

JAK-remmers: minder reumatische klachten, wel meer infecties

Filgotinib en andere JAK-remmers bij inflammatoire reumatische aandoeningen

PW49 - 04-12-2020 | door Bart van den Bermt

Aan de drie JAK-remmers die zijn geregistreerd bij inflammatoire reumatische aandoeningen is onlangs een vierde toegevoegd: filgotinib. In hoeverre de JAK-remmers van elkaar verschillen in effectiviteit en veiligheid is nog onvoldoende duidelijk. Meer data zijn nodig om de lange-termijnveiligheid, bijvoorbeeld cardiovasculair, te kunnen bewijzen.

Veel media schrijven erover: het Nederland/Belgische bedrijf Galapagos heeft dit najaar een nieuwe Janus Kinase Remmer, oftewel JAK-remmer, geïntroduceerd: filgotinib. Feitelijk is filgotinib nummer vier van de JAK-remmers die zijn geregistreerd bij inflammatoire reumatische aandoeningen, en dan met name reumatoïde artritis. Eerder al zijn tofacitinib, baricitinib en upadacitinib geregistreerd. De volgende vragen doen zich daarom voor: wat zijn JAK-remmers precies, welke plaats hebben zij bij de behandeling van reumatoïde artritis en is er ook nog verschil tussen de diverse middelen?

AL VEEL BEREIKT

De laatste twintig jaar heeft de behandeling van reumatoïde artritis een revolutie ondergaan. Niet alleen door de komst van nieuwe (biologische) disease modifying antirheumatic drugs (DMARD's), maar ook door de introductie van treat to target-strategieën (regelmatig meten van de ziekteactiviteit en op basis daarvan steeds de behandeling aanpassen tot het behandeldoel is bereikt) en de toepassing van het hit hard hit early-principe (vroeg diagnosticeren van reumatoïde artritis en dan snel en agressief behandelen).

Naast deze verandering van de behandeling zelf, heeft consolidatie van methotrexaat als hoeksteen van de behandeling van reumatoïde artritis en de introductie van nieuwe biologicals (anti-TNF, anti-interleukine-6, B-cel depletie en co-stimulatie remming) ervoor gezorgd dat minimaal 80% van de patiënten met reumatoïde artritis in remissie zou kunnen komen. Dat is al heel veel, al blijft nog 20% over bij wie dit door misdiagnose, onjuiste behandeling of afwezigheid van de juiste farmacotherapie niet lukt.

	belangrijkste target	JAK-remmer + MTX	adalimumab + MTX	
		ACR50-score na 24-26 weken	ACR50-score na 24-26 weken	
baricitinib 1 x daags 4 mg	JAK1, JAK2	51%	45%	Taylor 2017 [2]
filgotinib 1 x daags 200 mg	JAK1	58%	53%	Combe 2019 [3]
tofacitinib 2 x daags 5 mg	JAK3, JAK1	48%	46%	Fleischman 2017 [4]
upadacitinib 1 x daags 15 mg	JAK1	42%	54%	Fleischman 2017 [5]

Selectiviteit van de thans geregistreerde JAK-remmers en de klinische effectiviteit (ACR50-score) van deze middelen (vergeleken met adalimumab) indien deze gecombineerd worden met methotrexaat bij patiënten met reumatoïde artritis die onvoldoende reageerden op een of meer DMARD's dan wel deze niet verdroegen.

NIEUWE ORALE MIDDELEN

In aanvulling op het bestaande arsenaal aan middelen bij inflammatoire (reumatische) aandoeningen zijn de JAK-remmers geïntroduceerd. Om de werking van JAK-remmers te doorgronden, is het belangrijk te weten dat we in ons lichaam cytokines hebben. Deze stoffen zijn verantwoordelijk voor de celdgroei en de immuunrespons. Bekende cytokines zijn tumor necrose factor (TNF) alfa, interleukine-6, interleukine-12 en interleukine-23. Cytokines verzorgen de communicatie tussen de afweercellen.

