

Webinar-Bericht: Sind die JAK-Inhibitoren out? Was sagen uns die Daten zu MACE wirklich?

Datum: 12.06.2023

Original Titel:

DGP – In einem Webinar berichteten Experten aus Rheumatologie und Kardiologie die aktuelle Datenlage zu einem eventuellen MACE-Risiko (major adverse cardiovascular event) bei JAK-Inhibitoren und diskutierten deren Relevanz für den Therapiealltag. Das aufgrund chronischer Entzündungsprozesse bei rheumatoider Arthritis und anderen rheumatischen Erkrankungen erhöhte kardiovaskuläre Risiko müsse konsequent behandelt werden, so ein wichtiges Fazit der Veranstaltung. Die effektive Behandlung der rheumatischen Erkrankung trage wesentlich zur MACE-Risikoreduktion bei - und die hochwirksamen JAKi sind dazu auch weiterhin, gerade bei stark vorbehandelten Patienten, unverzichtbar, so der Tenor der Runde.

In einem Webinar* berichteten die Experten PD Dr. Philipp Sewerin¹, PD Dr. Roland Klingenberg², Prof. Eugen Feist³, Prof. Hanns-Martin Lorenz⁴ und Prof. Denis Poddubnyy⁵ die aktuelle Datenlage zu einem eventuellen MACE-Risiko (major adverse cardiovascular event) bei JAK-Inhibitoren und diskutierten deren Relevanz für den Therapiealltag. Prof. Feist moderierte die Veranstaltung gemeinsam mit Co-Chair Dr. Sewerin.

Was bedeuten die ORAL Surveillance-Daten für den Rheuma-Therapiealltag?

Dr. Sewerin führte im Rückblick auf die gewonnenen Daten aus ORAL Surveillance-Studie (Ytterberg et al. 2022) und der daraus resultierenden EMA-Empfehlung¹ zur Risikominimierung mit der Therapie aller zugelassenen JAK-Inhibitoren aus, welche Faktoren bei der individuellen Risikobewertung bei der Therapie mit JAKi zu berücksichtigen wären. Bei folgenden Patienten sollten Januskinase-Inhibitoren nur angewendet werden, wenn keine geeigneten Behandlungsalternativen zur Verfügung stehen: im Alter von 65 Jahren oder älter, bei aktuellen oder ehemaligen Langzeitrauchern, bei Patienten mit atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung in der Vorgeschichte wie der KHK und Patienten mit Risikofaktoren für Malignome (z.B. bestehendes Malignom oder Malignom in der Vorgeschichte)². Die Datenlage der ORAL Surveillance-Studie sollte, so führte Dr. Sewerin aus, differenziert betrachtet werden. So waren die MACE-Sicherheitssignale in der Nicht-Unterlegenheitsstudie wesentlich durch Patienten in Nordamerika getrieben, bei denen eine sehr hohe Krankheitsaktivität und erhebliche Komorbidität vorlag (Ytterberg et al. 2022, Charles-Schoemann et al., ACR 2021). Im hiesigen Behandlungsalltag, betonte Dr. Sewerin, kämen derart unzureichend versorgte Patienten jedoch kaum vor. Desweiteren trat MACE vor allem bei Patienten mit bekannter KHK und kardiovaskulären Hochrisiko-Patienten (gemäß ASCVD-PCE Risikorechner) auf (Charles-Schoemann et al. 2021). Bei Patienten, die nie geraucht hatten, war das Risiko für MACE vergleichbar niedrig unter Tofacitinib 5mg 2x täglich vs. TNFi (Charles-Schoemann et al. 2021). Dr. Sewerin schloss, dass JAKi hochwirksame Medikamente sind, die jedoch bei Hochrisiko-Patienten nicht so kardioprotektiv zu sein scheinen wie TNF-

Inhibitoren.

