

Veneuze trombo-embolische ziekte: JAK-remmers

6935

DVT: diepe veneuze trombose; FAERS: FDA's adverse event reporting system; IR: incidence rate; IRR: incidence rate ratio; JAK: Januskinase; MACE: major cardiovascular events; RA: reumatoïde artritis; OR: odds ratio; PE: pulmonale embolie MTX: methotrexaat TNF: tumor necrose factor OAC: oraal anticonceptivum; CU: colitis ulcerosa

Datum laatste literatuursearch: 22-08-2022

CONCLUSIE

WG-vergadering oktober 2022:

Er zijn 3 nieuwe studies gepubliceerd die hebben gekeken naar het risico van VTE bij JAK-remmers. Een grote RCT liet een 3 maal verhoogd risico op VTE en een 8 maal verhoogd risico op PE zien bij 2 dd tofacitinib 10 mg t.o.v. controle [Ytterberg 2022]. De power van deze studie was echter mogelijk niet toereikend. Andere nieuwe gepubliceerde studies gaven vergelijkbare incidenties aan als eerder vermeld in het rapport, behalve een iets hogere IR bij PE na 7 jaar follow-up in CU-patiënten bij 2dd 10 mg tofacitinib (IR: 0,28) [Sandborn 2021].

Er lijkt vooral risico te bestaan bij hoge dosering tofacitinib. Voor andere JAK-remmers is onvoldoende bewijs voor een contra-indicatie. De hoge dosering tofacitinib is alleen nog bij uitzondering geregistreerd bij CU. Hierbij waarschuwt de fabrikant voor VTE wanneer deze hoge dosering gebruikt wordt. Dit is echter niet te onderbouwen met literatuur (er zijn nauwelijks studies onder CU-patiënten, [Sandborn 2021]), anders dan extrapolatie vanuit RA-patiënten [Ytterberg 2022].

WG-vergadering april 2022:

Er zijn 2 nieuwe retrospectieve analyses gepubliceerd (Setyawan 2021, Taylor 2022). Op basis van deze studies blijft de conclusie ongewijzigd: het risico op VTE is vergelijkbaar bij RA-patiënten die wel of geen JAK-remmers gebruiken. Voor abrocitinib (recent in Nederland in de handel gekomen) werden geen studies gevonden, ondanks dat de fabrikant een waarschuwing heeft opgenomen in de SPC.

WG-vergadering maart 2021:

Conclusie blijft niet bewaken. Twee recente meta-analyses lieten geen verhoogd of zelfs een verlaagd risico op VTE zien bij het gebruik van JAK-remmers. (Khoo 2020, Giménez Poderós 2020). Het grootste deel van de geïnccludeerde patiënten in deze meta-analyses waren RA-patiënten. Bovendien is VTE als contra-indicatie verwijderd uit de SPC van tofacitinib. Bij een studie naar de bijwerkingendatabase van de WHO werd wel vaker een melding van VTE gezien voor JAK-remmers dan bij andere medicatie, maar hier speelt waarschijnlijk ook reporting bias een rol n.a.v. de DHPC en black box warning (Vallejo-Yagüe 2020). Het mechanisme waardoor JAK-remmers het risico op VTE/PE zouden kunnen verhogen is nog steeds onbekend.

Werkgroep 2021: Voor nu niet bewaken, in afwachting van aangekondigde onderzoeksresultaten over tofacitinib. In najaar 2021 herzien wanneer de onderzoeksresultaten mogelijk gepubliceerd zijn.

WG-vergadering voorjaar 2020:

Niet bewaken.

Er zijn geen studies beschikbaar onder patiënten die JAK-remmers gebruiken en die VTE/PE in het verleden hebben gehad. In studies onder RA-patiënten zijn in absolute getallen meer gevallen van VTE/PE gezien bij patiënten die met een JAK-remmer behandeld werden dan met TNF-alfa remmers of placebo, maar het is onduidelijk of dit significant is. RA is zelf ook geassocieerd met een verhoogd risico op VTE/PE (IR 0.04-0.79 Sandborn 2019) en de geobserveerde IR's zijn vergelijkbaar met de

IR's van VTE/PE bij RA. In een studie onder patiënten met colitis ulcerosa werden gelijke aantallen VTE/PE gezien onder placebo en upadacitinib [Sandborn 2019]. Recent is een DHPC uitgebracht over het risico op VTE/PE bij tofacitinib. In een sub-analyse onder RA-patiënten met risicofactoren voor VTE/PE werd een niet significant verhoogd risico gevonden op VTE/PE. In een analyse onder de gewone populatie RA-patiënten, werd bij een hoge dosering tofacitinib wel een significant verhoogd risico gevonden. Deze hoge dosis is echter niet geregistreerd voor RA. Het mechanisme waarop JAK-remmers het risico op VTE/PE zouden moeten verhogen is onbekend.

AANVULLENDE OPMERKINGEN

2018: RA is zelf een risicofactor voor trombo-embolische aandoeningen. Het is nog niet vastgesteld of en in hoeverre baricitinib onafhankelijk bijdraagt aan een verhoogd risico op trombo-embolische aandoeningen bij patiënten met RA.

Werkgroep, 4 juni 2018: voorlopig niet bewaken, over twee jaar herbeoordelen. Dan is wellicht meer informatie beschikbaar. Bovendien wordt het aantal trombocyten standaard gecontroleerd bij gebruik van baricitinib.

2020: Er is, naast de JAK-remmers gebruikt bij RA, ook gekeken naar de JAK-remmer ruxolitinib. Er is echter geen mechanisme bekend en dus is er waarschijnlijk ook geen sprake van een groepseffect. Voor ruxolitinib is er ook geen literatuur beschikbaar over het voorkomen van VTE. Ruxolitinib zal dus sowieso niet bewaakt worden.

2021: Studies die reeds in een van de twee opgenomen meta-analyses waren geïnccludeerd zijn niet apart opgenomen in het rapport. Daarnaast zijn 2 meta-analyses buiten beschouwing gelaten, omdat deze geen toegevoegde waarde t.o.v. de meta-analyse van Khoo lieten zien of minder resultaten hadden dan Khoo et al. rapporteerden. Daarnaast zijn enkele klinische studies uit het rapport gehaald, omdat deze zijn meegenomen in de meta-analyse van Khoo et al. en het rapport anders te omvangrijk zou worden.

