

Kardiovaskuläre und Krebs-Risiken mit Tofacitinib vs. TNF-Hemmern bei Rheumatoider Arthritis

MedWiss – Tofacitinib ist ein zielgerichtetes krankheitsmodifizierendes antirheumatisches Medikament, das selektiv das Enzym Januskinase (JAK1, JAK3 und in geringerem Maße auch JAK2) hemmt. Eine randomisierte, Open-Label-Studie untersuchte die Nicht-Unterlegenheit von Tofacitinib im Vergleich zu den TNF-Hemmern Adalimumab und Etanercept mit Blick auf Sicherheitsendpunkte (kardiovaskuläre Ereignisse und Krebserkrankungen).

Tofacitinib ist ein zielgerichtetes krankheitsmodifizierendes antirheumatisches Medikament, das selektiv das Enzym Januskinase (JAK1, JAK3 und in geringerem Maße auch JAK2) hemmt. In der Vergangenheit wurden erhöhte Lipidlevel bei einer Behandlung der rheumatoiden Arthritis mit Tofacitinib dokumentiert. Wie dies mit kardiovaskulären Ereignissen in Zusammenhang steht, war bislang nicht klar. Auch wurden Hinweise auf erhöhte Inzidenzen von Krebserkrankungen gefunden, die einen direkten Vergleich mit einer weiteren RA-Behandlung erforderlich machten. Forscher führten daher eine randomisierte, Open-Label-Studie durch, in der sie die Nicht-Unterlegenheit von Tofacitinib im Vergleich zu den TNF-Hemmern Adalimumab und Etanercept mit Blick auf Sicherheitsendpunkte (kardiovaskuläre Ereignisse und Krebserkrankungen) untersuchten.

Vergleich von Herzgesundheit und Krebserkrankungen bei Therapie mit TNF-Hemmern vs. Tofacitinib

In der Studie wurden Patienten ab 50 Jahren mit mindestens einem weiteren Risikofaktor für Krebserkrankungen bzw. kardiovaskuläre Ereignisse über 5 Jahre nachverfolgt. Die Hälfte der Patienten wurde mit TNF-Inhibitoren (Adalimumab oder Etanercept) behandelt, die andere Hälfte mit dem oralen JAK-Inhibitor Tofacitinib, im Verhältnis von 1:1:1 (TNF-Hemmer vs. Tofacitinib 5 mg vs. Tofacitinib 10 mg). Die Open-Label durchgeführte Untersuchung erfasste die Zahl bestätigter größerer kardiovaskulärer Ereignisse (Tod durch Herz-Kreislaufkrankungen, nicht-tödlicher Herzinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall, folgend vom engl. abgekürzt MACE) sowie Krebserkrankungen (ohne Nicht-Melanom-Hautkrebs) und analysierte Unterschiede zwischen beiden Medikamentenklassen.

Open-Label-Studie mit Nachverfolgung über 5 Jahre

Insgesamt 1455 Patienten erhielten oral einzunehmendes Tofacitinib (5 mg zweimal täglich), 1456 Patienten erhielten Tofacitinib in einer Dosis von 10 mg zweimal täglich, 1451 Patienten erhielten einen subkutan injizierten TNF-Inhibitor (Adalimumab: 40 mg alle 14 Tage; Etanercept: 50 mg wöchentlich). Die Wirksamkeit der Behandlungen war in allen drei Gruppen vergleichbar, mit Verbesserungen ab Monat 2, die bis zum Ende der Studie anhielten.

Um einen eventuellen Unterschied zwischen den Medikationen erfassen zu können, berechneten die Wissenschaftler, dass etwa 4000 Patienten untersucht werden müssten, von denen 1500 oder mehr für mindestens 3 Jahre nachbeobachtet werden müssten, um eine ausreichend hohe Zahl an

kardiovaskulären und Krebserkrankungen aufzuspüren. Dabei gingen die Forscher von einer Rate von 1,0 MACE-Fällen pro 100 Patientenjahren aus sowie von 1,1 Krebserkrankungen pro 100 Patientenjahren.

