bis sich die Werte wieder normalisiert haben. Es gibt Hinweise darauf, dass Lymphozytenzahlen unter 500/mm^3 das Risiko einer opportunistischen Infektion signifikant erhöhen.

Akute-Phase-Reaktanten wie CRP und BSG können durch den Wirkmechanismus der JAKi unabhängig von der Krankheitsaktivität verringert werden.

Hautuntersuchung

Eine jährliche Hautuntersuchung sollte vor allem in entsprechenden Risikogebieten in Erwägung gezogen werden, da es Hinweise auf ein erhöhtes NMSC-Risiko unter Tofacitinib gibt.

Krankheitsaktivität

Die Krankheitsaktivität sollte regelmäßig überwacht werden, indem valide zusammengesetzte Scores der Krankheitsaktivität verwendet werden. Hierdurch sollen sowohl das Ansprechen wie auch gegebenenfalls Dosisreduktionsstrategien evaluiert werden. Dazu muss man sich jedoch in Erinnerung rufen, dass JAKi die Akute-Phase-Reaktion, z. B. CRP und BSG, unabhängig von einer klinischen Verbesserung reduzieren und daher Scores mit starker Gewichtung von BSG oder ESR, wie der DAS28, nicht eingesetzt und Krankheitsaktivitäts-Scores, die nicht von Akut-Phase-Reaktanten abhängen, wie z. B. der CDAI bei RA, verwendet werden sollen.

Diskussion

Empfehlungen zu Indikationen und Dosierungen lassen sich leicht aus Studien und Beipacktexten der jeweiligen Medikamente ableiten, aber die vermutlich wichtigeren Punkte innerhalb dieses Konsensus-Statements beziehen sich auf Kontraindikationen, Screening vor der Behandlung, Sicherheit und Risiken sowie Überwachung und Nachuntersuchungen.

Ähnlich wie bei den bDMARDs vor 15–20 Jahren sind die realen Erfahrungen mit JAKi begrenzt. Zu Sicherheitsaspekten liegen kaum Langzeitbeobachtungsdaten aus der klinischen Praxis vor. Allerdings wird das Wissen zu Wirksamkeit und Sicherheit sowie neuen Anwendungsmöglichkeiten ständig erweitert, sodass JAKi eine breite Liste an Indikationen erlangen könnten.

Ihre breite Wirksamkeit ist darauf zurückzuführen, dass die intrazelluläre Blockade der JAKs die entzündlichen Prozesse, die bei verschiedenen IMIDs beteiligt sind und durch verschiedene Zytokine ausgelöst werden, hemmen kann. Und selbst wenn keines der Zytokine, die den JAK-STAT-Signalweg aktivieren, für die Pathogenese einer bestimmten Erkrankung, wie z. B. Morbus Bechterew, von Bedeutung zu sein scheint, ist es möglich, dass synergistische Hemmeffekte durch die Beeinflussung der Signalübertragung mehrerer Zytokine wirksam werden.[46] Diese „Breitband-Anti-Zytokin-Wirkung" ist großteils natürlich auch für das Nebenwirkungsprofil verantwortlich.

Es gibt einige Unterschiede zwischen den verschiedenen JAKi, die auf unterschiedliche Selektivitäten schließen lassen und sich in Unterschieden in der reversiblen Zytokinhemmung niederschlagen. Diese Unterschiede sind dosisabhängig ▸

und können sowohl die Wirksamkeit als auch die Sicherheit sowie potenzielle Nebenwirkungen beeinflussen.[47]

Einige Nebenwirkungen, wie z. B. ein erhöhtes Risiko für Infektionen, wurden aufgrund des Vorwissens über die Blockade von Zytokinen, die den JAK-STAT-Pathway benutzen, bereits erwartet. Andere wie das Auftreten von VTEs und PEs sind jedoch ein unerwartetes und bisher unerklärtes Ereignis, das weitere Informationen und Aufklärung erfordert, auch wenn es relativ selten und mit bekannten Risikofaktoren verbunden ist.

