



Ischemische hartziekten: JAK-remmers

AA: alopecia areata
AP: arthritis psoriatica
ASCVD: atherosclerotic cardiovascular disease
BI: betrouwbaarheidsinterval
DMARD: disease-modifying antirheumatic drugs
HR: hazard ratio
JAK: janus kinase
MACE: major adverse cardiovascular events
MI: myocardinfarct
NNH: number needed to harm
RA: reumatoïde artritis
RCT: randomized controlled trial
TNFI: tumor necrose factor inhibitor
UL: upper-limit van 95% BI
VTE: veneuze trombo-embolie

Datum literatuursearch: 25-07-2023

CONCLUSIE

Niet bewaken.

Ondanks waarschuwingen en doseeradvies van de fabrikant dat er voorvallen van MACE gemeld zijn bij het gebruik van JAK-remmers, blijkt hier uit de gevonden literatuur geen overtuigend bewijs voor. Verschillende post-hoc veiligheidsstudies laten voor zowel tofacitinib als baricitinib zien dat, vergeleken met placebo of een TNFI, het risico op MACE en MI niet-significant verhoogd is [Charles, Kristensen, King, Ritchlin, Taylor]. Dezelfde conclusie wordt getrokken uit een retrospectieve cohortstudie [Khosrow-Khavar]. Alleen de studie van Ytterberg laat mogelijk inferioriteit zien t.o.v. TNFI en daarnaast is er slechts één case-report gepubliceerd waarbij een patiënt mogelijk een MI kreeg na gebruik van tofacitinib, maar de causaliteit hiervan is lastig vast te stellen [Abukhodair]. Geen van de geïnccludeerde studies voldeed aan de PICO. Angina pectoris wordt in geen van de studies genoemd. In enkele studies naar de incidentie van MACE en MI hadden patiënten die dergelijke bijwerkingen kregen pre-existente risicofactoren. In een aantal gevallen was de follow-upduur van de studie vermoedelijk niet lang genoeg om zeldzame bijwerkingen aan te tonen.

De internationale richtlijn voor Reuma waarschuwt voor het voorschrijven van JAK-remmers aan patiënten die een MI hebben doorgemaakt. Reumatologen in de praktijk zijn eveneens voorzichtig met het voorschrijven van deze middelen aan patiënten met cardiovasculaire risicofactoren.

Het bewijs voor de contra-indicatie is tegenstrijdig, er lijkt mogelijk een contra-indicatie te bestaan. In de praktijk is dit echter bekend en valt het voorschrijven van JAK-remmers bij reuma/dermatologie onder geprotocolleerde zorg. Er wordt daarom niet bewaakt.

AANVULLENDE OPMERKINGEN

Er is geen direct mechanisme bekend dat een groter risico op ischemische hartziekten kan verklaren bij gebruik van JAK-remmers.

Meerdere post-hoc analyses zijn uitgevoerd op basis van de resultaten van de ORAL Surveillance studie, een post-marketingstudie naar de veiligheid van JAK-remmers. Twee van deze post-hocanalyses zijn ook opgenomen in dit rapport [Charles, Kristensen]. Bij deze analyses is gebruik

gemaakt van dezelfde studiepopulatie. De fabrikant heeft zijn adviezen ook gebaseerd op deze reeks post-marketingstudies.

PICO

P(atient)	Patiënten met ischemische hartziekten
I(ntervention)	JAK-remmers
C(omparison / Control)	Placebo
O(utcome)	Verergering van ischemische hartziekten

Zoektermen:

PUBMED: ((myocardial infarction) OR (angina pectoris) OR (ischaemic heart disease)) AND (abrocitinib OR baricitinib OR filgotinib OR tofacitinib OR upadacitinib)

EMBASE: ((heart infarction/mj) OR (angina pectoris/mj) OR (ischaemic heart disease/mj)) AND (abrocitinib/mj OR baricitinib/mj OR filgotinib/mj OR tofacitinib/mj OR upadacitinib/mj)

OVERIG- 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 cardiovasculaire aandoeningen.

Bron	Resultaten/ opmerkingen
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. PMID: 35081280.	Resultaten 1455 reumapatiënten van 50 jaar en ouder met ten minste 1 extra risicofactor werden in open-label setting behandeld met 2dd 5 mg tofacitinib, 1456 met 2dd 10 mg en 1451 met een TNFI. Additionele risicofactoren konden zijn: roken, hypertensie, hoog cholesterol, diabetes mellitus, premature coronaire hartziekte in de familie, historie van coronaire hartziekte of extra-articulaire reuma. De studie startte in maart 2014. Vanaf februari 2019 ontvingen alle patiënten 2dd 5 mg, omdat met 2dd 10 mg meer pulmonale embolie en sterfte werd gezien. - MACE kwam bij patiënten behandeld met tofacitinib procentueel vaker voor dan bij TNFI (3,4% vs. 2,5%), noninferioriteit werd niet aangetoond (HR 1.33 95% BI 0.91-1.94, noninferioriteit bij UL<1.8). - Voor de 2dd 10 mg dosering werd wel noninferioriteit op MACE gezien t.o.v. de 2dd 5 mg dosering (HR 1.15, 95% BI 0.77-1.71, noninferioriteit bij UL<2.0). - MACE kwam vaker voor bij patiënten ouder dan 65 jaar voor beide doseringen tofacitinib t.o.v. TNFI. - NNH in patiëntjaren bedroeg 567 voor 2dd 5 mg en 319 voor 2dd 10 mg tofacitinib t.o.v. TNFI. - NNH voor MACE voor een behandelperiode van 5 jaar t.o.v. TNFI was 113 voor 2dd 5 mg en 64 voor 2dd 10 mg tofacitinib. Opmerking auteurs - Patiënten die startten op 2dd 10 mg en werden omgezet naar 2dd 5 mg werden gerekend tot de 2dd 10 mg groep. Opmerking SHB - De dosering 2dd 10 mg is geen geregistreerde behandeling bij reuma (meer), maar nog wel bij CU als inductietherapie of onderhoudstherapie bij afwezigheid van risicofactoren. - TNFI's hebben mogelijk een protectief effect voor atherosclerotische events. Daardoor is een TNFI als controlegroep geen eerlijke comparator.
Charles-Schoeman C, Buch MH, Dougados M,	Resultaten

Bhatt DL, Giles JT, Ytterberg SR, et al. Risk of major adverse cardiovascular events with tofacitinib versus tumour necrosis factor inhibitors in patients with rheumatoid arthritis with or without a history of atherosclerotic cardiovascular disease: a post hoc analysis from ORAL Surveillance. Ann Rheum Dis. 2023 Jan;82(1):119-129. Post-hoc analysis	- Deze post-hoc analyse van de gerandomiseerde, open-label veiligheidsstudie ORAL Surveillance analyseerde het risico op het ontstaan van MACE bij het gebruik van tofacitinib vergeleken met TNFI's bij patiënten met RA met of zonder ASCVD in het verleden, zoals MI, stabiele of onstabiele angina pectoris. - In totaal werden in de originele studie 4362 patiënten gerandomiseerd en in een verhouding van 1:1:1 verdeeld over drie groepen: tofacitinib 5 mg 2 keer per dag, tofacitinib 10 mg 2 keer per dag en TNFI. In totaal hadden 640 patiënten hiervan ASCVD, waarvan 204 patiënten in de tofacitinib 5 mg-groep zaten, 222 in de tofacitinib 10 mg-groep en 214 in de TNFI-groep. De mediane follow-up was 4,0 jaar. - In de patiëntengroep met ASCVD was het risico op het optreden van MACE bij tofacitinib vergeleken met TNFI's niet-significant verhoogd bij beide doseringen (HR's (95%-BI) respectievelijk 1,96 (0,87-4,40) voor tofacitinib 5 mg, 2,01 (0,89-4,50) voor tofacitinib 10 mg en 1,98 (0,95-4,14) voor de doses gecombineerd). Voor patiënten zonder ASCVD was er eveneens geen significant verhoogd risico op MACE. - Voor patiënten met ASCVD was het risico op het optreden van MI niet-significant verhoogd (HR's (95% BI) respectievelijk 2,35 (0,61-9,10) bij tofacitinib 5 mg, 2,55 (0,66-9,87) bij tofacitinib 10 mg en 2,45 (0,70-8,52) voor de doses gecombineerd). Dit was ook het geval voor patiënten zonder ASCVD. - De NNH's bij patiënten met ASCVD waren respectievelijk 16 en 15 patiënten die 2 keer per dag tofacitinib 5 mg of 10 mg voor een periode van 5 jaar zouden gebruiken voor het optreden van een extra geval van MACE. De NNH's bij patiënten zonder ASCVD waren voor deze groep respectievelijk 869 en 124 patiënten. Dit is niet statistisch met elkaar vergeleken. Opmerkingen auteurs - Studie-opzet was niet gepowered op onderzoek naar verschillende MACE onderdelen (zoals MI). - De subgroep-verdeling was ongelijk: 14,7% van de totale patiëntengroep had een verleden met ASCVD en 85,3% niet. - Door het lage aantal patiënten in de ASCVD-groep en het lage aantal gerapporteerde gevallen van MACE, moeten de resultaten als onzeker worden beschouwd. - In literatuur worden beschermende effecten van TNFI's op een atherosclerotisch event beschreven die mogelijk invloed hebben op de resultaten van dit onderzoek. Opmerking SHB - Binnen ASCVD en MACE vielen ook patiënten met een beroerte.
Kristensen LE, Danese S, Yndestad A, Wang C, Nagy E, Modesto I, et al. Identification of two tofacitinib subpopulations with different relative risk versus TNF inhibitors: an analysis of the open label, randomised controlled study ORAL Surveillance. Ann Rheum Dis. 2023 Jul;82(7):901-910. Post-hoc analysis	Resultaten - Deze post-hoc analyse van de gerandomiseerde, open-label veiligheidsstudie ORAL Surveillance analyseerde de veiligheid van tofacitinib 5 mg (n=1455) en 10 mg (n=1456) tweemaal daags in vergelijking met TNFI's (n=1451) met een gemiddelde follow-up van 3,8 jaar. Er werd onderscheid gemaakt tussen twee subpopulaties: "hoog risico" (≥ 65 jaar of (ex-)roker) en "laag risico" (<65 jaar en nooit gerookt) op het ontstaan van MACE en MI. - Voor patiënten in de hoog risicogroep die tofacitinib gebruikten was het risico op MACE niet-significant verhoogd (HR (95% BI) 1,41 (0,93-2,15)). Voor patiënten in de laag risico-groep was geen verhoogd risico op MACE gezien (HR (95% BI) 0,98 (0,42-2,31)).