PICO

P(atient)	Patiënten met veneuze trombo-embolische ziekte in de historie
I(ntervention)	Gebruik van baricitinib / tofacitinib / upadacitinib / ruxolitinib / filgotinib / abrocitinib
C(omparison / Control)	Placebo
O(utcome)	Verergering van veneuze trombo-embolische ziekte of het optreden van DVT/PE

PUBMED

Zoekterm ("tofacitinib"[Supplementary Concept] OR "tofacitinib"[All Fields]) OR ("upadacitinib"[Supplementary Concept] OR "upadacitinib"[All Fields]) OR ("baricitinib"[Supplementary Concept] OR "baricitinib"[All Fields]) OR ("INCB018424"[Supplementary Concept] OR "INCB018424"[All Fields] OR "ruxolitinib"[All Fields]) OR "GLPG0634"[Supplementary Concept] OR "GLPG0634"[All Fields] OR "filgotinib"[All Fields] OR "abrocitinib"[All Fields]) AND ("embolism"[MeSH Terms] OR "embolism"[All Fields])

EMBASE

Zoekterm 'venous thromboembolism'/mj AND ('baricitinib'/mj OR 'upadacitinib'/mj OR 'tofacitinib'/mj OR 'ruxolitinib'/mj OR 'filgotinib'/mj OR 'abrocitinib'/mj)

OVERIGE – voldoet niet aan PICO

Er werden geen studies gevonden die voldeden aan de PICO. Hieronder zijn studies opgenomen naar de invloed van JAK-remmers op het ontstaan van VTE/PE.

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Yates M, Mootoo A, Adas M, et al. Venous Thromboembolism Risk With JAK Inhibitors: A Meta-Analysis. Arthritis	Resultaten Een meta-analyse van 42 studies waarbij onderzoek werd gedaan naar het risico op VTE bij het gebruik van JAK-remmers bij patiënten met immuungemedieerde ontstekingsziekten.

Rheumatol.
2021;73(5):779-788.

Meta-analyse

- In de studies werden in totaal 12.207 patiënten die JAK-remmers gebruikten en 5062 patiënten die placebo gebruikten geïnccludeerd.
- Van alle studies zijn er 29 studies die onderzoek hebben gedaan naar ontstekingen van de gewrichten (RA, psoriatische artritis en ankylosing spondylitis). In 7 studies zijn mensen met psoriasis geïnccludeerd en in de laatste 6 studies is onderzoek gedaan naar inflammatoire darmziekten (colitis ulcerosa en Ziekte van Crohn).
- Verdeling JAK-remmers in de studies:
 - Tofacitinib 5 – 10 mg: 25 studies
 - Baricitinib 2 – 4 mg: 6 studies
 - Upadacitinib 15 mg: 6 studies
 - Filgotinib 100 – 200 mg: 5 studies
- Er werden in totaal 15 VTE-gevallen gemeld (10 PE's, 5 DVT's) bij patiënten die JAK-remmers kregen. Dit kwam overeen met een incidentie van 0,23 per 100 patiëntjaren.
- Er werden 4 VTE-gevallen (2 PE's, 2 DVT's) gezien bij patiënten die placebo kregen. Dit kwam overeen met 0,25 per 100 patiëntjaren.
- De gepoolde IRR's van VTE-, PE- en DVT-voorvallen bij patiënten die JAK-remmers kregen waren respectievelijk 0,68 (95%-BI 0,36-1,29), 0,44 (95%-BI 0,28-0,70) en 0,59 (95%-BI 0,31-1,15). Er was hierbij geen sprake van heterogeniteit ($I^2=0\%$ bij alle drie de IRR's).

Opmerking auteurs

- Er kunnen verschillende mechanismes zijn die het risico op VTE door gebruik van JAK-remmers kunnen verklaren:
 - De JAK-signaleringsroutes omvatten een reeks homodimere en heterodimere transmembraanreceptoren die een breed scala aan activerende liganden en stroomafwaartse signaaleffecten hebben. Vanuit het perspectief van hematopoëse kan worden verwacht dat met name het blokkeren van JAK2 de groei van bloedplaatjes onderdrukt door remming van trombopoëtinesignaleringsroute.
 - Een andere mechanistische verklaring voor een verband tussen therapie met JAK-remmers en VTE-risico zou worden gemedieerd door de JAK/STAT-signaleringsroute.
- Over het algemeen bevestigen de gepoolde effectschattingen dat het onwaarschijnlijk is dat het risico op VTE aanzienlijk verhoogd zal zijn bij degenen die JAK-remmers krijgen in vergelijking met degenen die placebo krijgen. Echter, gezien de lage frequenties, en dus minder nauwkeurige gegevens, kan een echt effect met een kleine toename van het risico niet worden uitgesloten, en evenmin kunnen kleine tot grote beschermende effecten worden uitgesloten.
- Patiënten met het hoogste risico op VTE, zoals oudere patiënten en patiënten met meerdere morbiditeiten, zijn mogelijk ondervertegenwoordigd in de RCT's, dus extrapolatie van bevindingen onder deze populaties moet voorzichtig gebeuren.
- Er kon niet worden gecorrigeerd voor het gebruik van comedicatie, zoals corticosteroïden.