JAKi sind hochwirksam, bieten aber keinen so deutlichen MACE-Schutz wie TNF-Inhibitoren

Kardiologe Dr. Klingenberg warnte im nächsten Vortrag zwar davor, das MACE-Risiko in der Rheuma-Behandlung zu unterschätzen, wies jedoch auch darauf hin, dass die NNH (number needed to harm) aus ORAL Surveillance eine sehr hohe Zahl von 113 Patienten umfasste, die über 5 Jahre mit JAKi vs. TNF-Inhibitoren für ein zusätzliches MACE-Ereignis behandelt werden müssten (Ytterberg et al. 2022). Die Ereignisse seien zudem generell in der Studie sehr selten. Allerdings sei dies kein Freibrief angesichts des Sicherheitssignals. Die Pathogenese der kardiovaskulären Ereignisse in Bezug auf JAKi sei unklar – den häufig gesehenen LDL-Cholesterin-Anstieg unter JAKi schätzte der Experte nicht als wesentlichen pathogenetischen Faktor ein, da ein solcher Anstieg auch bei anderen Mitteln, jedoch ohne ein erhöhtes MACE-Risiko zu sehen sei. Wesentlich, so der Kardiologe, sei es, bei Rheuma-Patienten auch verstärkt die kardiovaskulären Risikofaktoren im Blick zu behalten und etwa, nicht nur in der JAKi-Therapie, die Statin-Verschreibungsrate zu erhöhen. So könne auch der medikamentös bedingten LDL-Cholesterin-Erhöhung entgegengewirkt werden.

MACE-Risiko bei RA nicht unterschätzen: Anamnese, Risikoreduktion und Statine

Im dritten Vortrag berichtete Prof. Dr. Feist Erkenntnisse aus Real-World-Daten, die zeigen, dass JAKi hochwirksame Medikamente mit einer hohen Verweildauer sind (Nham et al. 2022). Bei Hinweisen auf thrombotische Ereignisse sei besonders die VTE-Historie der Patienten relevant (Charles-Schoeman et al. 2021). Es gebe jedoch kein Signal für arterielle thrombotische Ereignisse unter JAKi (Ytterberg et al. 2022). Im deutschen Patientenregister für Rheumatoide Arthritis „RABBIT“ zeigte sich allerdings im klinischen Alltag mit JAKi eine geringere MACE-Inzidenzrate als in ORAL Surveillance sowie kein Hinweis auf ein erhöhtes MACE-Risiko mit JAKi im Vergleich zu TNF-Inhibitoren (Meissner et al. 2022). Dies, so Prof. Feist, sei bemerkenswert, da die Patienten der JAKi-Gruppe im Schnitt älter waren und eine längere Krankheitshistorie aufwiesen als die Patienten der TNF-Inhibitoren-Gruppe. In amerikanischen Real-World-Daten (STAR-RA) sei eine Tendenz zu erhöhtem Risiko verglichen mit den TNF-Inhibitoren, jedoch ohne statistische Signifikanz, bei Hochrisikopatienten wie z. B. KHK-Patienten festgestellt worden (Khosrow-Khavar et al. 2022). Analysen französischer Daten (Hoisnard et al. 2022) zeigten ebenfalls keine sichere Bestätigung eines erhöhten MACE-Risikos mit JAKi. Bezüglich des MACE-Risikos sei hingegen vor allem die Krankheitsaktivität, natürlich unter Berücksichtigung von Begleiterkrankungen, wichtig.

Nach wie vor ist Aufklärung das A & O im Shared Decision Making für die effektive Therapie

Prof. Dr. Lorenz unterstrich ebenso die Bedeutung der antientzündlichen Behandlung, besonders bei Komorbiditäten wie der KHK, und warnte davor, die ORAL Surveillance-Studie zu überinterpretieren. Schließlich zeige sie vor allem die Bedeutung einer konsequenten Behandlung bei entsprechenden Vorerkrankungen. Der nordamerikanische Arm der Studie habe offenbar nicht dem hiesigen Standard entsprochen. Der Statin-Gebrauch zu Beginn von ORAL Surveillance war, führte er aus, trotz vermehrter kardiovaskulärer Risikofaktoren insgesamt gering, mit nur 23,4 % in der Gesamtkohorte und 38,3 % bei den Hochrisiko-Patienten (z. B. bekannter KHK) (Giles et al. 2022). Die Behandlung mit Statinen sei jedoch in der Hochrisiko-Gruppe potenziell protektiv, betonte Prof. Lorenz. Die Frage, die sich für ihn aus ORAL Surveillance stelle, sei also vielmehr: Wie erreichen TNF-Inhibitoren zusätzliche Protektion bei ungenügend behandelten Hochrisiko-Patienten mit RA?