	• Patiënten in de hoog risicogroep die tofacitinib gebruikten hadden een HR (95% BI) voor het optreden van MI van 1,92 (0,92-4,00). Voor patiënten in de laag risico-groep was dit 0,78 (0,13-4,65). • De NNH voor het ontstaan van MACE en MI in de groep met laag risicopatiënten was negatief en dus in het voordeel van tofacitinib ten opzichte van TNFI's. NNH voor de groep met hoog risico patiënten is niet berekend. Opmerkingen auteurs • De meeste incidenten vonden plaats in de hoog risicogroep en maar weinig in de laag risicogroep, die al bestond uit minder mensen (35% van de studiepopulatie). Dit maakt de resultaten minder nauwkeurig. • Alleen data van de gecombineerde doses (5 en 10 mg 2dd?) zijn meegenomen in deze analyse. • De twee risicofactoren waar deze studie zich op richt, hoge leeftijd en roken, zijn beide risicofactoren voor ontstaan van MACE en MI. Opmerkingen SHB • Beroerte was ook onderdeel van de uitkomstmaat MACE. • Ze hebben naast ORAL Surveillance nog veel patiënten uit andere studies geïnccludeerd, maar dit hebben ze alleen gebruikt voor de analyse van het absolute risico in laag risico-patiënten. De overige resultaten (ook die hierboven zijn beschreven) komen uitsluitend uit ORAL Surveillance.
King B, Mostaghimi A, Shimomura Y, Zlotogorski A, Choi GS, Blume-Peytavi U, et al. Integrated safety analysis of baricitinib in adults with severe alopecia areata from two randomized clinical trials. Br J Dermatol. 2023 Feb 10;188(2):218-227. Post-hoc analysis	Resultaten • Deze veiligheidsanalyse gebruikte data van twee RCT's en drie datasets waarbij baricitinib (2 of 4 mg) bij patiënten met AA werd vergeleken met placebo. • In totaal werden van 1303 patiënten de bijwerkingen geanalyseerd. • In de gehele patiëntenpopulatie is één keer een geval van MACE gerapporteerd (IR 0,1). Dit gebeurde bij een patiënt die op dat moment 9 maanden behandeld was met 2 mg baricitinib. Er was hier sprake van een MI. Deze patiënt had meerdere risicofactoren die gerelateerd zijn aan cardiovasculaire incidenten. Opmerkingen auteurs • In de geanalyseerde onderzoeken waren patiënten met cardiovasculaire incidenten in de voorgeschiedenis geëxcludeerd. • Om zeldzame bijwerkingen zoals MACE te onderzoeken, is een langere onderzoeksperiode nodig. Opmerkingen SHB • Beroerte was ook onderdeel van de uitkomstmaat MACE.
Khosrow-Khavar F, Kim SC, Lee H, Lee SB, Desai RJ. Tofacitinib and risk of cardiovascular outcomes: results from the Safety of Tofacitinib in Routine care patients with Rheumatoid Arthritis (STAR-RA) study. Ann Rheum Dis. 2022 Jun;81(6):798-804. Retrospectieve cohort study	Resultaten • Patiënten met RA die tofacitinib of een TNFI gebruikten werden geïnccludeerd uit databases met informatie van Amerikaanse zorgverzekeraars. Twee cohorten werden opgesteld, een "real-world evidence" (RWE) en een "RCT-duplicate" cohort. In de RCT-duplicate werd de post-marketingstudie "ORAL surveillance" nagebootst, waarbij de geïnccludeerde patiënten minstens één cardiovasculaire risicofactor hadden. • In totaal werden in de RWE-cohort 12852 patiënten geïnccludeerd die tofacitinib gebruikten en 89411 patiënten die een TNFI gebruikten. Bij de RCT-duplicate cohort gebruikten 3497 patiënten tofacitinib en 31573 een TNFI. • In de RWE-cohort werd geen verhoogd risico op cardiovasculaire bijwerkingen gezien bij tofacitinib vergeleken met TNFI. De HR (95%

