

Reuma: een nieuwe aanpak



Najaarsymposium KARVA

27 november 2021

Nicolaas Aerts, reumatoloog

Jan Palfijn & Middelheim

Janus

- Romeinse (Etruskische) god
 - Begin en einde
 - Transitie
 - Dualiteit
- Vóór en ná maart 2020
- “Biological” en “targeted synthetic” DMARDs:



JAK inhibitoren

Just Another Kinase
JAnus Kinase

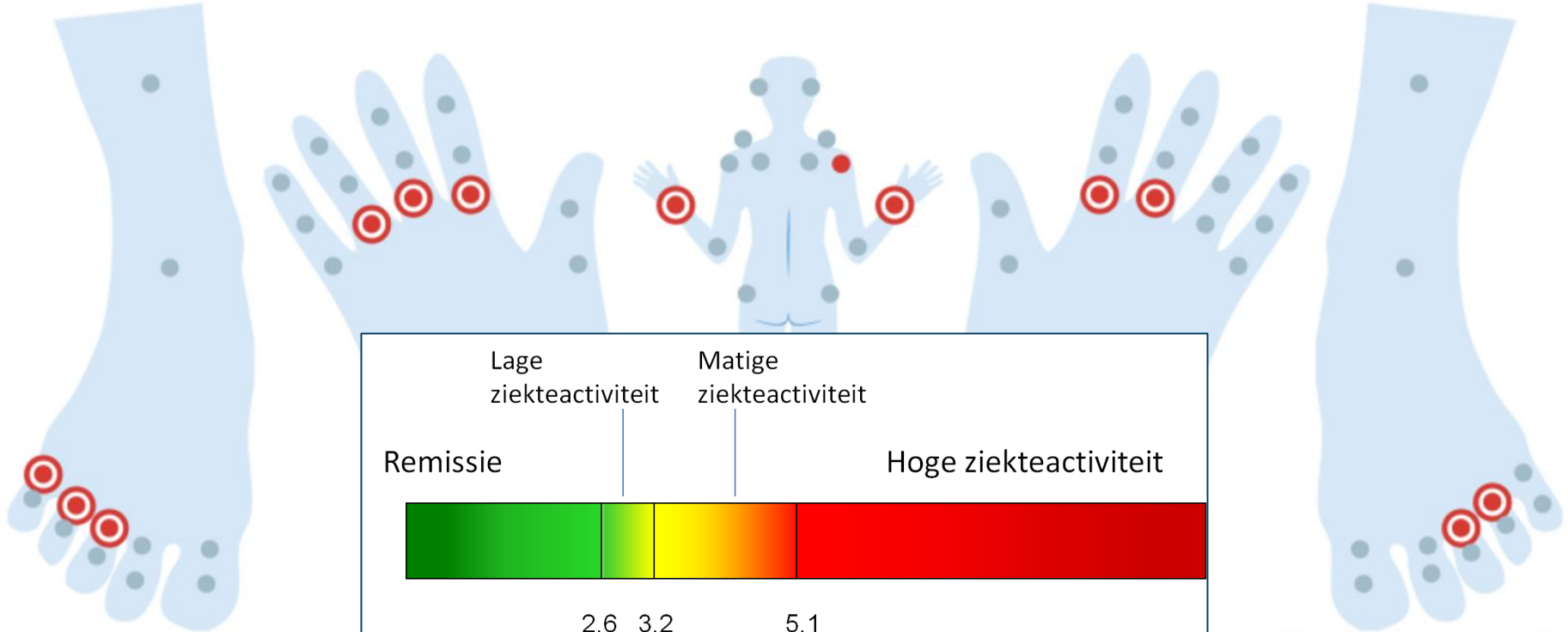
Jeannine 61 jaar

- ▣ RF+ACPA+ niet-erosieve **reumatoïde artritis**
- ▣ 3-maandelijkse controle: **flare** arthralgieën en stijfheid
- ▣ DMARD voorgeschiedenis:
 - ▣ 8/2019-heden: methotrexaat
 - ▣ 8/2019-8/2020: sulfasalazine, gestopt wegens onvoldoende effect
 - ▣ 8/2020-heden: adalimumab (TNFi)

ESR (sedimentatiesnelheid) mm / u (1-300)

