

Addendum bij “Standpunt” van de Nederlandse Vereniging voor Reumatologie: Een praktische leidraad over cardiovasculair risicomanagement (CVRM) bij patiënten met inflammatoire reumatische aandoeningen”.

JAK-remmers, VTE, MACE en maligniteiten

VTE en MACE

Enkele studies suggereren dat JAK-remmers gepaard zouden gaan met een verhoogd risico op veneuze trombo-embolie (VTE) en arteriële hart- en vaatziekten (HVZ, MACE), t.o.v. TNF-blokkers (1,2) Vanuit de literatuur lijkt dit, wat VTE betreft, te gelden voor alle JAK-remmers.

Wat MACE aangaat laten grootschalige database studies zien dat JAK remmers in het algemeen niet gepaard gaan met een verhoogd MACE risico. Het is opmerkelijk dat in de ORAL surveillance een verhoogd MACE risico alleen gezien werd bij die patiënten met een reeds doorgemaakt cardiovasculair event. Dit lijkt niet op toeval te berusten omdat dit ook in een “real world data” studie met tofacitinib werd gezien. Dus niet bij patiënten die een verhoogd HVZ risico hadden op basis van cardiovasculaire risicofactoren. Mogelijk kan er dus een interactie zijn tussen tofacitinib en MACE en/of de cardiopreventieve medicatie. Of dit tofacitinib specifiek is of ook voor de andere JAK-remmers geldt is op dit moment niet duidelijk onder andere door het ontbreken van adequate subgroep analyses van de grote database studies met de andere JAK-remmers.

Maligniteiten

Er zijn voorts aanwijzingen dat de JAK-remmers tofacitinib en baricitinib geassocieerd zijn met een verhoogd risico op non-melanoma huidkanker. Hierbij moet overigens wel in ogenschouw genomen worden, dat JAK-remmers veelal later in de therapeutische beslisboom dan anti-TNF gegeven worden en dat het hier dus gaat om een geselecteerde groep met mogelijk al een a priori verhoogd non-melanoma huidkanker risico t.o.v. de groep die alleen met anti-TNF is behandeld. Voor upadacitinib en filgotinib zijn er te weinig gegevens voor onderbouwde uitspraken. De ORAL Surveillance studie laat bij tofacitinib t.o.v. een TNF-blokker een verhoogd risico op maligniteiten in het algemeen zien terwijl dit niet naar voren komt uit de Zweedse klinische praktijk studie. Mogelijk hangt dit samen met de follow-up duur van 5,5 jaar voor de ORAL Surveillance studie versus ongeveer 2 jaar voor de Zweedse studie. Langere termijn data zullen hier verder uitsluitsel over moeten geven

JAK-remmers in de praktijk

De EMA beschouwt de risico's op VTE, MACE en maligniteiten als klasse-effecten en stelt dat de JAK-remmers alleen gebruikt dienen te worden wanneer er geen geschikte behandelalternatieven beschikbaar zijn voor patiënten:

- van 65 jaar en ouder;
- die roken of in het verleden lang hebben gerookt;
- met een verhoogd risico op hart- en vaatziekten en bij risicofactoren op kanker.

Daarnaast adviseert de EMA dat JAK remmers met voorzichtigheid moeten worden gebruikt bij patiënten met andere risicofactoren voor VTE.(3)

De NVR werkgroep Vasculaire Reumatologie raadt momenteel dan ook het gebruik van JAK-remmers af bij bovengenoemde groepen patiënten, tenzij er geen ander alternatief is en altijd in samenspraak met de patiënt.

Referenties

- 1) Ytterberg et al. ORAL Surveillance Investigators. Cardiovascular and Cancer Risk with Tofacitinib in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med*. 2022 Jan 27;386(4):316-326. doi: 10.1056/NEJMoa2109927. PMID: 35081280.
- 2) Salinas et al Evaluation of VTE, MACE, and Serious Infections Among Patients with RA Treated with Baricitinib Compared to TNFi: A Multi-Database Study of Patients in Routine Care Using Disease Registries and Claims Databases. *Rheumatol Ther*. 2023 Feb;10(1):201-223. doi: 10.1007/s40744-022-00505-1. Epub 2022 Nov 13. PMID: 36371760; PMCID: PMC9660195.
- 3) https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/janus-kinase-inhibitors-jaki-article-20-procedure-ema-confirms-measures-minimise-risk-serious-side_nl.pdf. Geverifieerd op 19 jan 2024

29 Januari 2024

NVR werkgroep Vasculaire Reumatologie