

Diabetes mellitus: JAK-remmers

7582

Afkortingen:

DMARD: disease-modifying anti rheumatic drug;
DM: diabetes mellitus
eGFR: geschatte glomerulaire filtratiesnelheid;
HbA1c: geglycosyleerd hemoglobine;
JAK: janus kinase;
RCT: randomized controlled trial;
STAT: signal transducer and activators of transcription;
UACR: urine albumine-creatinine ratio

Datum literatuursearch: 22-07-2022

CONCLUSIE

Dit is GEEN contra-indicatie.

Vooralsnog is er onvoldoende bewijs om te bewaken op JAK-remmers bij patiënten met diabetes mellitus. Er zijn slechts een aantal casus beschreven waarbij hypoglykemie of verbetering van bloedglucosewaarden optrad.

AANVULLENDE OPMERKINGEN

Het is niet volledig duidelijk op welke manier JAK-remmers diabetes mellitus beïnvloeden. Er zijn wel aanwijzingen dat de JAK-STAT pathway betrokken is bij de bètacel-destructie in diabetes mellitus type 1 (DM1). Daarnaast wordt de insulineresistentie in diabetes mellitus type 2 (DM2) waarschijnlijk verhoogd door leptine-geïnduceerde JAK-STAT signalering [Chen 2020]. Remming van JAK-STAT door JAK-remmers kan daarmee mogelijk leiden tot een verbetering in insulineresistentie en remming van bètacel-destructie. Dit kan leiden tot ontregeling van de glucose-instelling bij diabetespatiënten.

In de literatuur zijn echter nog maar weinig aanwijzingen te vinden dat JAK-remmers een klinische relevante invloed hebben op diabetes mellitus. In een aantal casus zijn gevallen van hypoglykemie of verlaging van bloedglucosewaarden na start van een JAK-remmer gezien. In een fase II RCT werd echter geen invloed van JAK-remmers op HbA1c of hypoglykemie gezien. Het is daarom onduidelijk wat de invloed van JAK-remmers op diabetes mellitus is.

PICO

P(atient)	Patiënt met diabetes mellitus
I(ntervention)	JAK-remmers (baricitinib, filgotinib, tofacitinib, upadacitinib)
C(omparison / Control)	Placebo of patiënt zonder diabetes mellitus
O(utcome)	Ontregeling diabetes mellitus*, toename micro- of macrovasculaire complicaties

* Verandering in glucosespiegel of HbA1c, wijziging in diabetesmedicatie, toename hyper- of hypoglykemieën

Zoektermen:

PUBMED: ((diabetes mellitus[MeSH Terms]) OR (hyperglycemia[MeSH Terms]) OR (hypoglycemia[MeSH Terms])) AND (baricitinib OR filgotinib OR tofacitinib OR upadacitinib)
EMBASE: ('diabetes mellitus'/mj OR 'hyperglycemia'/mj OR 'hypoglycemia'/mj) AND (baricitinib OR filgotinib OR tofacitinib OR upadacitinib)

Bron	Bewijs	Resultaten/ opmerkingen
Tuttle KR et al. JAK1/JAK2 inhibition by baricitinib in diabetic kidney disease: results from a Phase 2 randomized controlled clinical trial. <i>Nephrol Dial Transplant</i> 2018;33:1950-1959 RCT (fase II)	N = 102 <i>[patiënten met DM die JAK-remmers gebruikten]</i>	Resultaten - In deze fase II RCT werden patiënten met DM2 en diabetische nierziekte gerandomiseerd naar placebo (n = 29) of baricitinib gedurende 24 weken. Hierna volgde een 4-8 weken wash-out. Er waren 4 baricitinib-groepen, waarbinnen de dosering werd aangepast aan de eGFR. De dosering voor eGFR 25-50 ml/min/1,73m² was lager dan voor eGFR 50-70 ml/min/1,73m². De doseringen waren baricitinib 1dd 0,5 of 0,75 mg (n = 25), baricitinib 2dd 0,5 of 0,75 mg (n = 26), baricitinib 1dd 1 of 1,5 mg (n = 26) of baricitinib 1dd 2,75 of 4 mg (n = 25). Bij de presentatie van de resultaten werd alleen de hoogste dosering genoemd. - Patiënten gebruikten tenminste 1 antidiabeticum en de dosering moest de afgelopen 4 weken stabiel zijn geweest. - Primair werd gekeken naar het verschil in urine albumine-creatinine ratio (UACR) van 0 tot 24 weken. Baricitinib 1dd 4 mg verlaagde UACR met 41% na 24 in vergelijking met placebo (p = 0,022). De daling in UACR was zichtbaar na 12 en 24 weken en na 4-8 weken wash-out. - De HbA1c veranderde niet voor alle groepen. Er was geen verschil in hypoglykemische voorvallen tussen de groepen (zie onderstaande tabel). In de baricitinib 1dd 4 mg kwamen twee ernstige hypo-glykemieën voor. Ziekenhuisopname was niet nodig. Opmerkingen auteurs - De auteurs concluderen dat baricitinib albuminerie vermindert in patiënten met DM2 en diabetische nierziekte. - De auteurs geven aan dat dit effect waarschijnlijk komt door remming van de pro-inflammatoire JAK-STAT pathway. De expressie van JAK-STAT lijkt verhoogd te zijn in glomerulaire en tubulaire niercellen van patiënten met diabetische nierziekte. Opmerkingen KNMP - Het verschil in albuminerie was het meest uitgesproken voor de dosering 1dd 4 mg. Dit is de gebruikelijke dosering in Nederland.