CRP (C Reactive Proteïne) mg / l (0-300)

VAS mm (0-100)



● TJC 13

Verwijder alle aanduidingen

DISEASE ACTIVITY SCORE (DAS28-CRP): 5.2

Therapie-aanpassing

- ▣ Methotrexaat 12.5mg/week PO met foliumzuur 10mg/week
- ▣ Adalimumab 40mg 1x/2 weken SC

bDMARD:

- ▣ Anti-TNF (infliximab, etanercept, adalimumab, golimumab, certolizumab)
- ▣ Anti-IL-6 (tocilizumab, sarilumab)
- ▣ Anti-CTLA4-Ig (abatacept)
- ▣ Anti-CD20 (rituximab)

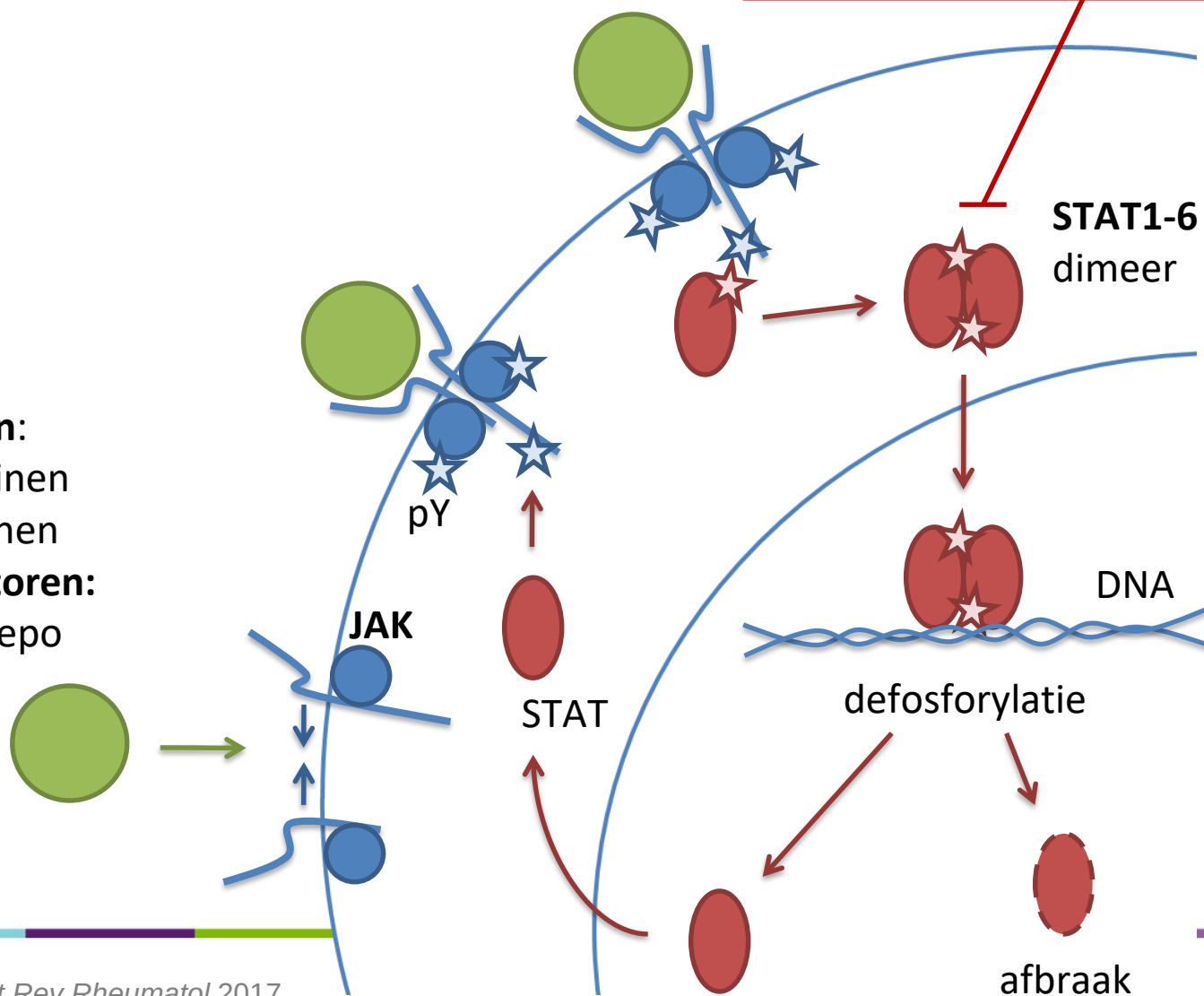
tsDMARD:

- ▣ JAK-inhibitor (tofacitinib, baricitinib, upadacitinib, filgotinib)

Als een bDMARD of tsDMARD faalt, dient een andere bDMARD of tsDMARD overwogen te worden; als één TNFi gefaald heeft, kan gekozen worden voor een ander werkingsmechanisme of een tweede TNFi.

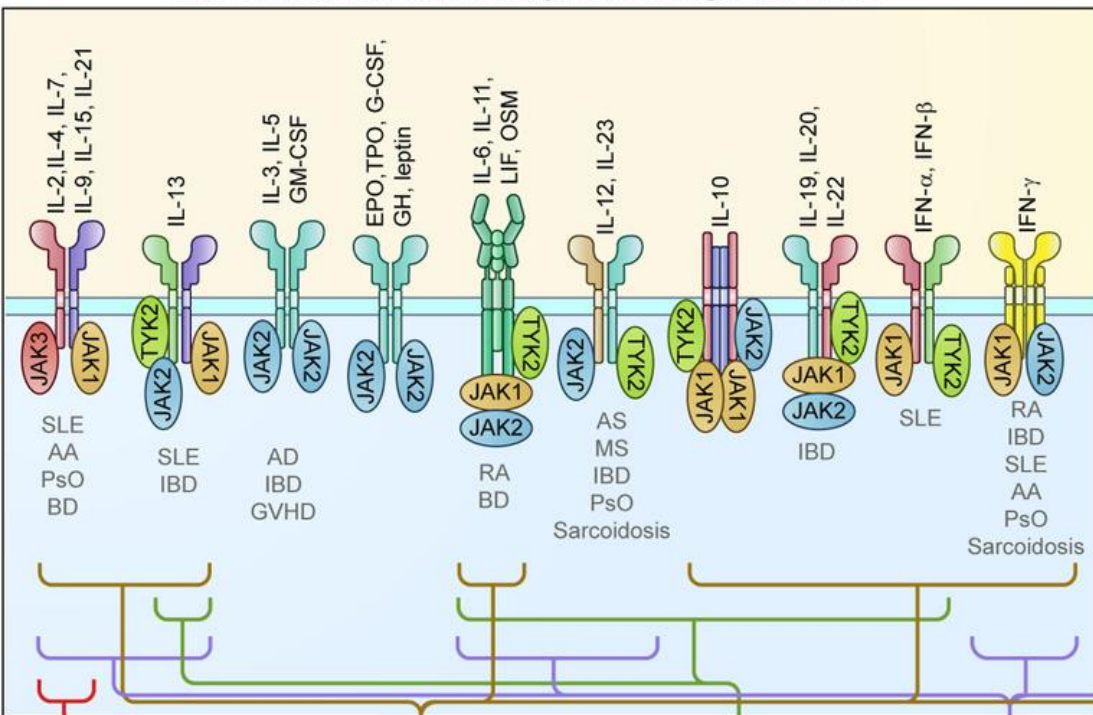
JAK-STAT

Cytokinen:
Interleukinen
Interferonen
Groefactoren:
GM-CSF, epo