Opmerking SHB

	• Hoewel de patiënten die JAK-remmers kregen langer blootgesteld zijn aan de behandeling met JAK-remmers, vergeleken met de patiënten die placebo kregen, was de incidentie van VTE vergelijkbaar bij beide groepen (0,23 vs. 0,25 per 100 patiëntjaren). • Doordat VTE een zeldzaam fenomeen is, zou dit kunnen hebben geleid tot een vertekend beeld/vergelijking.
Khoo JK, Barnes H, Key S, Glaspole IN, Östör AJ. Pulmonary adverse events of small molecule JAK inhibitors in autoimmune disease: systematic review and meta-analysis. Rheumatology (Oxford). 2020 Sep 1;59(9):2217-2225. Meta-analyse	Resultaten • Meta-analyse van 79 studies met 159.652 patiënten naar respiratoire bijwerkingen bij patiënten die small molecule TKI's gebruikten (JAK-remmers en Syk-remmers) i.v.m. placebo of andere therapie. • Er werd (onder andere) gekeken naar PE waarbij de auteurs DVT en VTE ook onder PE hebben geschaard, omdat de oorzaak van PE hier vaak ligt. • RA was de meest voorkomende indicatie. • VTE kwam niet significant vaker voor bij de totale groep geneesmiddelen* (Risk Difference: 0.000 95% BI -0.002-0.003, p=0.70, I2=0%; 27 RCT's, n= 8363 patiënten vs. 3314 controles). Er was ook geen significant verschil in risico bij verschillende indicaties of tussen controlegroepen (placebo, MTX, MTX/adalimumab). ◦ Voor de in NL in de handel zijnde JAK-remmers (tofacitinib, baricitinib, upadacitinib en filgotinib) kwam VTE bij subgroep-analyse eveneens niet significant vaker voor bij JAK-remmers dan bij de controlegroep. • 3 observationele studies (n totaal=947) lieten een incidentie van 0.25 per 100 patiëntjaren zien. • In 7 post-marketing surveillance studies (n=124.167) werd PE het meest gerapporteerd met een geschatte, ongecorrigeerde incidentie van 0.02-1.2% (totale aantal cases werd bij deze studies soms niet vermeld). Opmerking auteurs • Bij PE was er sprake van reporting/publication bias. • Bij de RCT's kan de korte follow up (mediaan 24 weken) de resultaten beïnvloed hebben, gezien de zeldzaamheid van de bijwerking. Bij de observationele studies was er een mediane follow up van 58 weken. • Background incidentie van VTE bij RA is 1.04%, wat vergelijkbaar is met de gevonden incidentie van 0.02-1.2%. Opmerking SHB • Tofacitinib en RA waren het meest vertegenwoordigd. • Incidentie is vergelijkbaar voor de normale incidentie bij RA volgens Smolen 2019 (0.3-0.8 per 100 patiëntjaren) * Meegenomen JAK-remmers: tofacitinib (NL), baricitinib (NL), fostamatinib, peficitinib, upadacitinib (NL), decernotinib, filgotinib (NL).
Giménez Poderós T, Gallardo Borge S, Vazquez-Ferreiro P. Risk of Venous Thromboembolism Associated With Tofacitinib and Baricitinib: A Systematic Review and Indirect Meta-Analysis.	Resultaten • Meta-analyse van 59 studies (waarvan 58 RCT's) met 14.335 patiënten die behandeld werden met tofacitinib of baricitinib en 11.612 controles voor verschillende indicaties. • Het risico op VTE was kleiner voor patiënten die behandeld werden met tofacitinib t.o.v. placebo (OR 0.29 95% BI 0.10-0.84, I2=0). Dit was alleen bij 2dd 10 mg significant: ◦ 5mg 2dd: OR 0.18 (95% BI 0.02-1.60); ◦ 10mg 2dd: OR 0.19 (95% BI 0.04-0.91).

Pharmacotherapy. 2020 Dec;40(12):1248-1264 Meta-analyse	- Het risico op VTE was niet-significant verhoogd bij patiënten die behandeld werden met baricitinib t.o.v. placebo (OR 3.39 95% BI 0.82-14.04, I²=0). Dit gold voor beide doseringsregimes: 2 mg 1dd: OR 3.05 (95% BI 0.12-75.43); 4 mg 1dd: OR 3.64 (95% BI 0.59-22.46); 7 mg 1dd: OR 3.0 (95% BI 0.12-76.49; geen geregistreerde dosering in NL). - Indirecte meta-analyse die tofacitinib met baricitinib vergeleek liet een superieur veiligheidsprofiel voor tofacitinib zien (OR 0.086 95% BI 0.02-0.51). Hierbij was echter sprake van heterogeniteit. - Meta-regressie van 19 studies liet een toenemend risico op VTE zien bij een toenemende dosis van tofacitinib, maar bleef kleiner dan 1 bij 10 en 20 mg per dag. Opmerking auteurs - Risicofactoren als indicatie of patiëntgebonden factoren werden niet meegenomen. - Doordat het voornamelijk RCT's waren, waarbij strikte voorwaarden voor deelnemende patiënten gelden, is niet zeker dat bovenstaande resultaten te vertalen zijn naar real world situaties. Geïnccludeerde RA-patiënten zijn bijvoorbeeld vaak patiënten met ernstiger RA die door hun aandoening ook een hoger risico op VTE hebben. Opmerking SHB - Niet bekend of er bij cases en controles sprake was van VTE in de voorgeschiedenis. - Er werden minder studies geïnccludeerd dan bij de meta-analyse van Khoo et al. Dit zou kunnen komen doordat Giménez Poderós et al. alleen studies met placebo als controle hebben meegenomen. - In tegenstelling tot andere studies werd hier een beschermend effect van tofacitinib gezien.
Ytterberg SR, Bhatt DL, Mikuls TR, Koch GG, Fleischmann R, Rivas JL, Germino R, Menon S, Sun Y, Wang C, Shapiro AB, Kanik KS, Connell CA; 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. RCT	Resultaten - In deze studie werd tofacitinib 2dd 5 (n=1455), of 2dd 10 mg/dag (n=1456) vergeleken met een TNF-remmer (n=1451) bij patiënten met RA.. - De follow-up was gemiddeld 4 jaar. - VTE kwam vaker voor bij de tofacitinib 10 mg groep, t.o.v. de TNF-remmergroep (HR 3,52, 95%BI 1,74-7,12). Bij de tofacitinib 5 mg groep was het niet significant verhoogd (HR 1,66, 95%BI 0,76-3,63). - PE kwam significant vaker voor bij de tofacitinib 10 mg groep, t.o.v. de TNF-remmergroep (HR 8,26, 95%BI: 2,49–27,43). Bij de tofacitinib 5 mg groep was het niet significant verhoogd (HR 2,93, 95%BI 0,79-10,83). - DVT was zowel bij tofacitinib 10 mg (HR 2,21, 95%BI 0,90-5,43) als 5 mg (HR1,54 95%BI 0,60-3,97) niet significant verschillend t.o.v. TNF-remmers. Opmerkingen auteurs - Er was te weinig power in deze studie om het risico op VTE te vergelijken tussen behandelingen [SHB: wordt verder niet gespecificeerd]. Opmerking SHB