OVERIG- voldoet niet aan PICO

Er werd slechts 1 studie gevonden die voldeed aan de PICO, maar deze studie onderzocht met name nefropathie. Hieronder zijn studies opgenomen die de invloed van JAK-remmers op diabetes mellitus

onderzochten, maar waarbij geen vergelijking met placebo of patiënten zonder diabetes mellitus werd gemaakt.

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Van Lint J et al. Hypoglycaemia following JAK inhibitor treatment in diabetes mellitus patients with rheumatoid arthritis. Ann. Rheum. Dis. 2021;80(suppl1):579-579 Retrospectief onderzoek Alleen abstract beschikbaar	Resultaten - De gerapporteerde bijwerkingen in de Eudravigilance database van JAK-remmers m.b.t. de glucosespiegel werden verzameld vanaf oprichting tot 12 januari 2021. Uitsluitend patiënten met diabetes mellitus werden geïnccludeerd. Er waren 15 meldingen voor tofacitinib en 17 voor baricitinib, waarvan 17 meldingen met de MedDRA-term 'hypoglycaemia' en 15 met de term 'decreased blood glucose'. De meeste patiënten werden behandeld voor reumatoïde artritis (25 gevallen). - In 15 gevallen was de tijd tussen start JAK-remmer en bijwerking bekend en in 9 gevallen trad de bijwerkingen binnen een maand na start op. - Tofacitinib werd gestaakt in 3 gevallen, waarna verbetering optrad. In 1 geval werd ook insuline gestaakt en 1 geval werd de insulinedosering verlaagd. - Baricitinib werd gestaakt in 1 geval, waarna de insulinedosering opgehoogd moest worden. Na herstart van insuline was verlaging van insuline nodig. - In 2 gevallen verbeterde de glykemische controle na staken van sitagliptine en na dosisaanpassingen van insuline. - In 8 gevallen werd verbetering gezien zonder dat de actie werd beschreven. Opmerkingen auteurs - JAK-remmers kunnen mogelijk hypoglykemie induceren bij patiënten met diabetes mellitus. Aanpassing van de diabetesmedicatie kan nodig zijn. Opmerkingen KNMP - Er is niet onderzocht hoe vaak deze bijwerkingen zijn gerapporteerd bij patiënten zonder diabetes of hoe vaak deze bijwerkingen in totaal zijn gerapporteerd.
Chen SK et al. Use of biologic or targeted-synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs and risk of diabetes treatment intensification in patients with rheumatoid arthritis and diabetes mellitus. Rheumatology Advances in Practice 2020;4(2):1-11 Retrospectief onderzoek	Resultaten - In deze studie werd in een Amerikaanse verzekeringsdatabase onderzocht hoe vaak aanpassing van de diabetesmedicatie nodig was na start van een biological DMARD (abatacept (n = 1785), TNFα-remmer (n = 5953), rituximab (n = 888) of tocilizumab (n = 759)) of tofacitinib (n = 634). Abatacept werd als referentie gebruikt. - Patiënten werden geïnccludeerd als ze in de 365 dagen voor start van de DMARD of tofacitinib tenminste 2 diagnosecodes voor reuma hadden. Ook moest er tenminste 1 diagnosecode voor DM1 of DM2 zijn en tenminste 1 voorschrift van diabetesmedicatie. Primair werd gekeken naar intensivering van de diabetesbehandeling (dus toevoeging van een nieuw middel). Secundair werd gekeken naar een switch in diabetesmedicatie, waarbij niet werd gekeken naar insuline. - Er was geen verschil in primaire en secundaire uitkomstmaat voor TNFα-remmers, rituximab of tocilizumab in vergelijking met abatacept. - Met tofacitinib was het aantal gevallen van intensivering van therapie 33% lager dan met abatacept (HR 0,67; 95%BI 0,50-0,90).