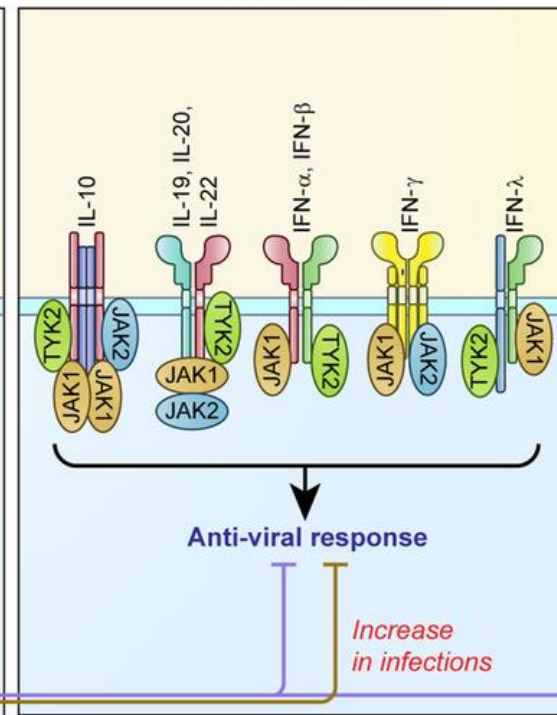


JAK inhibition

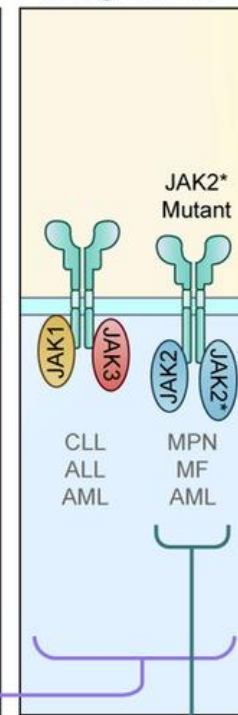
Autoimmune, inflammatory, and allergic diseases



Viral infections



Malignancies



Jak3-selective Pipeline
Ritlecitinib

Jak1-selective Pipeline
Filgotinib
Upadacitinib
Abrocitinib
Itacitinib

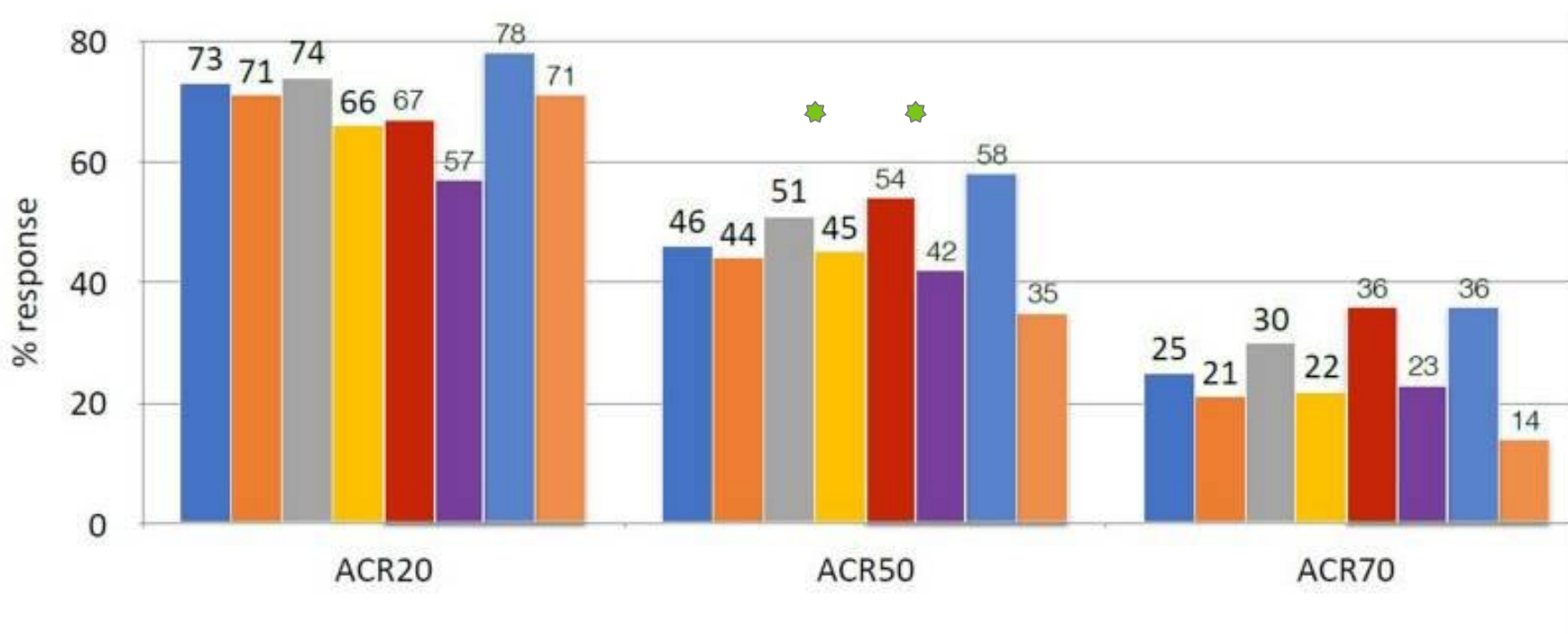
TYK2-selective Pipeline
Deucravacitinib
PF-06826647