	• Een klein deel van de deelnemers had VTE in de voorgeschiedenis (rond de 2%, niet significant verschillend tussen groepen) • Vermoedelijk is dit de studie die aanleiding gaf voor de DHPC. • De dosering voor tofacitinib is bij RA op 2dd 5 mg gesteld. Voor CU is dit wel tot 2dd 10 mg.
Sandborn WJ, Lawendy N, Danese S, Su C, Loftus EV Jr, Hart A, Dotan I, Damião AOMC, Judd DT, Guo X, Modesto I, Wang W, Panés J. Safety and efficacy of tofacitinib for treatment of ulcerative colitis: final analysis of OCTAVE Open, an open-label, long-term extension study with up to 7.0 years of treatment. <i>Aliment Pharmacol Ther.</i> 2022 Feb;55(4):464-478. doi: 10.1111/apt.16712. Epub 2021 Dec 1. PMID: 34854095; PMCID: PMC9300081. Post-hoc analyse	Resultaten • Er werd gekeken naar de veiligheid van tofacitinib op langere termijn (tot 7 jaar) bij 769 patiënten met CU • Bij de 2dd tofacitinib 5 mg groep kwam geen DVT voor. Bij de 2dd tofacitinib 10 mg groep was er 1 geval van DVT. (incidence ratio (IR): 0,06, 95%BI 0,00-0,31). • Bij de 2dd tofacitinib 5 mg groep kwam geen PE voor. Bij de 2dd tofacitinib 10 mg groep waren er 5 gevallen van PE. (incidence ratio (IR): 0,28, 95%BI 0,09-0,65). • De patiënt met DVT werd gediagnosticeerd kort nadat hij een lange vlucht achter de rug had. Ook had hij een geïnfecteerd been t.g.v. een motorongeluk. Opmerkingen auteurs • VTE kwam weinig voor, conform eerdere studies die gedaan zijn.
Mease P, Charles-Schoeman C, Cohen S, et al. Incidence of venous and arterial thromboembolic events reported in the tofacitinib rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis development programmes and from real-world data. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2020;79(11):1400-1413. Post-hoc analyse	Resultaten In deze analyse wordt de incidentie van DVT en VTE bij het gebruik van tofacitinib bij RA, psoriatische artritis (PsA) en psoriasis (PsO) beschreven. • n= 12410 patiënten (RA: n=7964; PsO: n=3663; PsA: n=783) • IR's (95% BI) van trombo-embolische voorvallen onder alle gebruikers van tofacitinib 5 mg en 10 mg tweemaal daags voor RA waren respectievelijk: ◦ DVT 0,17 (0,09-0,27) en 0,15 (0,09-0,22) ◦ PE 0,12 (0,06-0,22) en 0,13 (0,08-0,21) • Onder PsO-patiënten waren IR's: ◦ DVT 0,06 (0,00-0,36) en 0,06 (0,02-0,15) ◦ PE 0,13 (0,02-0,47) en 0,09 (0,04-0,19) • Onder PsA-patiënten waren IR's: ◦ DVT 0,00 (0,00-0,28) en 0,13 (0,00-0,70) ◦ PE 0,08 (0,00-0,43) en 0,00 (0,00-0,46) • De IR's van DVT, PE en VTE (DVT of PE) waren over het algemeen hoger bij patiënten met een cardiovasculaire of VTE-risicofactor op baseline dan bij patiënten zonder. • IR's waren lager bij RA-patiënten zonder risicofactoren (61% zonder cardiovasculaire risicofactoren; 34% zonder VTE-risicofactoren) dan bij patiënten met risicofactoren. Opmerking auteurs • Er leek geen verhoogd risico op trombo-embolische voorvallen te zijn in de eerste 3 maanden van behandeling met tofacitinib, wat blijkt uit de relatieve vergelijkbaarheid van IR in de placebogecontroleerde cohorten met de andere cohorten in de tofacitinib-ontwikkelingsprogramma's. • Zoals verwacht toonden subanalyses van de klinische programma's voor RA, PsO en PsA, gestratificeerd naar de aan- of afwezigheid van cardiovasculaire risicofactoren bij

	aanvang, aan dat patiënten met risicofactoren meer kans hadden op trombo-embolische voorvallen dan patiënten zonder. • Hoewel de fase 2- en 3-onderzoeken wel de dosisverschillen van tofacitinib onderzochten, waren ze beperkt door het aantal patiënten en de observatietijd. • Er is sprake van onderrapportage van VTE, waardoor de identificatie van VTE al een risico bij behandeling met tofacitinib wordt beïnvloed. Opmerking SHB • De incidentie van VTE-gerelateerde voorvallen was zelfs lager dan bij de andere studies.
Dong Z, Ye X, Chen C, Wang R, Liu D, Xu X, Zhou X, He J. Thromboembolic events in Janus kinase inhibitors: A pharmacovigilance study from 2012 to 2021 based on the Food and Drug Administration's Adverse Event Reporting System. Br J Clin Pharmacol. 2022 Sep;88(9):4180-4190. doi: 10.1111/bcp.15361. Epub 2022 May 2. PMID: 35466415. Retrospectieve observationele studie	Resultaten • Er werd een disproportionaliteitsanalyse uitgevoerd naar hoe vaak trombo-embolische events voorkwamen bij het gebruik van JAK-remmers in de FAERS-database van 1 januari 2012 t/m 30 september 2021. • Er waren 2422 dossiers waarin trombo-embolische events werden gemeld. • Baricitinib werd significant geassocieerd met veneuze trombose (reporting odds ratio (ROR)=5,17, 95%BI: 2,15-12,43). Information component (IC): 2,37, 95%BI: 0,81-3,36) en DVT (ROR025 = 8.27, IC025 = 3.00), • Tofacitinib (ROR025 = 1.27, IC025 = 0.26), baricitinib (ROR025 = 7.90, IC025 = 2.94), upadacitinib (ROR025 = 1.25, IC025 = 0.25) en filgotinib (ROR025 = 4.83, IC025 = 2.10) werden significant geassocieerd met PE. • Bij de andere JAK-remmers werd geen significante associatie gevonden met VTE en DVT. Opmerkingen SHB • Database met onvolledige data omdat het om zelfrapportage gaat. • Weinig meldingen van VTE dus mogelijk te weinig rapportage om er iets over te zeggen. • Causaliteit kan met dit type studies niet worden aangetoond.
Vallejo-Yagüe E, Weiler S, Micheroli R, Burden AM. Thromboembolic Safety Reporting of Tofacitinib and Baricitinib: An Analysis of the WHO Vigibase. Drug Saf. 2020 Sep;43(9):881-891 Observationele studie	Resultaten • Evaluatie van meldingen in de bijwerkingendatabase van de WHO (tofacitinib n=40.017, baricitinib n=2138, grotendeels RA-patiënten). Patiënten waren gemiddeld gezien ouder en gebruikten vaker pro- of antitrombotica bij meldingen van DVT of PT/PE dan bij meldingen van tofacitinib en baricitinib bij andere bijwerkingen. • Wereldwijd werd zowel DVT als PT/PE niet vaker gemeld bij tofacitinib. Voor baricitinib is de data overeenkomstig met de getallen van Europa, aangezien 97% van de meldingen vanuit Europa kwamen. • In Europa werd bij tofacitinib vaker melding gemaakt voor DVT (Reporting Odds Ratio 2.37 95% BI 1.23-4.56) en PT/PE (ROR 2.38 95% BI 1.45-3.89). De ROR zegt iets over het aantal melding vs. het verwachte aantal meldingen. • Bij baricitinib werd in Europa ook vaker melding gemaakt voor DVT (ROR 3.47 95% BI 2.18-5.52) en PT/PE (ROR 3.44 95% BI 2.43-4.88).