	BI) was 1,01 (0,83-1,23). In de RCT-duplicate cohort werd een niet-significant verhoogd risico op cardiovasculaire bijwerkingen gezien bij tofacitinib (HR (95% BI) 1,24 (0,90-1,69)). - In de RWE-cohort was geen significant verhoogd risico op MI gevonden (HR (95% BI) 1,04 (0,82-1,33)). Voor de RCT-duplicate cohort is deze informatie niet bekend. Opmerkingen auteurs - De resultaten van de RCT-duplicate cohort zijn consistent met die van de ORAL surveillance studie. - Ondanks corrigeren voor verschillende confounders, bestaat er een kans dat niet alle confounding factors meegenomen zijn, bijvoorbeeld de RA-activiteit. - Mogelijk is er sprake geweest van misclassificatie door onvolledige therapietrouw. Opmerking SHB - Beroerte was ook onderdeel van de uitkomstmaat.
Ritchlin CT, Giles JT, Ogdie A, Gomez-Reino JJ, Helliwell P, Young P, et al. Tofacitinib in Patients With Psoriatic Arthritis and Metabolic Syndrome: A Post hoc Analysis of Phase 3 Studies. ACR Open Rheumatol. 2020 Oct;2(10):543-554. Post-hoc analysis	Resultaten - Deze post-hoc analyse heeft informatie gebruikt uit twee fase-3-studies die het gebruik van tofacitinib bij patiënten met AP hebben onderzocht. Tofacitinib 2dd 5 en 10 mg werd vergeleken met placebo met een follow-up van respectievelijk 6 en 12 maanden. - In totaal werden 710 patiënten geïnccludeerd in deze analyse. Er werd onderscheid gemaakt tussen patiënten met (n=294) en zonder (n=416) baseline metabool syndroom. - In de gehele studiepopulatie heeft één patiënt een acuut MI gehad. Deze patiënt kreeg 5 mg tofacitinib voor 6 maanden en kreeg na deze behandeling, op dag 245 van de studie, het MI. Deze patiënt had baseline metabool syndroom. Opmerkingen auteurs - Mogelijk was de follow-up te kort om het optreden van MI aan te tonen. - Deze studie had een kleine studiepopulatie.
Taylor PC, Weinblatt ME, Burmester GR, Rooney TP, Witt S, Walls CD, et al. Cardiovascular Safety During Treatment With Baricitinib in Rheumatoid Arthritis. Arthritis Rheumatol. 2019 Jul;71(7):1042-1055. Post-hoc analysis	Resultaten - In deze data-analyse is de cardiovasculaire veiligheid van baricitinib bij patiënten met RA onderzocht. De data in deze analyse is gepoold van 9 studies waar patiënten baricitinib 2 of 4 mg kregen. In 6 studies was de opzet placebogecontroleerd. - In totaal hebben 3492 patiënten uit de verschillende datasets ten minste 1 dosis baricitinib ontvangen. - Het optreden van MACE verschilde weinig tussen baricitinib 4 mg (IR (95% BI) 0,8 (0,2-2,2) per 100 patiëntjaren) en placebo (IR (95% BI) 0,5 (0,1-2,0) per 100 patiëntjaren). - Het optreden van MI verschilde niet tussen baricitinib 4 mg en placebo (beide IR 0,3). - Voor alle patiënten die minstens 1 dosis baricitinib hebben ontvangen, was de IR voor optreden van MACE 0,5 per 100 patiëntjaren. Opmerkingen auteurs - Mogelijk was de follow-up te kort om het optreden van zeldzame bijwerkingen, zoals MI, aan te tonen. Opmerkingen SHB - Beroerte was ook onderdeel van de uitkomstmaat MACE.