Seit Beginn des Jahres 2020 hält die COVID-19-Pandemie die Welt in Bann. Derzeit gibt es nur unzureichende Kenntnisse über die Risiken (oder den potenziellen Nutzen) von immunmodulierenden Medikamenten bei IMID-Patienten mit einer SARS-CoV-2-Infektion. Fallberichte und die klinischen Erfahrungen deuten nicht darauf hin, dass diese Patienten ein erhöhtes Risiko für einen ungünstigen Verlauf von COVID-19 haben. Allerdings wurden bisher keine systematischen Analysen durchgeführt, die Aufschluss darüber geben, ob die JAKi-Therapie vor oder während der Infektion fortgesetzt werden kann oder abgesetzt werden sollte. Unabhängig davon gilt die Primärprävention mit körperlicher Distanzierung, dem Tragen von Masken und entsprechenden Hygienemaßnahmen als höchste Priorität.

Bemerkenswert ist, dass JAKi als potenziell vorteilhaft gegen COVID-19 angesehen werden, insbesondere in der Modulation des Zytokinsturms und überschießender Inflammation. Hierzu laufen derzeit mehrere Studien[48, 49] und inzwischen wurde in den USA Baricitinib in Kombination mit Remdesivir für schwere COVID-19-Verläufe zugelassen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass JAKi eine neue Option für die Behandlung einer Vielzahl von IMIDs darstellen, deren Wirksamkeit in zahlreichen Indikationen mindestens so gut ist wie jene von bDMARDs und die dabei ein akzeptables Sicherheitsprofil aufweisen. Es wird erwartet, dass ihr Einsatz mit der Zeit deutlich zunehmen wird. ■

1 Nash P et al., Ann Rheum Dis 2021; 80(1):71–87
2 Virtanen A et al., BioDrugs 2019; 33(1):15–32
3 O'Shea JJ et al., Annu Rev Med 2015; 66:311–28
4 Gossec L et al., Ann Rheum Dis 2020; 79(6):700–12
5 Smolen JS et al., Ann Rheum Dis 2020; 79(6):685–99
6 Fleischmann R et al., Lancet 2017; 390(10093):457–68
7 Fleischmann R et al., Arthritis Rheumatol 2017; 69(3):506–17
8 Westhovens R et al., Arthritis Rheumatol 2019; 71(Suppl. 10):1606–08
9 Smolen JS et al., Lancet 2019; 393(10188):2303–11
10 Lee EB et al., N Engl J Med 2014; 370(25):2377–86
11 Hetland ML et al., BMJ 2020; 371(8271):m4328
12 European Medicines Agency: Recommendation 31.10.2020; https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/xeljanz-article-20-procedure-xeljanz-be-used-caution-all-patients-high-risk-blood-clots_en.pdf
13 Takeuchi T et al., Ann Rheum Dis 2019; 78(2):171–78
14 Combe B et al., Ann Rheum Dis 2019; 78(Suppl. 10):77–78
15 Takeuchi T et al., Ann Rheum Dis 2019; 78(10):1305–19
16 Genovese M et al., Ann Rheum Dis 2020; 79(Suppl. 1):139
17 Van der Heijde D et al., Ann Rheum Dis 2017; 76(8):1340–47
18 Van der Heijde D et al., Lancet 2019; 394(10214):2108–17
19 Sandborn WJ et al., N Engl J Med 2012; 367(7):616–24
20 Sandborn WJ et al., United European Gastroenterol J 2018; 6(Suppl. 1):A74
21 Vermeire S et al., Lancet 2017; 389(10066):266–75
22 Ma C et al., Best Pract Res Clin Gastroenterol 2019; 38–39:101606
23 Wallace DJ et al., Lancet 2018; 392(10143):222–31
24 Baker M et al., RMD Open 2020; 6(3):e001490
25 Namour F et al., Clin Pharmacokinet 2015; 54(8):859–74
26 Cohen S et al., Arthritis Rheumatol 2014; 66(11):2924–37
27 European Medicines Agency: Press Release 15.11.2019; https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/ema-confirms-xeljanz-be-used-caution-patients-high-risk-blood-clots_en.pdf
28 Pfizer: Press Release 27.01.2021; https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-shares-co-primary-endpoint-results-post-marketing
29 Picardo S et al., Drugs 2019; 79(10):1053–63
30 Gilead Sciences: ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03201445
31 European Medicines Agency: Press Release 20.03.2019; https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/increased-risk-blood-clots-lungs-death-higher-dose-xeljanz-tofacitinib-rheumatoid-arthritis_en.pdf
32 Mease P et al., Ann Rheum Dis 2020; 79(11):1400–13
33 Galapagos NV: Press Release 04.03.2021; https://ml-eu.globenewswire.com/Resource/Download/0d961332-f0eb-49c6-8206-fc2f059e9e85
34 Furer V et al., Ann Rheum Dis 2020; 79(1):39–52
35 Calabrese LH et al., Arthritis Care Res (Hoboken) 2019; 72(3):353–59
36 Winthrop KL et al., Arthritis Rheumatol 2017; 69(10):1969–77
37 Lee T et al., Rheumatology (Oxford) 2016; 55(6):1099–105
38 Molander V et al., Ann Rheum Dis 2020; 79(Suppl. 1):23–24
39 Curtis JR et al., Arthritis Care Res (Hoboken) 2019; 71(9):1249–54
40 Smolen JS et al., J Rheumatol 2019; 46(1):7–18
41 Pfizer Canada: Prescription Products 24.10.2020; https://www.pfizer.ca/xeljanz-tofacitinib
42 Winthrop KL. Nat Rev Rheumatol 2017; 13(4):234–43
43 Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency: Drug Safety Update 26.08.2020; https://www.gov.uk/drug-safety-update/baricitinib-olumiant-increased-risk-of-diverticulitis-particularly-in-patients-with-risk-factors
44 Xie F et al., Arthritis Rheumatol 2016; 68(11):2612–17
45 Harigai M. Rheumatology (Oxford) 2019; 58(Suppl. 1):i34–i42
46 Bonelli M et al., Exp Mol Med 2019; 51(7):75
47 McInnes IB et al., Arthritis Res Ther 2019; 21(1):183
48 Benfield T et al., ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04345289
49 Hoffmann-La Roche: ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04320615