	- In de VS werd alleen bij tofacitinib vaker PT gemeld (ROR 2.05 95% BI 1.45-2.90) en niet van DVT. Voor baricitinib werden helemaal geen meldingen gedaan. Opmerking auteurs - Hoewel de meerderheid van de rapporten uit de VS kwamen, is hier alleen een verhoogd aantal meldingen gezien voor PT. - Een groepseffect van JAK-remmers kan niet worden uitgesloten, aangezien er bij baricitinib ook een verhoogd aantal meldingen is gezien. - Er zou sprake kunnen zijn van reporting bias n.a.v. de waarschuwingen van de EMA en FDA. Er werd daarom vergeleken met andere embolische events, maar hier konden geen conclusies uit worden getrokken omdat rapportage van zulke events over het algemeen erg slecht zijn. - Concluderen dat bij risicogroepen (>65 jaar, cardiovasculaire aandoening of hormoontherapieën) voorzichtig gebruik van JAK-remmers op zijn plaats is. De absolute aantallen waren echter laag waardoor harde conclusies niet getrokken kunnen worden. - Causaliteit kan met dit type studie niet aangetoond worden. Opmerking SHB - Baricitinib is later geregistreerd in de VS dan in Europa en er is in de VS slechts in 1 sterkte op de markt. Mogelijk wordt het hierdoor, en de <i>black box warning</i>, minder voorgeschreven.
Cohen SB, Tanaka Y, Mariette X, Curtis JR, Lee EB, Nash P, Winthrop KL, Charles-Schoeman C, Wang L, Chen C, Kwok K, Biswas P, Shapiro A, Madsen A, Wollenhaupt J. Long-term safety of tofacitinib up to 9.5 years: a comprehensive integrated analysis of the rheumatoid arthritis clinical development programme. RMD Open. 2020 Oct;6(3):e001395 Observationele studie	Resultaten 7061 patiënten die tofacitinib gebruikten werden mediaan 3.1 jaar gevolgd (69.3% hadden een follow-up van >12 maanden). - VTE (DVT +/- PE) werd bij 59 patiënten gezien. De IR bedroeg 0.3 per 100 patiëntjaren (95% BI 0.2-0.3). - IR voor DVT was 0.2 (95% BI 0.1-0.2, n=36) - IR voor PE was 0.1 (95% BI 0.1-0.2, n=28) - Er was geen verschil tussen de verschillende doseringen tofacitinib (5 of 10 mg 2dd). Hoewel hierbij niet kon worden meegenomen wanneer een patiënt switchte van doseerregime. Opmerking SHB - Resultaten uit de studie waarnaar verwezen wordt in de DHPC (zie hieronder) zijn niet in deze studie meegenomen. - Incidentie is vergelijkbaar voor de normale incidentie bij RA volgens Smolen 2019 (0.3-0.8 per 100 patiëntjaren).
Desai RJ, Pawar A, Khosrow-Khavar F, Weinblatt ME, Kim SC. Risk of venous thromboembolism associated with tofacitinib in patients with rheumatoid arthritis: a population-based cohort study [published online ahead of print, 2021 Mar 22]. Rheumatology (Oxford). 2021;keab294. Cohortstudie	Resultaten Dit is een update van Desai et al. uit 2019. In deze observationele cohortstudie werd onderzoek gedaan naar het risico op VTE bij patiënten met RA die behandeld werden met lage dosis tofacitinib in vergelijking met TNF-remmers. - In totaal zijn 87.653 RA-patiënten geïnccludeerd via 3 databases (MarketScan Medicare en Optum). Hiervan gebruikte 7,1-9,7% tofacitinib. - In alle drie de cohorten had het grootste deel van de tofacitinib gebruikers eerder drie of meer DMARD's en corticosteroïden gebruikt. Dit wijst op een mogelijk actievere ziekte of een langere duur van RA in deze groep. - Patiënten met eerder doorgemaakt VTE werden uitgesloten.