	Dit kwam vooral door non-insuline aanpassingen, dit lag 41% lager (HR 0,59; 95%BI 0,40-0,87). • Er werd gecorrigeerd voor veel verschillende factoren, waaronder leeftijd, geslacht, co-morbiditeiten, zorggebruik en gebruik van andere medicatie (waaronder corticosteroïden). Opmerkingen auteurs • Intensiveren van de diabetesmedicatie was bij tofacitinib minder vaak nodig dan bij abatacept. Voor de overige biological DMARD's werd geen verschil met abatacept gevonden. Opmerkingen KNMP • In deze studie werd alleen gekeken naar verergering van DM, o.b.v. verandering van diabetesmedicatie. Bij de overige publicaties is voor de JAK-remmers juist verbetering van DM of hypoglykemie gerapporteerd. Voor tofacitinib is dan eerder te verwachten dat er medicatie gestopt kon worden.
Chaimowitz NS et al. STAT1 Gain of Function, Type 1 Diabetes, and Reversal with JAK Inhibition. N Engl J Med 2020;383(15):1494-1496 Case report	Resultaten • Case report van een jongen van 17 jaar, waarbij DM1 werd vastgesteld waarna werd gestart met insuline. Negen maanden na de diagnose werd STAT1 gain of function vastgesteld, een aandoening die gepaard gaat met verschillende auto-immuun aandoeningen waaronder DM1. • De jongen werd behandeld met ruxolitinib voor STAT1 gain of function. De insulinedosering werd vervolgens verlaagd en uiteindelijk 12 maanden na start van ruxolitinib gestaakt. De jongen bleef normoglykemisch zonder verdere behandeling voor DM1. Opmerkingen auteurs • Het is onbekend hoe de JAK-remmer tot dit klinisch effect heeft geleid. Meestal is DM1 namelijk irreversibel, maar in deze casus lijkt DM1 reversibel te zijn. Opmerkingen KNMP • Het is onduidelijk of eenzelfde resultaat kan worden bereikt bij DM1 als dit niet wordt veroorzaakt door STAT1 gain of function (zeldzame aandoening).
Fujita Y et al. Fifty-Two-Week Results of Clinical and Imaging Assessments of a Patient with Rheumatoid Arthritis Complicated by Systemic Sclerosis with Interstitial Pneumonia and Type 1 Diabetes despite Multiple Disease-Modifying Antirheumatic Drug Therapy That Was Successfully Treated with Baricitinib: A Novel Case Report. Case Rep Rheum 2019; 5293981 Case report	Resultaten • Case report van een vrouw van 71 jaar met systemische sclerose en DM1. Nadat ze werd gediagnosticeerd met reuma werden verschillende DMARD's geprobeerd zonder effect. Na 13 maanden werd baricitinib gestart. Ze gebruikte kortwerkend insuline (4-2-2 eenheden) en insuline degludec (3-3-3 eenheden). Haar nuchter glucose was 98 mg/dl (~ 5,4 mmol/l) en HbA1c 7,4% (~ 57 mmol/mol). • Kort na start van baricitinib kon de dosering insuline worden teruggebracht naar 11 eenheden. Dit bleef 52 weken gelijk. Het HbA1c daalde naar 6,4% (~ 46 mmol/mol). Opmerkingen auteurs • Behandeling met baricitinib verbeterde de reuma, systemische sclerose en DM1.

RICHTLIJNEN

Bron	Resultaten/ opmerkingen
MDR Reumatoïde artritis (2019)	Geen relevante informatie gevonden.

SPC

Bron	Resultaten/ opmerkingen
SPC Olumiant (baricitinib) 29-06-2022*	Geen relevante informatie
SPC Xeljanz (tofacitinib) 28-09-2022	Rubriek 4.4 <u>Hypoglykemie bij patiënten die worden behandeld voor diabetes</u> Er zijn meldingen geweest van hypoglykemie na aanvang van het gebruik van tofacitinib bij patiënten die medicatie voor diabetes krijgen. Het kan nodig zijn om de dosis van de antidiabetesmedicatie aan te passen als er hypoglykemie optreedt.

* Geldt ook voor SPC Jyseleca (filgotinib) 03-05-2022 en SPC Rinvoq (upadacitinib) 08-06-2022

	Contra-indicatie	Actie	Datum
Beslissing	Nee	Nee	20 oktober 2022