ÄRZTLICHER FORTBILDUNGSANBIETER:
Klinische Abteilung für Rheumatologie, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien

LECTURE BOARD:
ao. Univ.-Prof. Dr. Clemens Maria Scheinecker, MBA
ao. Univ.-Prof. Dr. Michael Schirmer

Fachkurzinformation Olumiant 4 (2) mg Filmtabletten

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8. der Fachinformation. 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS Olumiant 4 (2) mg Filmtabletten 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG Jede Filmtablette enthält 4 (2) mg Baricitinib. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1 der Fachinformation. 4.1 Anwendungsgebiete Rheumatoide Arthritis Olumiant ist angezeigt zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Olumiant kann als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat eingesetzt werden (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1 zu verfügbaren Daten verschiedener Kombinationen). Atopische Dermatitis Olumiant ist angezeigt zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei erwachsenen Patienten, die für eine systemische Therapie infrage kommen. 4.3 Gegenanzeigen Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation). Pharmakotherapeutische Gruppe: Selektive Immunsuppressiva, ATC-Code: L04AA37 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile Tablettenkern Mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Mannitol (Ph.Eur.) Filmüberzug Eisen(III)-oxid (E172), Phospholipide aus Sojabohnen (E322), Macrogol, Poly(vinylalkohol), Talkum, Titandioxid (E171) 7. INHABER DER ZULASSUNG Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Niederlande NR, Apothekenpflichtig Angaben betreffend Dosierung, Art und Dauer der Anwendung, besonderer Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstiger Wechselwirkungen, Schwangerschaft, Stillzeit und Fertilität, Nebenwirkungen sowie weitere Informationen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. Stand: Oktober 2020

die FRAGEN

Konsensus: Sechs beachtenswerte Aspekte beim Einsatz von Januskinase-Inhibitoren (JAKi)

3 DFP-PUNKTE

Gültigkeit des Fragebogens: Mai 2023
Einsendeschluss: 15. Mai 2023

Bitte beantworten Sie die nachfolgenden Multiple-Choice-Fragen. Für den Erwerb von **3 DFP-Punkten** müssen **6 von 9 Fragen** korrekt beantwortet sein. Eine Frage gilt als richtig beantwortet, wenn alle möglichen richtigen Antwortoptionen angekreuzt sind. Die erlangten Punkte werden direkt Ihrem Online-Fortbildungskonto gutgeschrieben.

So kommen Sie zu Ihren Punkten:

- **Online:** www.diepunkteon.at/jaki2021 oder www.meindfp.at – dort haben Sie auch die Möglichkeit, die Teilnahmebestätigung herunterzuladen.
- **Post:** Mag. Doris Harreither, MedMedia Verlag und Mediaservice GmbH, Seidengasse 9/Top 1.1, 1070 Wien
- **Fax:** +43/1/522 52 70
- **Einsendeschluss:** 15. Mai 2023 (für Post und Fax)

Bitte entnehmen Sie unserer Datenschutzerklärung unter www.medmedia.at/home/datenschutz/, wie wir Ihre personenbezogenen Daten verarbeiten und welche Rechte Sie haben.

☐☐☐☐ 1 9 ☐☐
Geburtsdatum

☐☐☐☐☐ - ☐☐
ÖÄK-Arztnummer

Name .....

Telefon oder E-Mail .....

Ordinationsstempel

Bitte geben Sie Ihre E-Mail-Adresse an, um im Falle eines nicht bestandenen Kurses benachrichtigt zu werden.

1. Monotherapie vs. Kombinationstherapie mit MTX: (1 richtige Antwort)

a) JAKi können bei MTX-Unverträglichkeit oder MTX-Kontraindikationen als Monotherapie gegeben werden. ☐
b) JAKi sollen in Kombination mit einem bDMARD gegeben werden. ☐
c) Die Monotherapie mit Filgotinib war einer MTX-Monotherapie in allen Endpunkten überlegen. ☐
d) Die Monotherapie mit Baricitinib war einer MTX-Monotherapie in allen Endpunkten überlegen. ☐

2. In welcher Indikation ist der JAKi Tofacitinib zugelassen? (1 richtige Antwort)

a) CANDLE-Syndrom ☐
b) Colitis ulcerosa ☐
c) Morbus Basedow ☐
d) Multiple Sklerose ☐

3. Vor Beginn mit einem JAKi sollte jedenfalls ... (1 richtige Antwort)

a) ein Thorax-CT gemacht werden. ☐
b) ein HIV-Test durchgeführt werden. ☐
c) D-Dimer abgenommen werden. ☐
d) eine Abklärung von VTEs in der Anamnese erfolgen. ☐

4. Für welche Patientengruppe ist der Einsatz von Tofacitinib laut EMA nicht empfohlen? (2 richtige Antworten)

a) Patienten > 65 Jahren (mit kardiovaskulären Risikofaktoren) ☐
b) Patienten < 30 Jahren ☐
c) Patienten, die eine Antikoagulation einnehmen ☐
d) Kinder und Jugendliche ☐

5. Welche Laborabnormalitäten können unter der Behandlung mit einem JAKi auftreten, die meist keine klinische Relevanz haben? (2 richtige Antworten)

a) Kreatinin-Erhöhung ☐
b) Amylase-Erhöhung ☐
c) Leukozytose ☐
d) Anämie ☐

6. Was gilt derzeit für die Behandlung von Patienten mit IMID während der COVID-19-Pandemie? (2 richtige Antworten)

a) Die Primärprävention ist wichtig. ☐
b) Patienten mit IMID, die mit einem immunmodulierenden Medikament behandelt werden, haben definitiv ein schlechteres Outcome. ☐
c) Es wird untersucht, ob immunmodulierende Medikamente bei schweren COVID-19-Erkrankungen hilfreich sein können, z. B. bei einem Zytokinsturm. ☐
d) Immunmodulierende Medikamente sollten bei einer Infektion mit SARS-CoV-2 gänzlich abgesetzt werden. ☐

7. Als Kontraindikationen für den Einsatz von JAKi gelten: (3 richtige Antworten)

a) schwere Leberfunktionsstörung ☐
b) schwere Nierenfunktionsstörung ☐
c) kompensierte Herzinsuffizienz ☐
d) schwere Infektionen ☐

8. Welche potenziellen Nebenwirkungen beim Einsatz von JAKi müssen laufend beachtet werden? (3 richtige Antworten)

a) Infektneigung und Reaktivierung viraler Infektionen ☐
b) Entwicklung eines Diabetes mellitus ☐
c) Zytopenien ☐
d) Bildung venöser Thromboembolien ☐

9. Welche klinischen Nachsorgemaßnahmen sind nach dem Start einer JAKi-Therapie zu treffen? (3 richtige Antworten)

a) dermatologische Kontrolle zum Ausschluss eines Non-melanoma Skin Cancer (v. a. in Risikogebieten) ☐
b) dreimonatliche Laborkontrollen ☐
c) jährliche augenärztliche Kontrolle ☐
d) Evaluation des klinischen Ansprechens mittels geeigneter und validierter Scores ☐