Update van: Desai RJ, Pawar A, Weinblatt ME, Kim SC. Comparative Risk of Venous Thromboembolism in Rheumatoid Arthritis Patients Receiving Tofacitinib Versus Those Receiving Tumor Necrosis Factor Inhibitors: An Observational Cohort Study. Arthritis Rheumatol. 2019 Jun;71(6):892-900	- De IR's/100 levensjaren (95% BI) voor respectievelijk tofacitinib en TNF-remmer waren 0,42 (0,20-0,77) en 0,35 (0,29-0,42) in MarketScan, 1,18 (0,68-1,92) en 0,83 (0,71-0,97) in Medicare, en 0,19 (0,04-0,57) en 0,34 (0,26-0,44) in Optum. - Er werd geen verhoogd risico gezien op VTE bij gepoolde analyse van de drie databases (HR 1.13, 95% BI 0.77-1.65). Opmerking auteurs - Er is geen bewijs gevonden voor een verhoogd risico op VTE voor tofacitinib versus TNF-remmers bij RA-patiënten. - Deze studie maakt gebruik van confounding-correctie voor gemeten factoren om de mogelijkheid van confounding bias te minimaliseren. - De incidentiecijfers van VTE waren onder ingeschrevenen van commerciële verzekeringen <0,5/100 persoonsjaren en 0,8-1,2/100 persoonsjaren onder ingeschrevenen van Medicare. De hogere incidentiecijfers kunnen waarschijnlijk verklaard worden door een hogere gemiddelde leeftijd en de daarmee gepaard gaande last van comorbiditeit. - Er is geen onderzoek gedaan naar andere nieuwe JAK-remmers, waaronder baricitinib en upadacitinib. Opmerking SHB - De incidentie van VTE bij de gegevens van Medicare is hoger dan de normale incidentie bij RA volgens Smolen 2019 (0.3-0.8 per 100 patiëntjaren).
Curtis JR, Regueiro M, Yun H, Su C, DiBonaventura M, Lawendy N, Nduaka CI, Koram N, Cappelleri JC, Chan G, Modesto I, Lichtenstein GR. Tofacitinib Treatment Safety in Moderate to Severe Ulcerative Colitis: Comparison of Observational Population Cohort Data From the IBM MarketScan® Administrative Claims Database With Tofacitinib Trial Data. Inflamm Bowel Dis. 2020 Dec 16:izaa289 Cohortstudie	Resultaten - De incidentie van verschillende bijwerkingen bij colitis ulcerosapatiënten (CU) die tofacitinib gebruikten (n=1157) werden vergeleken met CU-patiënten die andere immunosuppressiva gebruikten (n=13.163). - De IR's per 100 patiëntjaren waren bij tofacitinib behandeling lager dan bij andere immunosuppressiva bij: - DVT: 0.04 (0.00-0.23) vs. 1.41 (1.00-1.93); - PE: 0.16 (0.04-0.41) vs. 0.54 (0.30-0.89). - MACE: 0.28 (0.11-0.59) vs. 0.51 (0.31-0.79) Opmerking auteurs - Alle patiënten die tofacitinib gebruikten en DVT of PE hadden, hadden ook risicofactoren voor het ontwikkelen van VTE. - Misclassificatie van CU in het controlecohort is mogelijk. - In RCT's is het missen van DVT-events mogelijk wanneer dit buiten de klinische setting van de trial gebeurt. Hiervan was bij de database van het controlecohort geen sprake. Opmerking SHB - Tofacitinib-cohort zijn de patiënten uit de RCT van Sanborn 2019, zie verderop.
Taylor PC, Takeuchi T, Burmester GR, Durez P, Smolen JS, Deberdt W, Issa M, Terres JR, Bello N, Winthrop KL. Safety of baricitinib for the treatment of rheumatoid arthritis over a median of 4.6 and up to 9.3 years of treatment:	Resultaten - Er zaten 3770 patiënten die baricitinib gebruikten in de database. De follow-up duurde maximaal 9,2 jaar. - De overall incidence rate (IR) voor DVT/pulmonair embolie was 0,49 (95%BI: 0,38-0,61). Voor DVT alleen was de IR 0,35 (95%BI: 0,26-0,45), voor alleen pulmonaire embolie 0,26 (95%BI: 0,18-0,35). - De IR bleef gelijk gedurende de behandeling.

final results from long-term extension study and integrated database. Ann Rheum Dis. 2022 Mar;81(3):335-343. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221276. Epub 2021 Oct 27. PMID: 34706874. Retrospectieve cohortstudie	Opmerkingen auteurs • Patiënten met RA hebben een risico op VTE. De IR is 0,3-0,8/100 patiëntjaren. Opmerkingen SHB • Het risico met JAK-remmers is vergelijkbaar als bij patiënten met RA. Er is dus geen verhoogd risico op VTE bij het gebruik van baricitinib.
DHPC 05-02-2020 tofacitinib (Xeljanz)	Nog geen officiële publicatie; gebaseerd op informatie uit DHPC • Open-label klinisch onderzoek onder RA-patiënten (n=4362) • Alle patiënten waren ouder dan 50 en hadden ≥ 1 cardiovasculaire risicofactor. • IR's per 100 patiëntjaren bedroegen voor PE: ◦ 2dd 5mg: 0.27 (95% CI 0.12-0.52) ◦ 2dd 10mg: 0.54 (95% CI 0.32-0.87) ◦ TNF-remmers: 0.09 (95% CI 0.02-0.26) • HR's t.o.v. TNF-remmers bedroegen voor PE: ◦ 2dd 5mg: 2.99 (95% CI 0.81-11.06) ◦ 2dd 10mg: 5.96 (95% CI 1.75-20.33) • IR's per 100 patiëntjaren bedroegen voor DVT: ◦ 2dd 5mg: 0.30 (95% CI 0.14-0.55) ◦ 2dd 10mg: 0.38 (95% CI 0.20-0.67) ◦ TNF-remmers: 0.18 (95% CI 0.07-0.39) • HR's t.o.v. TNF-remmers bedroegen voor DVT: ◦ 2dd 5mg: 1.66 (95% CI 0.60-4.57) ◦ 2dd 10mg: 2.13 (95% CI 0.80-5.69) • Bij een subgroep van patiënten met risicofactoren op VTE bedroeg de HR voor PE: ◦ 2dd 5mg: 3.92 (95% CI 0.83-18.48) ◦ 2dd 10mg: 9.14 (95% CI 0.83-18.48) • Op basis van interim-resultaten werden patiënten op 2dd 10 mg omgezet naar 2dd 5 mg. Opmerking SHB • De HR's in de subgroep analyses onder patiënten met risicofactoren voor VTE, zijn niet significant. • Niet duidelijk wat de risicofactoren voor VTE precies waren in de subgroep-analyse en hoe groot deze groep was. • Verhoogde HR's zijn alleen significant voor PE bij 2dd 10 mg. Volgens de SPC is deze dosering niet geïndiceerd bij RA (max. 2dd 5 mg). Deze dosering kan wel bij colitis ulcerosa worden toegepast, maar het is onbekend of de verhoogde risico's ook voor deze populatie gelden.
Sandborn WJ, Panés J, Sands BE, Reinisch W, Su C, Lawendy N, Koram N, Fan H, Jones TV, Modesto I, Quirk D, Danese S. Venous thromboembolic events in the tofacitinib ulcerative colitis clinical development programme. Aliment Pharmacol Ther. 2019 Nov;50(10):1068-1076	• Eén fase 2 en twee fase 3 studies omtrent dosis inductie van tofacitinib en één fase 3 studie omtrent onderhoudstherapie van tofacitinib en één open-label (nog niet afgerond) studie met in totaal 1157 patiënten met colitis ulcerosa. • Tijdens de inductiefase ondervond 1 patiënt die werd behandeld met placebo DVT en 1 PE (n=282) t.o.v. geen DVT/PE in de behandelde groep (tofacitinib 10mg 2x per dag) (n=938). • Tijdens onderhoudstherapie was deze verdeling hetzelfde: geen DVT/PE in behandelde groep (tofacitinib 5 of 10 mg 2x per dag (n= 394), 2 cases in de placebogroep (n= 198).