ORAL Surveillance nicht überinterpretieren, Risikopatienten konsequent behandeln

Prof. Poddubnyy erinnerte in seinem Vortrag an die frühere MACE-Debatte rund um NSAR und speziell COX-2-Inhibitoren. Aus anfänglich problematischen Daten zu Rofecoxib (Bombardier et al. 2000) erwuchs damals ein Problem für eine ganze Reihe unverzichtbarer Medikamente (Kearney et al. 2006). Damals wie heute sei jedoch der Blick auf das individuelle Risiko mit und ohne Behandlung relevant. Patienten mit axialer Spondyloarthritis, so der Experte, wiesen mit NSAR ein geringeres kardiovaskuläres Risiko auf als ohne (Haroon et al. 2015). Die Krankheitsaktivität zu senken sei also der entscheidende Punkt. In aktuellen Analysen zu MACE in der PsA-Therapie mit JAKi konnten, berichtete Prof. Poddubnyy, weder mit Tofacitinib (Kristensen et al. 2022; Burmester et al. 2021) noch mit Upadacitinib (Burmester et al. 2022) Hinweise auf erhöhte Risiken gefunden werden.

Keine Kontraindikation, sondern aktualisierte Risikobewertung bei Hochrisikopatienten

Die Expertenrunde betont somit, dass aufgrund der chronischen Entzündungsprozesse bei der rheumatoiden Arthritis, aber auch bei anderen rheumatischen Erkrankungen, ein erhöhtes Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen im Vergleich zur sonstigen Population besteht und entsprechende Komorbiditäten konsequent behandelt werden müssen. Darüber hinaus zeigten die Sicherheitsanalysen, ob von klinischen Studien oder Real-World-Daten, dass die Reduktion von kardiovaskulären Risikofaktoren ein zentrales Element in der Rheuma-Therapie sein sollte. Die effektive Behandlung der rheumatischen Erkrankung trage wesentlich zur MACE-Risikoreduktion bei. Die hochwirksamen JAKi sind dazu auch weiterhin unverzichtbar, betonen die Experten, gerade bei stark vorbehandelten Patienten. Im Sinne des shared decision making sei vielmehr die Therapiewahl mit ihren jeweiligen Vor- und Nachteilen mit dem Patienten zu besprechen, um sich gemeinsam für die individuell optimale Behandlung zu entscheiden.

* Veranstaltet durch die Pfizer Pharma GmbH

1 PD Dr. med. Philipp Sewerin: Facharzt für Innere Medizin/Rheumatologie, Rheumazentrum Ruhrgebiet

2 PD Dr. med. Roland Klingenberg: Leitender Oberarzt Lipidambulanz, Kerckhoff-Klinik Bad Nauheim

3 Prof. Dr. med. habil. Eugen Feist: Chefarzt Rheumatologie und klinische Immunologie, Helios Fachklinik Vogelsang-Gommern

4 Prof. Dr. med. Hanns-Martin Lorenz: Sektionsleiter Rheumatologie, Universitätsklinikum Heidelberg

5 Prof. Dr. med. Denis Poddubnyy: Leiter der Rheumatologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin

Mit freundlicher Unterstützung durch Pfizer

Referenzen

1: EMA-Statement zur Risikominimierung bei JAKi-Therapie:

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/janus-kinase-inhibitors-jaki> (Abgerufen am 28.4.2023)

2: [Link zur Fachinformation Xeljanz](#); Stand März 2023

Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R, Davis B, Day R, Ferraz MB, Hawkey CJ, Hochberg MC, Kvien TK, Schnitzer TJ; VIGOR Study Group. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. N Engl J Med. 2000 Nov 23;343(21):1520-8, 2 p following 1528. doi: 10.1056/NEJM200011233432103. PMID: 11087881. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11087881/>

Burmester GR, Nash P, Sands BE, Papp K, Stockert L, Jones TV, Tan H, Madsen A, Valdez H, Cohen SB. Adverse events of special interest in clinical trials of rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, ulcerative colitis and psoriasis with 37 066 patient-years of tofacitinib exposure. RMD Open. 2021 May;7(2):e001595. doi: 10.1136/rmdopen-2021-001595. PMID: 34045358; PMCID: PMC8162077. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8162077/>

Burmester GR, Winthrop K, Blanco R, Nash P, Goupille P, Azevedo VF, Salvarani C, Rubbert-Roth A, Lesser E, Lippe R, Lertratanakul A, Mccaskill RM, Liu J, Ruderman EM. Safety Profile of Upadacitinib up to 3 Years in Psoriatic Arthritis: An Integrated Analysis of Two Pivotal Phase 3 Trials. Rheumatol Ther. 2022 Apr;9(2):521-539. doi: 10.1007/s40744-021-00410-z. Epub 2021 Dec 30. PMID: 34970731; PMCID: PMC8717827. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34970731/>