Wanneer een cytokine aankomt bij een cel, bindt deze op een van de cytokinereceptoren. Door de binding aan een cytokinereceptor wordt het JAK geactiveerd, en gaat het ervoor zorgen dat de cytokinereceptor wordt gefosforyleerd. Dit heeft weer als gevolg dat de zogenoemde STAT (signaaltransductie en activator van transcriptie)-transcriptiefactoren worden geactiveerd. Geactiveerde STAT-moleculen migreren naar de celkern en binden aan specifieke DNA-bindingsplaatsen, waardoor het immuunsysteem extra wordt geactiveerd. Omdat er een groot aantal cytokines bestaat, zijn er ook verschillende cytokinereceptoren. Deze receptoren zijn opgebouwd uit een extracellulaire receptor en een combinatie van 2-3 intracellulaire JAK-subunits: JAK1, JAK2, JAK3 en TYK2.

JAK-remmers werken door competitieve blokkering van de ATP-bindingsplaats op het JAK, waardoor er uiteindelijk geen gen-transcriptie plaatsvindt. Met als gevolg een verminderde immuunrespons en daardoor minder klachten.

De thans in de handel zijnde JAK-remmers verschillen in selectiviteit voor de verschillende JAK-subtypes (zie tabel). Het is echter onduidelijk wat deze verschillen in JAK-selectiviteit klinisch betekenen.

EFFECTIVITEIT

Voorafgaand aan de introductie van alle thans beschikbare JAK-remmers zijn uitgebreide klinische studies gedaan: zowel bij methotrexaat-naïeve patiënten, patiënten die hebben gefaald op een DMARD als bij patiënten die onvoldoende hebben gereageerd op een biological-DMARD. In al deze studies werd gezien dat JAK-remmers effectiever zijn dan placebo en/of conventionele DMARD's. Ook lijken de JAK-remmers effectiever of op zijn minst non-inferieur ten op zichte van adalimumab (zie tabel).