	• In het overall cohort (1157) ondervonden 4 tofacitinib behandelde patiënten een PE en 1 patiënt een DVT. Dit cohort werd niet vergeleken met placebo. • De IR per 100 patiëntjaren bedroeg voor DVT 0.04 (95% CI 0.00-0.23) en voor PE 0.16 (95% CI 0.04-0.41). • Allecases hadden risicofactoren voor DVT/PE. Opmerkingen auteur • De IR's voor DVT- en PE-events zijn vergelijkbaar met die gerapporteerd in patiënten met colitis ulcerosa: 0.07-0.30 voor DVT en 0.04-0.20 voor PE. Opmerkingen SHB • Gesponsord door fabrikant.
Smolen JS, Pangan AL, Emery P, Rigby W, Tanaka Y, Vargas JI, Zhang Y, Damjanov N, Friedman A, Othman AA, Camp HS, Cohen S. Upadacitinib as monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate (SELECT-MONOTHERAPY): a randomised, placebo-controlled, double-blind phase 3 study. Lancet. 2019 Jun 8;393(10188):2303-2311	• Gerandomiseerde geblindeerde studie bestaande uit vier groepen: 14 weken MTX met aansluitend 14 weken 15 mg of 30 mg (n totaal= 216) upadacitinib of gedurende 28 weken 15 mg (n= 217) of 30 mg (n= 215) upadacitinib. • MACE kwam bij <1% voor bij patiënten die met 15 mg of 30 mg upadacitinib werden behandeld (respectievelijk 1 en 2 gevallen). • PE kwam bij <1% voor bij patiënten die met 15 mg upadacitinib werden behandeld. Dit was echter 1 patiënt die naast upadacitinib ook werd behandeld met oestrogeen hormoontherapie en die een BMI van 44.9 had; beide een risicofactor voor DVT/PE. Opmerking auteurs • IR's zijn vergelijkbaar met IR's in de algemene RA-populatie: 0.3-0.8 per 100 patiëntjaren. Opmerkingen SHB • Gesponsord door fabrikant.
Taylor PC, Weinblatt ME, Burmester GR, Rooney TP, Witt S, Walls CD, Issa M, Salinas CA, Saifan C, Zhang X, Cardoso A, González-Gay MA, Takeuchi T. Cardiovascular Safety During Treatment With Baricitinib in Rheumatoid Arthritis. Arthritis Rheumatol. 2019 Jul;71(7):1042-1055	Gepubliceerde versie van Weinblatt et al (zie hieronder) Aanvullingen op resultaten: • In 2 fase 3 studies ontwikkelden 6 patiënten in de 4 mg baricitinib (n=997) VTE t.o.v. 0 in de placebogroep (n=1070). De 6 patiënten hadden allemaal risicofactoren. Zo hadden 5 van de 6 een BMI >35. • DVT/PE werd bij 0, 0 en 2 patiënten gemeld in respectievelijk de placebo-, 2 mg baricitinib- en 4 mg baricitinibgroep. (Fase 2 en 3 studies, o.a. één van de hierboven genoemde fase 3 studies) Een fatale PE werd ook bij MTX-monotherapie gezien. • Van 928 patiënten die werden overgezet van placebo op 4 mg baricitinib ontwikkelde 1 patiënt DVT. Van 451 patiënten die van MTX of adalimumab werden omgezet op 4 mg baricitinib ontwikkelde geen enkele patiënt DVT/PE. • De IR voor DVT/PE bedroeg 0.5 per 100 patiëntjaren in de gehele populatie die baricitinib had gebruikt (42 gevallen, n=3492). • Deze IR bleef consistent in de tijd en tussen doseringsgroepen en was vergelijkbaar met eerder vermelde IR's bij patiënten met RA. • Niet gepubliceerde data lieten zien dat er geen associatie gezien werd tussen het aantal bloedplaatjes en het ontstaan van VTE. Opmerking SHB: • Studie gesponsord door de fabrikant.

	• Hoewel volgens de vergadering in 2018 werd opgemerkt dat bloedplaatjes standaard gecontroleerd worden bij behandeling met baricitinib, lijkt dit dus niet te kunnen voorspellen of een patiënt risico loopt op VTE.
Weinblatt M et al. Cardiovascular safety during treatment with baricitinib in rheumatoid arthritis [abstract]. Arthritis Rheumatol. 2017; 69 (suppl 10). http://acrabstracts.org/abstract/cardiovascular-safety-during-treatment-with-baricitinib-in-rheumatoid-arthritis/. Accessed May 7, 2018.	• 6 placebogecontroleerde fase 2-/fase 3- studies werden gepoold. • 3.492 patiënten kregen baricitinib 4 mg 1x per dag, 2.723 (78.0%) patiënten voor > 1 jaar en 1.867 patiënten (53,5%) voor > 2 jaar • 2 gevallen van MACE werden gemeld in de placebogroep, 3 gevallen in de baricitinib 4 mg-groep. • DVT/PE werd gemeld bij 0 patiënten in de placebogroep en bij 5 patiënten in de baricitinib 4 mg-groep: 2 meldingen waren ernstig, 1 trad op na stoppen van baricitinib en 4 patiënten continueerden of startten opnieuw met baricitinib zonder verergering van de klachten of het optreden van een nieuwe gebeurtenis. Al deze patiënten hadden meerdere risicofactoren voor DVT/PE. • IR DVT/PE 0.46 per 100 patiëntjaren (range: 0,29-0,79 per 100 patiëntjaren). Opmerking GIC: • Weinblatt ea. verwijzen in hun abstract naar 6 placebogecontroleerde trials. Twee studies (Taylor, Dougados) uit Khoo vallen hier ook onder, dit blijkt uit navraag bij de eerste auteur van ondergenoemd review (Scott et al.)
Scott IC ea. Thromboembolism with Janus Kinase (JAK) inhibitors for rheumatoid arthritis: how real is the risk? Drug Saf. 2018 Mar 2. doi: 10.1007/s40264-018-0651-5	• Beschrijvende review • Op grond van alle publiek beschikbare data wordt geschat dat het risico op trombo-embolie ongeveer 5 gebeurtenissen per 1000 patiëntjaren is bij inname van 4 mg baricitinib per dag. • Beschikbare data suggereren dat bij RA-patiënten die baricitinib gebruiken vaker trombo-embolische gebeurtenissen optreden dan bij placebobehandeling. Er zijn echter te weinig patiëntdata beschikbaar om statistische significantie aan te tonen. • Observationeel onderzoek toont dat bij algemene populatie en niet-RA-controles 1-4 trombo-embolische gebeurtenissen per 1000 patiëntjaren optreden. Bij RA is dit risico 3-7 gebeurtenissen per 1000 patiëntjaren. • Als één JAK-remmer (baricitinib) het risico op trombo-embolische gebeurtenissen verhoogt, is er waarschijnlijk sprake van een klasse-effect. • Grote observationele studies bij RA-patiënten zijn nodig om te bepalen in hoeverre JAK-remmers zelf het risico op trombo-embolische aandoeningen verhogen, los van het risico dat RA en bijbehorende comorbiditeit geven op trombo-embolische aandoeningen.

SPC

Bron	Resultaten/ opmerkingen
SPC Olumiant (baricitinib) 15/12/2020	4.4 Waarschuwing: Voorvallen van diepe veneuze trombose (DVT en longembolie (LE) zijn gemeld bij patiënten die baricitinib kregen. Olumiant moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met risicofactoren voor DVT/LE zoals een hogere leeftijd, obesitas, een medische voorgeschiedenis met DVT/LE of bij patiënten die chirurgie ondergaan en worden geïmmobiliseerd. Als er klinische verschijnselen optreden van DVT/LE, dan moet de behandeling

	met Olumiant worden stopgezet. Directe evaluatie is nodig en een passende behandeling moet volgen. 4.8: soms: diep veneuze trombose en pulmonaire embolie. Bijlage IV: versie 03/12/2019 Een onbalans in meldingen van VTE van 0% (EAIR van 0,0) voor placebo vs. 0,53% (EAIR van 1,3) voor baricitinib 4 mg werd gezien in placebogecontroleerde onderzoeken. De incidentie van meldingen van VTE is stijgende. In juli 2019 was de incidentie van meldingen van VTE 0,13% in vergelijking met 0,09% in februari 2019. Vanaf 1 juli 2019 is 114 keer VTE gemeld in 102 gevallen bij meldingen na het in de handel brengen. Terugkerende DVT en hierop volgende PE waargenomen in september 2018 bij een patiënt die de behandeling met baricitinib voortzette na de eerste DVT, bevestigen ook een mogelijk verband tussen gebruik van baricitinib en het optreden van VTE. Om die reden verzoekt het PRAC de houder van de handelsvergunning om rubriek 4.4 van de SPC te updaten waarbij de bewoording over veneuze trombo-embolie wordt aangepast om aan te geven dat als er klinische kenmerken van DVT/PE optreden, de behandeling moet worden stopgezet. Daarbij moet aan rubriek 4.8 van de SPC de bijwerking "pulmonaire embolie" en "diepe veneuze trombose" met de frequentie 'niet bekend' worden toegevoegd.
SPC Xeljanz (tofacitinib) 14/12/2020	<u>4.4 Waarschuwing:</u> Ernstige gevallen van VTE, waaronder longembolie (PE), waarvan sommige met dodelijke afloop, en diepe veneuze trombose (DVT) zijn waargenomen bij patiënten die tofacitinib gebruikten. In een klinisch onderzoek met tofacitinib werd een dosisafhankelijk verhoogd risico op VTE waargenomen, in vergelijking met TNF-remmers (zie rubriek 4.8 en 5.1). Tofacitinib dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met bekende risicofactoren voor VTE, ongeacht de indicatie en dosering. Tofacitinib tweemaal daags 10 mg als onderhoudsbehandeling wordt niet aanbevolen bij patiënten met CU die bekende risicofactoren voor VTE hebben, tenzij er geen geschikte alternatieve behandeling is (zie rubriek 4.2). Versie 19/12/2019, verwijderd in versie 14/12/2020: <u>4.3</u> tofacitinib 2dd 10 mg is gecontra-indiceerd bij eerder doorgemaakt VTE, DVT of LE
SPC Rinvoq (upadacitinib) 04/01/2021	Zie 4.4 baricitinib
SPC Jakavi (ruxolitinib) 04/01/2021	Geen vermelding.
SPC Jyseleca (filgotinib) 28/09/2020	Zie 4.4 baricitinib
SPC Cibinqo (abrocitinib) 17/12/2021	Zie 4.4 baricitinib

RICHTLIJNEN

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Standpunt van de Nederlandse Vereniging voor Reumatologie inzake JAK remmers. Februari 2018	"Het is niet uitgesloten dat baricitinib geassocieerd is met een verhoogde kans op veneuze tromboembolie (VTE) (i.e. diep veneuze trombose en longembolie). Derhalve wordt geadviseerd om baricitinib voorzichtig te gebruiken bij patiënten met risicofactoren op VTE zoals een hogere leeftijd, obesitas, een voorgeschiedenis met VTE of bij patiënten die chirurgie ondergaan en worden geïmmobiliseerd."

https://www.nvr.nl/wp-content/uploads/2018/10/Jak-remmers-sept-2018.pdf	
Nederlandse vereniging voor Reumatologie. Richtlijn: Diagnostiek en behandeling van reumatoïde artritis. 2009.	Geen vermelding.
Federatie Medisch Specialisten <i>Reumatoïde Artritis – Targeted synthetic DMARDs bij reumatoïde artritis</i> geraadpleegd op 06-01-2021	Bij patiënten met een verhoogd risico op veneuze trombo-embolie moet behandeling met baricitinib of tofacitinib goed worden afgewogen

	Contra-indicatie	Actie	Datum
Beslissing deskundigen	Nee	Nee	20 oktober 2022