Nonselective

Tofacitinib
Baricitinib
Ruxolitinib
Oclacitinib
Delgocitinib
Peficitinib
Pipeline
Beprocitinib
Mometinib
Gusacitinib
Cerdulatinib

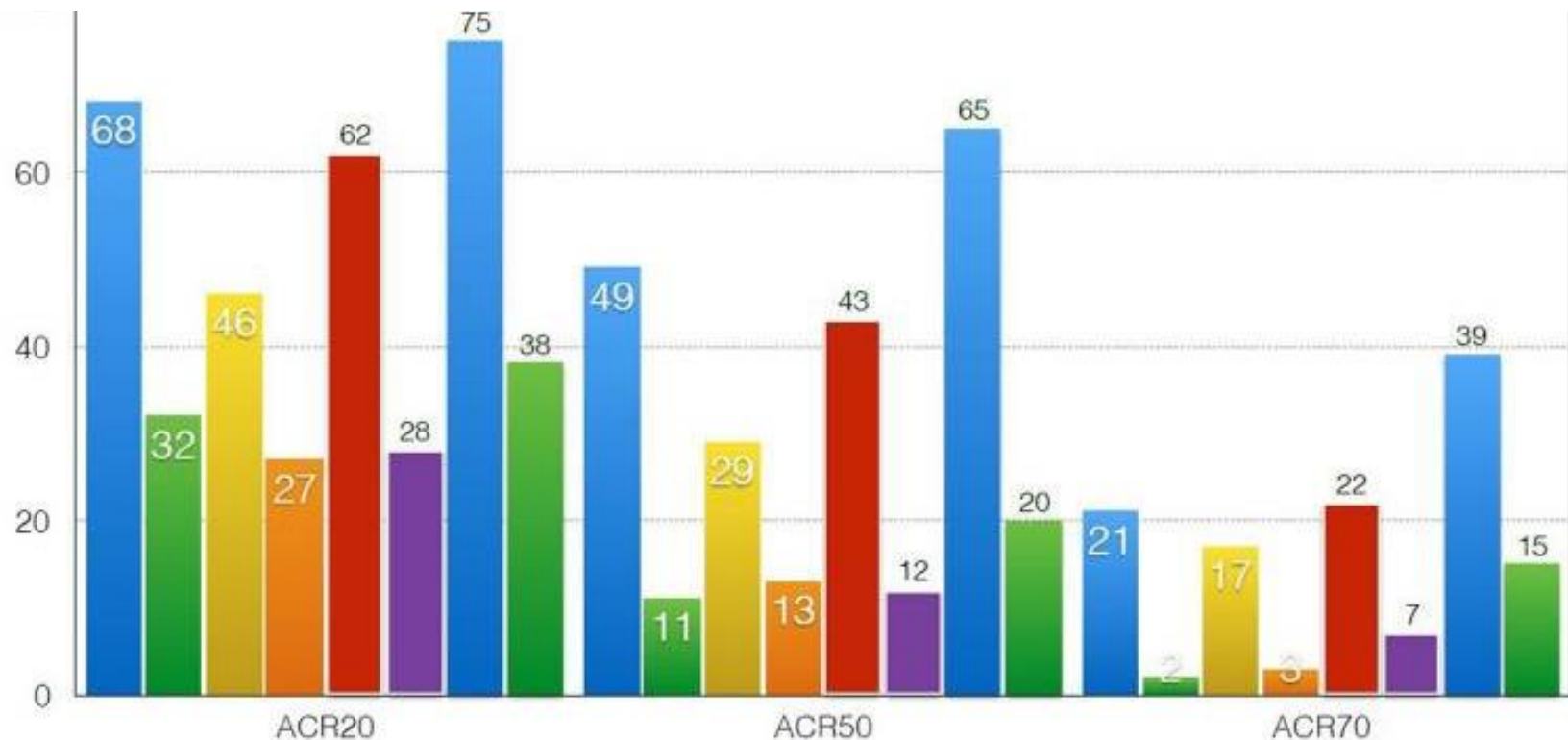
Jak2-selective Pipeline
Fedratinib
Gandotinib
Pacritinib

Reumatoïde artritis: MTX-IR



Als het behandeldoel niet bereikt wordt met de eerste csDMARD en er zijn ongunstige prognostische factoren, moet een bDMARD of een tsDMARD toegevoegd worden.

Reumatoïde artritis: bDMARD-IR



Als een bDMARD of tsDMARD faalt, dient een andere bDMARD of tsDMARD overwogen te worden; als één TNFi gefaald heeft, kan gekozen worden voor een ander werkingsmechanisme of een tweede TNFi.

JAK inhibitie: veiligheid?

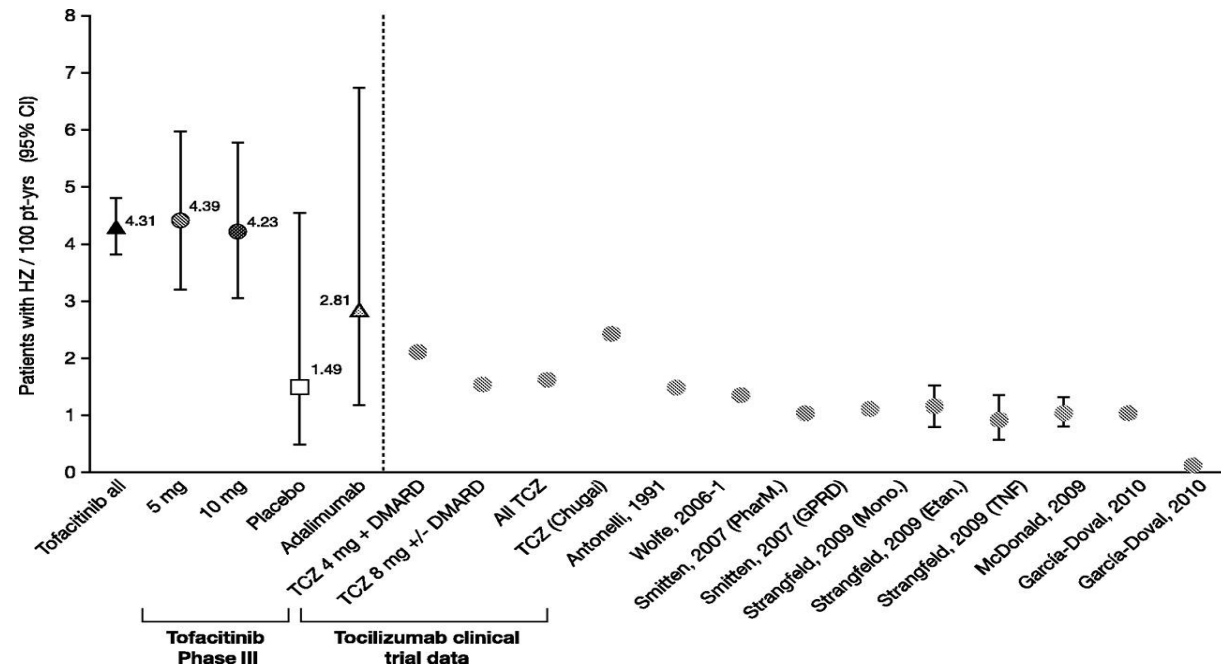


JAK inhibitie: voorzorgen en monitoring

- ▣ Latente TB en hepatitis screening
- ▣ Anemie, leukopenie
- ▣ Transaminasen (GPT>GOT) en CK verhoging
 - ▣ Tofacitinib: CYP3A4
- ▣ Hypercholesterolemie
- ▣ eGFR <50-60mL/min: dosisverlaging van tofacitinib, baricitinib en filgotinib
- ▣ Filgotinib: effect op mannelijke fertiliteit (dierproeven)?