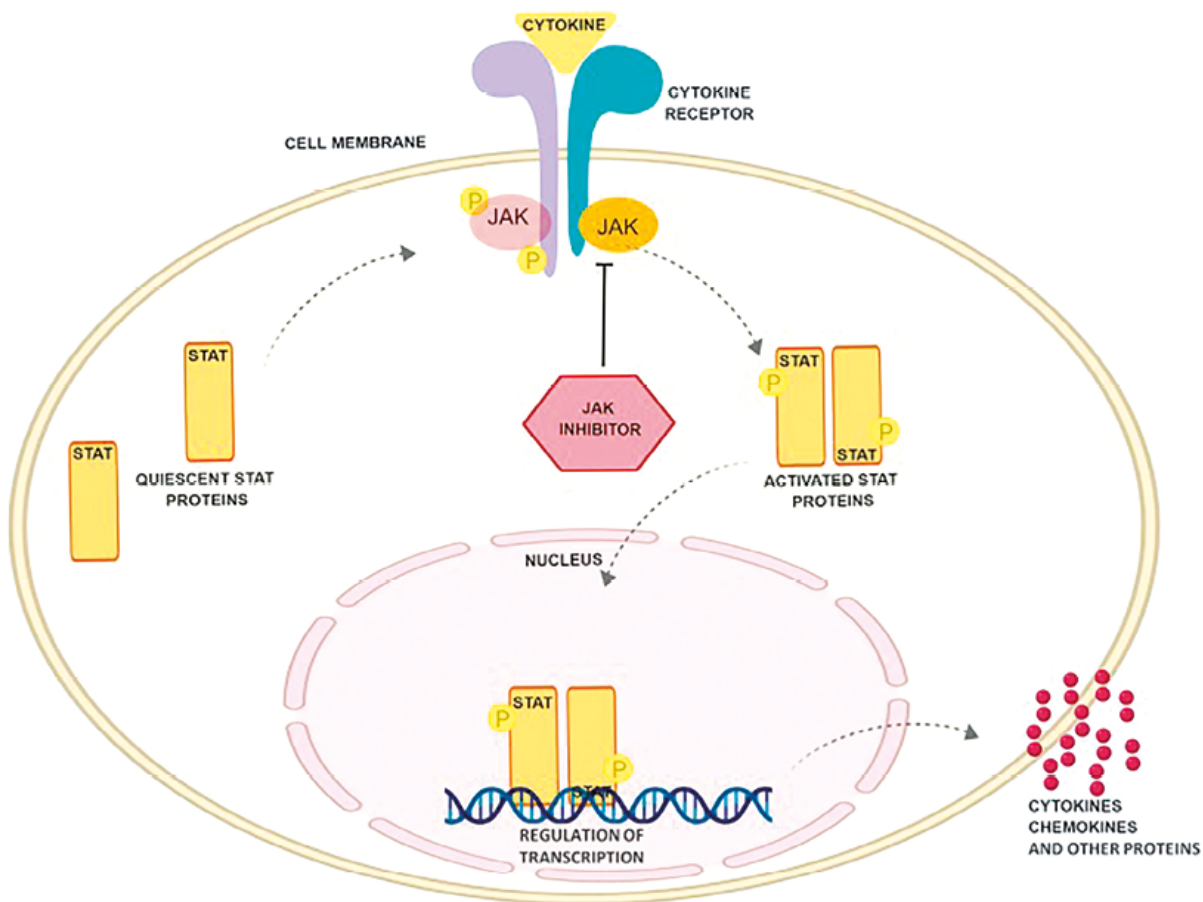
Vaak wordt ook zonder methotrexaat een hoge respons gezien. Naast reumatoïde artritis worden de JAK-remmers thans toegepast/onderzocht bij artritis psoriatica (tofacitinib is hiervoor geregistreerd), colitis ulcerosa (ook hiervoor is tofacitinib geregistreerd), de ziekte van Crohn en ankylosing spondylitis.

BIJWERKINGEN

Veel van de bijwerkingen van de JAK-remmers zijn direct te relateren aan het werkingsmechanisme. Doordat het afweersysteem iets wordt geremd, neemt de kans op infecties toe (bij 1-10% van de patiënten). Vooral bovensteluchtweginfecties en gordelroos worden veel gemeld. Zo treedt bij 2-4% van de patiënten die JAK-remmers gebruiken een herpes zosterinfectie op. Of vaccinatie tegen het varicellazosterivirus het risico op gordelroos tijdens de behandeling met een JAK-remmer vermindert, moet nog worden bewezen. Omdat met name JAK2 ook invloed heeft op de productie van rode bloedcellen en bloedplaatjes, kan remming van JAK ook leiden tot anemie, leukopenie en trombocytose. Tot slot kan ook hypercholesterolemie, gestoorde leverenzymwaarden en een verhoging van het creatininekinase optreden.

In februari van dit jaar heeft het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen een waarschuwing uitgedaan dat patiënten die tofacitinib gebruiken, een groter risico op veneuze trombo-embolie hebben. De medicijnautoriteit adviseert daarom extra voorzichtig te zijn bij patiënten die ook risicofactoren voor veneuze trombo-embolie hebben [6].

JAK-remmers kunnen ook interacties hebben met andere geneesmiddelen. Zo hebben tofacitinib en upadacitinib een interactie met CYP3A4. Bij gelijktijdig gebruik met sterke CYP3A4-remmers neemt de blootstelling aan de JAK-remmer toe, waar bij gelijktijdig gebruik met CYP3A4-inductoren de blootstelling kan afnemen.



Schematische weergave van het JAK/STAT-mechanisme en de werking van JAK-remmers hierop [1].

PLAATSBEPALING

Wanneer je kijkt naar de plaatsbepaling van een nieuw middel bij inflammatoire reumatische aandoeningen, neem je (1) effectiviteit, (2) veiligheid, (3) ervaring, (4) gebruiksgemak en (5) kosten mee in de overweging. Het feit dat JAK-remmers oraal gegeven kunnen worden, biedt voor patiënten voordelen qua gebruiksgemak. Hoewel de verschillen niet groot zijn, is de effectiviteit van de JAK-remmers superieur ten opzichte van de traditionele DMARD's en minimaal vergelijkbaar ten opzichte van biological DMARD's.

Echter, omdat deze middelen (met uitzondering van tofacitinib) nog niet zo lang in de handel zijn (en er relatief dus minder ervaring mee is), zullen meer data nodig zijn om de lange-termijnveiligheid, bijvoorbeeld cardiovasculair, te bewijzen. Of de JAK-remmers, zoals filgotinib, onderling verschillen in effectiviteit en veiligheid is op dit moment onvoldoende duidelijk.

Tot slot speelt ook de prijs een rol. Aangezien de kosten van de biological DMARD's door de aanwezigheid van biosimilars lager zijn dan voorheen, is de huidige prijs van de JAK-remmers relatief hoog.

Prof. dr. B.J.F. (Bart) van den Bemt is apotheker/klinisch farmacoloog, afdeling Farmacie, Sint Maartenskliniek/Radboudumc.

NODIG: BEGELEIDING APOTHEKER

Apothekers kunnen een belangrijke rol spelen bij de farmaceutische zorg bij patiënten met inflammatoire reumatische aandoeningen. Naast begeleiding van het methotrexaatgebruik (wekelijks met foliumzuur) dient ook het gebruik van JAK-remmers adequaat begeleid te worden. Bijvoorbeeld door te controleren op mogelijke interacties, bewaken van de therapietrouw, adviseren bij infecties en door de begeleiding van het peri-operatief stoppen van deze middelen.



Literatuur

1. Solimani F, Meier K, Ghoreschi K. Emerging Topical and Systemic JAK Inhibitors in Dermatology. *Frontiers in Immunology*. 2019; 10:2847.
2. Taylor PC, Keystone EC, van der Heijde D, Weinblatt ME, Del Carmen Morales L, Reyes Gonzaga J, Yakushin S, Ishii T, Emoto K, Beattie S, Arora V, Gaich C, Rooney T, Schlichting D, Macias WL, de Bono S, Tanaka Y. Baricitinib versus Placebo or Adalimumab in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med*. 2017 16;376(7):652-662.
3. Combe B, Kivitz A, Tanaka Y, et al Efficacy and safety of filgotinib for patients with rheumatoid arthritis with inadequate response to methotrexate: FINCH1 primary outcome results. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2019;78:77-78.
4. Fleischmann R, Mysler E, Hall S, Kivitz AJ, Moots RJ, Luo Z, DeMasi R, Soma K, Zhang R, Takiya L, Tatulych S, Mojcik C, Krishnaswami S, Menon S, Smolen JS; ORAL Strategy investigators. Efficacy and safety of tofacitinib monotherapy, tofacitinib with methotrexate, and adalimumab with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis (ORAL Strategy): a phase 3b/4, double-blind, head-to-head, randomised controlled trial. *Lancet*. 2017 29;390(10093):457-468.
5. Fleischmann RM, Genovese MC, Enejosa JV, Mysler E, Bessette L, Peterfy C, Durez P, Ostor A, Li Y, Song IH. Safety and effectiveness of upadacitinib or adalimumab plus methotrexate in patients with rheumatoid arthritis over 48 weeks with switch to alternate therapy in patients with insufficient response. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(11):1454-1462
6. EMA confirms Xeljanz to be used with caution in patients at high risk of blood clots. https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/xeljanz-article-20-procedure-ema-confirms-xeljanz-be-used-caution-patients-high-risk-blood-clots_en.pdf