Abukhodair A, Alqarni MS, Alzahrani A, Bukhari ZM, Zuber K, Alzahrani A. Large left ventricular thrombus surgically resected in a patient with normal ejection: A case report. Int J Surg Case Rep. 2021 Apr;81:105842. Case report	Resultaten - Een 57-jarige vrouw presenteerde zich met o.a. buikpijn, misselijkheid en obstipatie. Ze gebruikte 11 mg tofacitinib voor RA. Daarnaast gebruikte ze ook progesteron. - Op een echocardiogram was een grote massa te zien die aan de wand van het linkerventrikel vast zat. Na verder onderzoek bleek dit een trombus. Ook werden er aanwijzingen gevonden voor een klein MI. Bloeddruk, hartslag en ejectiefractie waren normaal. Opmerkingen auteurs - De patiënt heeft hoogstwaarschijnlijk “myocardial injury with non-occluded coronaries (MINOCA)” gehad. Opmerkingen SHB - Er wordt niets gezegd over een eventueel tijdsverband tussen het starten van tofacitinib (of progesteron) en het ontstaan van de klachten
--	---

RICHTLIJNEN

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Richtlijn reumatoïde artritis 30-10-2019	Niets genoemd over ischemische hartziekten
Nash P, Kerschbaumer A, Dörner T, Dougados M, Fleischmann RM, Geissler K, et al. Points to consider for the treatment of immune-mediated inflammatory diseases with Janus kinase inhibitors: a consensus statement. Ann Rheum Dis. 2021 Jan;80(1):71-87.	Important patient details to obtain before starting therapy include a history and risk estimation of VTE, infections, TB, risk factors for hepatitis B and C, as well as usual medical considerations such as comorbidities, cardiovascular risk factors and concomitant medications of relevance, for example, Cox 2 inhibitors, prednisone doses >7.5 mg daily or oral contraceptives.
Smolen JS, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. Ann Rheum Dis. 2023 Jan;82(1):3-18.	The following risk factors for cardiovascular events and malignancies must be considered when intending to prescribe a JAK-inhibitor : Age over 65 years, history of current or past smoking, other cardiovascular risk factors (such as diabetes, obesity, hypertension), other risk factors for malignancy (current or previous history of malignancy other than successfully treated non-melanoma skin cancer), risk factors for thromboembolic events (history of myocardial infarction or heart failure, cancer, inherited blood clotting disorders or a history of blood clots, as well as patients taking combined hormonal contraceptives or hormone replacement therapy, undergoing major surgery or immobile).

SPC

Bron	Resultaten/ opmerkingen
------	-------------------------

SPC abrocitinib 30-06-23*	4.2 Dosering en wijze van toediening Een verlaagde (start)dosering wordt aanbevolen voor patiënten met een hoger risico op VTE, ernstige ongewenste cardiovasculaire voorvallen (MACE) en maligniteit. 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik Ernstige ongewenste cardiovasculaire voorvallen (MACE) Er zijn voorvallen van MACE waargenomen bij patiënten die JAK-remmers namen. In een groot, gerandomiseerd, actief gecontroleerd onderzoek naar tofacitinib (een andere JAK-remmer) bij patiënten met reumatoïde artritis van 50 jaar en ouder met ten minste één bijkomende cardiovasculaire risicofactor, werd een hogere incidentie van ernstige ongewenste cardiovasculaire voorvallen (MACE), gedefinieerd als cardiovasculair overlijden, niet-fataal myocardinfarct (MI) en niet-fatale beroerte, waargenomen met tofacitinib ten opzichte van TNF-remmers. Bij patiënten van 65 jaar en ouder, patiënten die al lang roken of in het verleden langdurig hebben gerookt en patiënten met een voorgeschiedenis van een atherosclerotische cardiovasculaire ziekte of andere cardiovasculaire risicofactoren, dienen JAK-remmers daarom alleen te worden gebruikt als er geen geschikte behandelalternatieven zijn.
---------------------------	--

* De SPC's van de volgende middelen geven eenzelfde vermelding: baricitinib, filgotinib, tofacitinib en upadacitinib

	Contra-indicatie	Actie	Datum
Beslissing	Ja	Nee	12-4-2024