JAK inhibitie: infecties

- BLWI, pneumonie, UWI: in klinische trials en open label extensie studies niet verhoogd t.o.v. placebo/TNFi
- Tofacitinib:
 - Herpes zoster 4/100PY
 - Leeftijd
 - Roken
 - Corticoïdgebruik
 - Aziaten



JAK inhibitie: maligniteiten

- Tofacitinib:
 - Klinische trials: IR 0.89/100PY (~bDMARDs)
 - Meta-analyse:
JAK inhibitor + MTX vs. MTX: OR 2.48 (95%CI 0.76-8.11) (NS)
 - ORAL Surveillance:
 - gerandomiseerde, open label post-marketing safety study
 - 4362 RA patiënten >50j met ≥1 CV risicofactor
 - Tofacitinib 5 en 10mg/dag vs. TNFi

Primair eindpunt 1: maligniteiten (excl. NMSC)	Tofacitinib Doses Combined	TNFi
Total number of subjects	2911	1451
Number of subjects with first event within the risk period (%)	122 (4.19)	42 (2.89)
IR (95% CI) (number of subjects with event/100 person-years)	1.13 (0.94, 1.35)	0.77 (0.55, 1.04)
HR (95% CI) for tofacitinib vs TNFi	1.48 (1.04, 2.09)	

- **Non-inferiority analyse: bovenste CI <1.80 NIET BEHAALD**

JAK inhibitie: CV events

- Hypercholesterolemie → major adverse CV event (MACE)?
- Tofacitinib: fase 3 en LTE studies: ~ 10-jaars Framingham CV risico 6-10%
- Meta-analyse 6 JAKi: 26 RCT, 11 799 patiënten
 - Geen verhoogd risico op CV events noch MACE vs. Placebo
 - Wel dosis-afhankelijk effect voor baricitinib!
- ORAL Surveillance:
 - >50j met ≥ 1 CV risicofactor

Primair eindpunt 2: MACE	Tofacitinib Doses Combined	TNFi
Total number of subjects	2911	1451
Number of subjects with first event within the risk period (%)	98 (3.37)	37 (2.55)
IR (95% CI) (number of subjects with event/100 person-years)	0.98 (0.79, 1.19)	0.73 (0.52, 1.01)
HR (95% CI) for tofacitinib vs TNFi	1.33 (0.91, 1.94)	

- Non-inferiority analyse:
bovenste CI <1.80 NIET BEHAALD

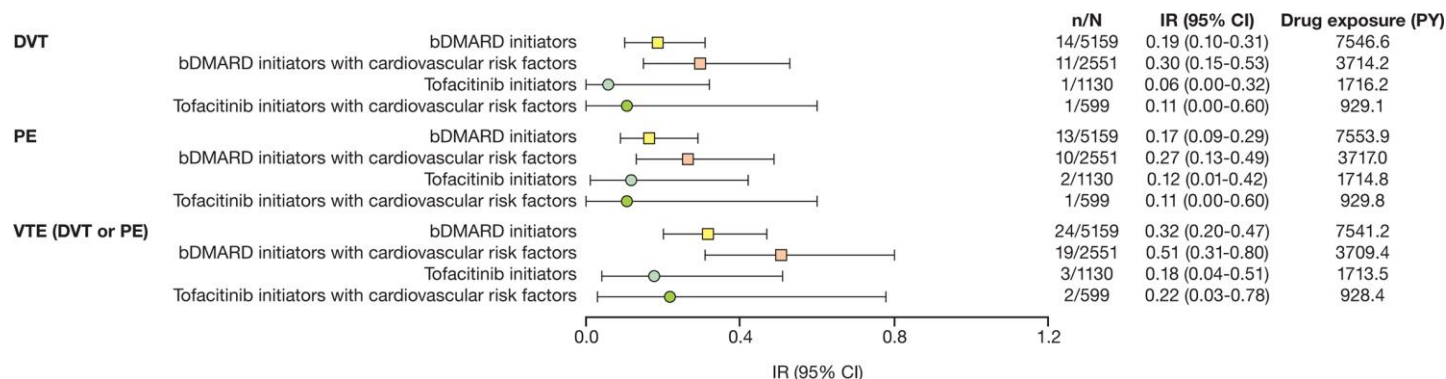
JAK inhibitie: VTE

ORAL Surveillance:

- 3/2019 safety warning tofacitinib 10mg 2dd: 5x verhoogd risico op VTE/PE en verhoogde all-cause mortality (>50j met ≥ 1 CV risicofactor)
- Definitieve analyse:

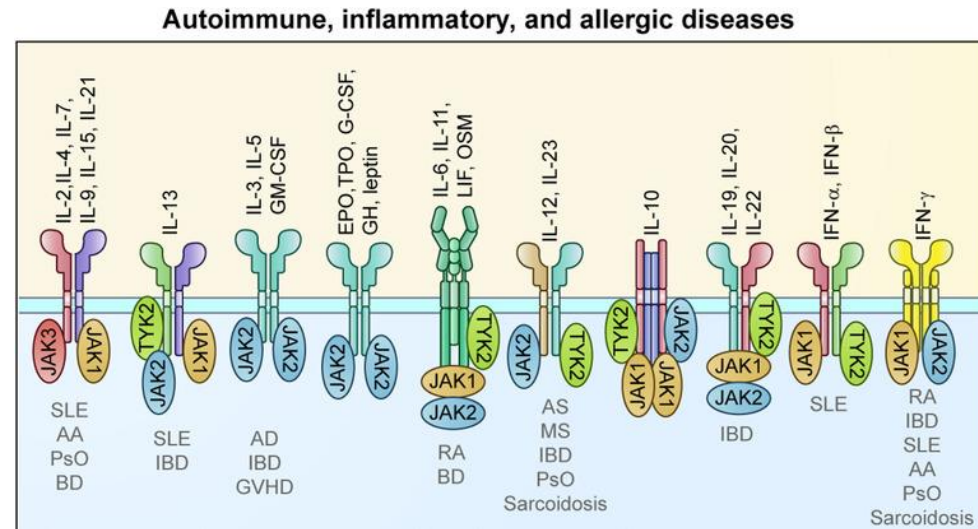
Secundair eindpunt: alle CVE excl. MACE (incl. VTE)	Tofacitinib 10mg 2dd	TNFi
Total number of subjects	1456	1451
IR (95% CI) (number of subjects with event/100 person-years)	1.45 (1.13 to 1.83)	1.05 (0.78 to 1.38)

Post-hoc trial programma analyse en registries

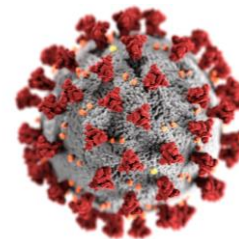


JAK inhibitie: overige indicaties

- ❑ Tofacitinib:
 - ❑ **Psoriasisartritis**
 - ❑ **Colitis ulcerosa**
 - ❑ Spondylitis ankylosans
 - ❑ Juveniele idiopathische artritis
- ❑ Upadacitinib:
 - ❑ **Psoriasisartritis**
 - ❑ **Spondylitis ankylosans**
 - ❑ Atopische dermatitis
 - ❑ (CU, CD, nr-axSpA, JIA, GCA)
- ❑ Baricitinib:
 - ❑ Atopische dermatitis
 - ❑ (SLE)
- ❑ Filgotinib:
 - ❑ (CU, CD)



COVID-19 en reuma



- Globaal = risico op COVID-19
- Beperkt hoger risico op ernstiger beloop bij hoge ziekte-activiteit, comorbiditeit of immuunsuppressie
- Géén indicatie voor preventief aanpassen anti-reumatische of immuunsuppressieve behandelingen
- Géén aanpassing medicatie bij milde COVID-19
- Vaccinatie:
 - geen specifiek advies (mogelijk milde flare)
 - <6 maanden na rituximab weinig zinvol
- Tocilizumab en baricitinib mogelijk gunstig effect op mortaliteit bij ernstig COVID

TAKE HOME MESSAGES

- Orale JAK inhibitie is uiterst werkzaam bij reumatoïde artritis, mogelijk nog meer dan TNFi
- Veiligheid:
 - Infectierisico vergelijkbaar als TNFi, behoudens herpes zoster bij tofacitinib
 - Licht verhoogd risico op maligniteiten, ernstige CV events en mogelijk VTE bij patiënten met verhoogd CV risico
- Begin van een nieuw tijdperk: panacee?