In einer medianen Nachbeobachtungszeit von 4,0 Jahren traten bei Patienten unter Tofacitinib 98 (MACE; 3,4 %) bzw. 122 Fälle (Krebserkrankung; 4,2 %) sowie bei Patienten unter TNF-Hemmern 37 (MACE; 2,5 %) bzw. 42 Fälle (Krebserkrankung; 2,9 %) auf. Dabei war das häufigste MACE-Ereignis mit Tofacitinib ein nicht-tödlicher Herzinfarkt, mit den TNF-Hemmern ein nicht-tödlicher Schlaganfall. Bei den Krebserkrankungen war Lungenkrebs bei Patienten mit Tofacitinib die häufigste Erkrankung, bei TNF-Hemmer-Therapie trat hingegen Brustkrebs am häufigsten auf. Die Hazard Ratio betrug für MACE-Ereignisse 1,33 (95 % Konfidenzintervall, KI: 0,91 – 1,94), für Krebserkrankungen 1,48 (95 % KI: 1,04 – 2,09), ohne Nachweis der Nicht-Unterlegenheit von Tofacitinib. Mit einer Number-needed-to-harm von 113 zusätzlichen Patienten über 5 Jahre für einen weiteren MACE mit Tofacitinib (5 mg) im Vergleich zum TNF-Hemmer. Um eine zusätzliche Krebserkrankung zu detektieren, müssten 55 Patienten mehr mit Tofacitinib als mit TNF-Hemmern über 5 Jahre behandelt werden. Unterschiede in der Zahl von kardiovaskulären Ereignissen und Krebserkrankungen zwischen den Behandlungsarten waren ausgeprägter bei Patienten ab 65 Jahren als bei jüngeren Patienten. Das Ergebnis eines Post-Hoc-Tests der Hypothese, dass sich TNF-Hemmer und Tofacitinib in Bezug auf das Krebsrisiko nicht unterscheiden, war $p = 0,03$; die Differenz zwischen den Behandlungen war demnach zu gering für eine statistische Signifikanz.

Neben Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Krebs wurden auch die Inzidenzen verschiedener opportunistischer Infektionen, darunter Herpes zoster und Tuberkulose, betrachtet, die mit Tofacitinib höher waren als mit TNF-Hemmern.

Differenzen zwischen Behandlungsgruppen

Wie eine eventuelle Differenz zwischen neu auftretenden Komorbiditäten mit den unterschiedlichen Wirkstoffen zustande kommt, konnte in dieser Untersuchung nicht geklärt werden. Einerseits könnten JAK-Inhibitoren bei Patienten mit bestehenden Risikofaktoren ein vorhandenes Problem verstärken, andererseits könnten jedoch auch TNF-Inhibitoren zusätzliche kardioprotektive Effekte aufweisen und dadurch zum Unterschied in den MACE-Inzidenzen führen. Der Vergleich zu unbehandelten Patienten oder Patienten mit anderen Rheuma-Therapien fehlte in dieser Studie.

Im Vergleich zu den erwarteten Zahlen von 116 MACE-Fällen bei 2911 Patienten unter Tofacitinib über im Median 4 Jahre traten tatsächlich weniger solche Fälle (98) auf. Bei den Krebserkrankungen wären 128 Fälle erwartet worden, es traten jedoch 122 auf. Auch bei Behandlung mit den TNF-Hemmern zeigte sich ein deutlicher Unterschied zwischen erwarteten und tatsächlichen Ereignissen. Bei 1451 Patienten über 4 Jahre 58 kardiovaskuläre Ereignisse erwartet worden, tatsächlich traten hingegen nur 37 auf. Krebserkrankungen wären 63 zu erwarten gewesen, dokumentiert wurden hingegen 42 Fälle. Der Vergleich von erwarteten und tatsächlich eingetretenen Fällen legt nahe, dass letztlich womöglich beide Medikationen durch die antiinflammatorische Wirkung einen protektiven Beitrag leisten könnten – dieser Beitrag könnte allerdings bei den TNF-Hemmern größer ausfallen als bei den JAK-Inhibitoren. Außerdem zeigten sich mit Tofacitinib Wirkmechanismus-bedingt erhöhte Blutfettwerte, deren Rolle bei den hier gesehenen Unterschieden jedoch noch nicht geklärt ist.

JAK- und TNF-Hemmer: Unterschiedliches Herz-Risikoprofil oder unterschiedlich protektiv?

Weitere Studien, u.a. mit Kombinationsbehandlungen und gezielten Herzschutz-Strategien, sollen nun offene Punkte klären und zukünftig zu einer verbesserten Kardioprotektion in der Rheuma-

Therapie beitragen. Auch sollte die Krebsfrüherkennung bei Patienten mit rheumatoider Arthritis, besonders bei zusätzlichen Risikofaktoren, stärker gefördert werden, um eine frühzeitige Behandlung zu ermöglichen. Darüber hinaus erinnern die Studienergebnisse erneut daran, dass der Schutz vor opportunistischen Infektionen, besonders Herpes zoster (reaktivierte Windpockenerkrankung), bei immunsuppressiver Therapie von besonderer Bedeutung ist.

Quelle

Ytterberg SR, Bhatt DL, Mikuls TR, et al.; ORAL Surveillance Investigators. Cardiovascular and Cancer Risk with Tofacitinib in Rheumatoid Arthritis. N Engl J Med 2022. doi: [10.1056/NEJMoa2109927](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2109927).

Weitere Informationen

[Fachinformation Xeljanz®](#), Stand Juni 2022

// Link zum Pflichttext von XELJANZ: <http://bit.ly/2PbOT8x> //

Mit freundlicher Unterstützung von Pfizer