Charles-Schoeman C, et al. The Risk of Venous Thromboembolic Events in Patients with RA Aged $\geq$ 50 Years with $\geq$ 1 Cardiovascular Risk Factor: Results from a Phase 3b/4 Randomized Safety Study of Tofacitinib vs TNF Inhibitors [abstract]. Arthritis Rheumatol. 2021; 73 (suppl 9). <https://acrabstracts.org/abstract/risk-factors-for-major-adverse-cardiovascular-events-in-patients-aged-%e2%89%a5-50-years-with-ra-and-%e2%89%a5-1-additional-cardiovascular-risk-factor-results-from-a-phase-3b-4-randomized-safety-stud/>

Charles-Schoeman C, Buch MH, Dougados M, Bhatt DL, Giles JT, Ytterberg SR, Koch GG, Vranic I, Wu J, Wang C, Kwok K, Menon S, Rivas JL, Yndestad A, Connell CA, Szekanecz Z. 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. doi: 10.1136/ard-2022-222259. Epub 2022 Sep 22. PMID: 36137735; PMCID: PMC9811099. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9811099/#SP1>

Giles JT, Charles-Schoeman C, Buch MH, et al. POS0520 ASSOCIATION BETWEEN BASELINE STATIN TREATMENT AND MAJOR ADVERSE CARDIOVASCULAR EVENTS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS: A POST HOC ANALYSIS OF ORAL SURVEILLANCE. Annals of the Rheumatic Diseases 2022; 81:518-519 https://ard.bmj.com/content/81/Suppl_1/518
Haroon NN, Paterson JM, Li P, Inman RD, Haroon N. Patients With Ankylosing Spondylitis Have Increased Cardiovascular and Cerebrovascular Mortality: A Population-Based Study. Ann Intern Med. 2015 Sep 15;163(6):409-16. doi: 10.7326/M14-2470. PMID: 26258401. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26258401/>

Hoisnard L, Pina Vegas L, Dray-Spira R, et al. Risk of major adverse cardiovascular and venous thromboembolism events in patients with rheumatoid arthritis exposed to JAK inhibitors versus adalimumab: a nationwide cohort study. Annals of the Rheumatic Diseases 2023;82:182-188. <https://ard.bmj.com/content/82/2/182>

Kearney PM, Baigent C, Godwin J, Halls H, Emberson JR, Patrono C. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. BMJ. 2006 Jun 3;332(7553):1302-8. doi:

10.1136/bmj.332.7553.1302. PMID: 16740558; PMCID: PMC1473048.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16740558/>

Khosrow-Khavar F, Kim SC, Lee H, et al. Tofacitinib and risk of cardiovascular outcomes: results from the Safety of Tofacitinib in Routine care patients with Rheumatoid Arthritis (STAR-RA) study. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2022;81:798-804. <https://ard.bmj.com/content/81/6/798>

Kristensen LE, Strober B, Poddubnyy D, et al. OP0027 ASSOCIATION BETWEEN BASELINE CARDIOVASCULAR RISK AND INCIDENCE RATES OF MAJOR ADVERSE CARDIOVASCULAR EVENTS AND MALIGNANCIES IN PATIENTS WITH PSORIATIC ARTHRITIS AND PSORIASIS RECEIVING TOFACITINIB. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2022;81:20. https://ard.bmj.com/content/81/Suppl_1/20

Meissner Y, Albrecht K, Kekow J, et al. OP0135 RISK OF CARDIOVASCULAR EVENTS UNDER JANUS KINASE INHIBITORS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS: OBSERVATIONAL DATA FROM THE GERMAN RABBIT REGISTER. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2022;81:86-87. https://ard.bmj.com/content/81/Suppl_1/86.2

Nham E, Aymon R, Mongin D, et al. OP0266 TREATMENT DISCONTINUATION DUE TO ADVERSE EVENTS AS AN OVERALL MEASURE OF TOLERANCE AND SAFETY OF JAK-INHIBITORS: AN INTERNATIONAL COLLABORATION OF REGISTRIES OF RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS (THE "JAK-pot" STUDY). *Annals of the Rheumatic Diseases* 2022;81:177-178. https://ard.bmj.com/content/81/Suppl_1/177

Salinas CA, Louder A, Polinski J et al.; B023 Study Consortium. 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. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36371760/>

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 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35081280/>

Referenzen: