

Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse unter Januskinase-Inhibitoren bei Patienten mit rheumatoider Arthritis in der Routineversorgung: Beobachtungsdaten aus dem deutschen RABBIT-Register



Yvette Meißner¹, Katinka Albrecht¹, Jörn Kekow², Silke Zinke³, Hans-Peter Tony⁴, Martin Schäfer¹, Anja Strangfeld^{1,5}

1 Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin, Programmbereich Epidemiologie und Versorgungsforschung, Berlin; 2 Wissenschaftlicher Beirat RABBIT, Vogelsang-Gommern; 3 Rheumatologische Schwerpunktpraxis, Berlin; 4 Universitätsklinikum Würzburg, Medizinische Klinik II: Rheumatologie/Klinische Immunologie; 5 Charité Universitätsmedizin Berlin, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und Klinische Immunologie

Hintergrund

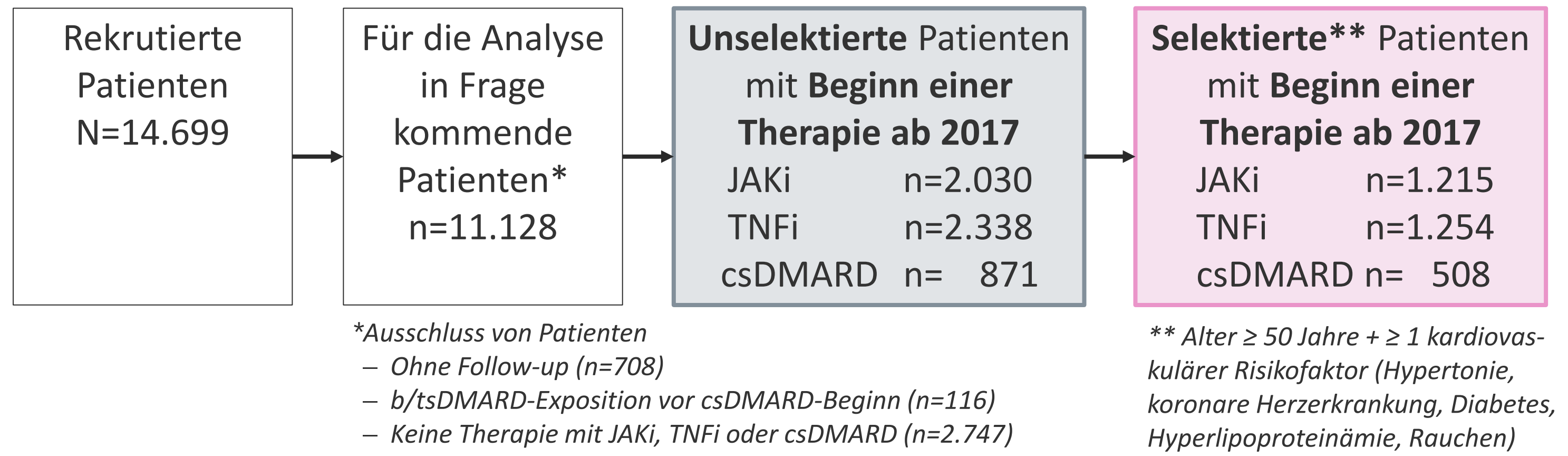
Im Jahr 2021 gaben sowohl die europäische als auch die US-amerikanische Zulassungsbehörde aufgrund von Zwischenergebnissen der Oral-Surveillance-Studie⁽¹⁾ Warnungen hinsichtlich der kardiovaskulären Sicherheit des Januskinase-Inhibitors (JAKi) Tofacitinib heraus und forderten zusätzliche Sicherheitsdaten.

Fragestellung

Wie häufig treten kardiovaskuläre Ereignisse unter der Behandlung mit JAKi, Tumornekrosefaktor-Inhibitoren (TNFi) oder konventionell-synthetischen krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (csDMARDs) bei Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA) in der rheumatologischen Routineversorgung auf?

Methodik

- Datenquelle: Deutsches Biologika-Register RABBIT
- Einschlusskriterien: Patienten mit RA, die zwischen 01/2017 und 04/2021 eine Therapie mit JAKi, TNFi oder csDMARD (=bionav) begonnen haben, sowie Selektion von Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren



- Statistische Analysen:
 - Rohe Inzidenzraten für kardiovaskuläre Ereignisse
 - Multivariable Poisson-Regressionsanalyse zur Bestimmung relativer Risiken

Ergebnisse

Ab 2017 wurden 2.030 JAKi-, 2.338 TNFi- und 871 csDMARD-Therapien begonnen. Der Tofacitinib-Anteil lag bei 46%, der Baricitinib-Anteil bei 54%.

Tabelle: Patientencharakteristika zu Beginn einer Therapie mit JAKi, TNFi oder csDMARD

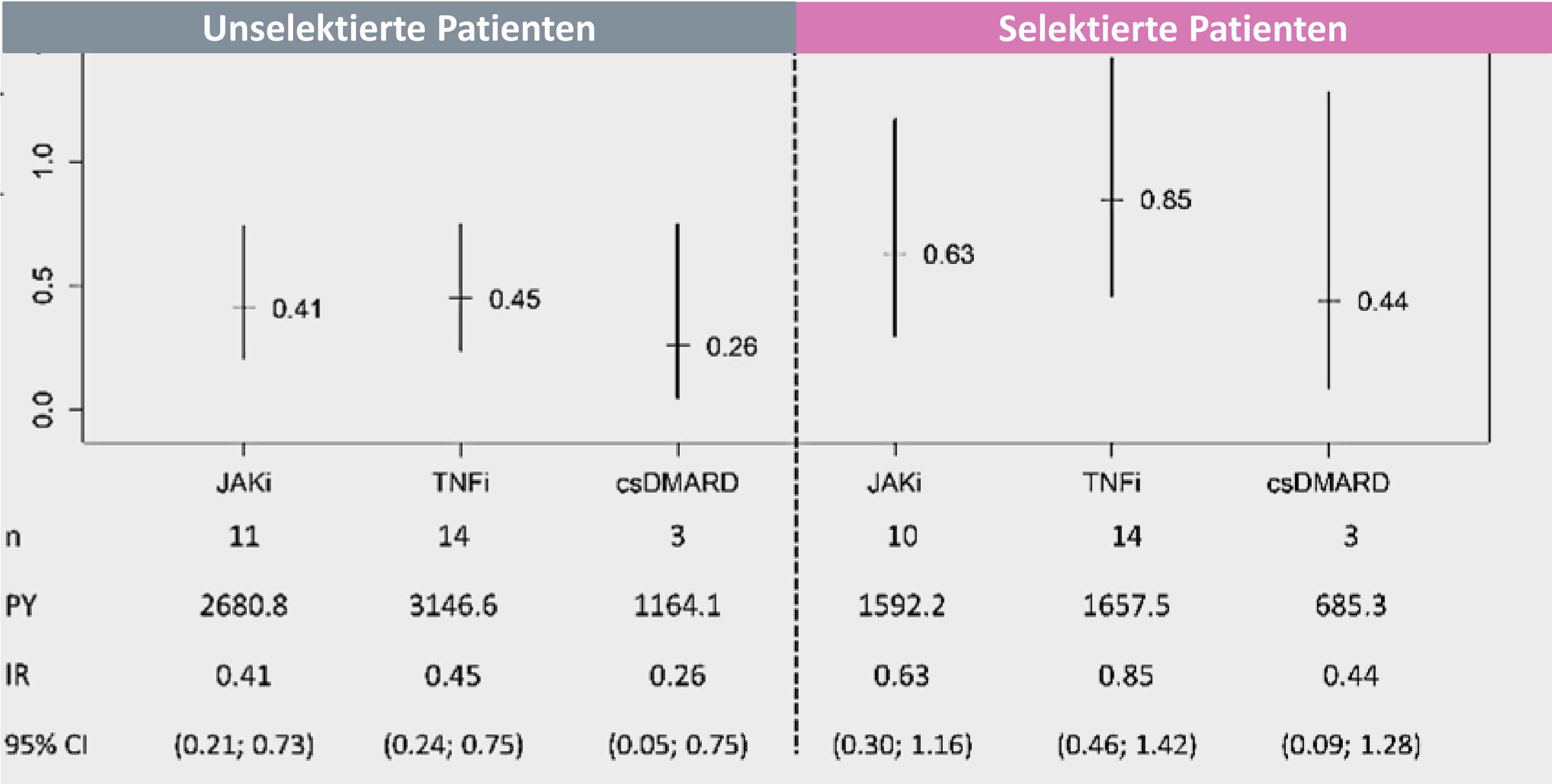
	Unselektierte Patienten			Selektierte Patienten		
	JAKi	TNFi	csDMARD	JAKi	TNFi	csDMARD
# Therapiebeginn	2.030	2.338	871	1.215	1.254	508
Alter in Jahren	59,9 ± 11,6	57,6 ± 13,0	59,5 ± 12,7	64,3 ± 8,9	63,5 ± 8,9	64,4 ± 9,2
Frauen	1.573 (77,5)	1.707 (73,0)	627 (72,0)	907 (74,7)	864 (68,9)	355 (69,9)
Krankheitsdauer in Jahren	12,6 ± 9,6	8,9 ± 8,5	5,7 ± 6,6	13,3 ± 9,9	9,7 ± 9,1	6,0 ± 7,0
Rheumafaktor/ ACPA positiv	1.531 (79,2)	1.672 (74,2)	548 (66,3)	917 (79,7)	890 (73,7)	321 (66,5)
Anzahl vorheriger bDMARDs	2,0 ± 1,8	0,7 ± 1,2	0	2,0 ± 1,8	0,7 ± 1,2	0
DAS28-BSG	4,2 ± 1,4	4,5 ± 1,4	4,2 ± 1,3	4,4 ± 1,5	4,7 ± 1,3	4,3 ± 1,3
FFbH [0-100% Funktionsfähigkeit]	63,3 ± 24,1	68,6 ± 22,4	72,3 ± 21,9	60,3 ± 24,2	64,4 ± 23,3	69,6 ± 22,7
Glukokortikoide ≥ 10 mg/d	170 (17,5)	239 (21,5)	49 (12,4)	112 (18,6)	142 (22,3)	23 (10,0)
BMI >30 kg/m²	565 (28,2)	631 (27,4)	271 (31,7)	383 (31,8)	413 (33,3)	180 (36,0)
Summe Komorbiditäten	2,9 ± 2,5	2,6 ± 2,4	2,2 ± 2,2	3,7 ± 2,6	3,5 ± 2,5	3,1 ± 2,3
Raucher, aktuell	461 (26,3)	617 (28,5)	274 (33,5)	355 (33,5)	466 (39,5)	202 (42,3)
Raucher, früher	551 (31,4)	692 (31,9)	230 (28,1)	300 (28,3)	338 (28,6)	114 (23,9)

Angaben als Mittelwert ± Standardabweichung oder Anzahl (Anteil in %).

Inzidenzraten kardiovaskulärer Ereignisse

- Insgesamt wurden 28 kardiovaskuläre Ereignisse registriert.
- Unselektierte Patienten, die mit JAKi, TNFi oder csDMARD behandelt wurden, wiesen vergleichbare Inzidenzraten zwischen 0,26 und 0,41 Ereignissen pro 100 Patientenjahre auf (Abbildung 1).
- Im Vergleich dazu waren die Inzidenzraten bei selektierten Patienten erhöht.
- Die meisten Ereignisse wurde im ersten Jahr nach Therapiebeginn gemeldet.
- Die mediane Behandlungsdauer betrug bei JAKi und TNFi 10 Monate, bei csDMARDs 12 Monate.

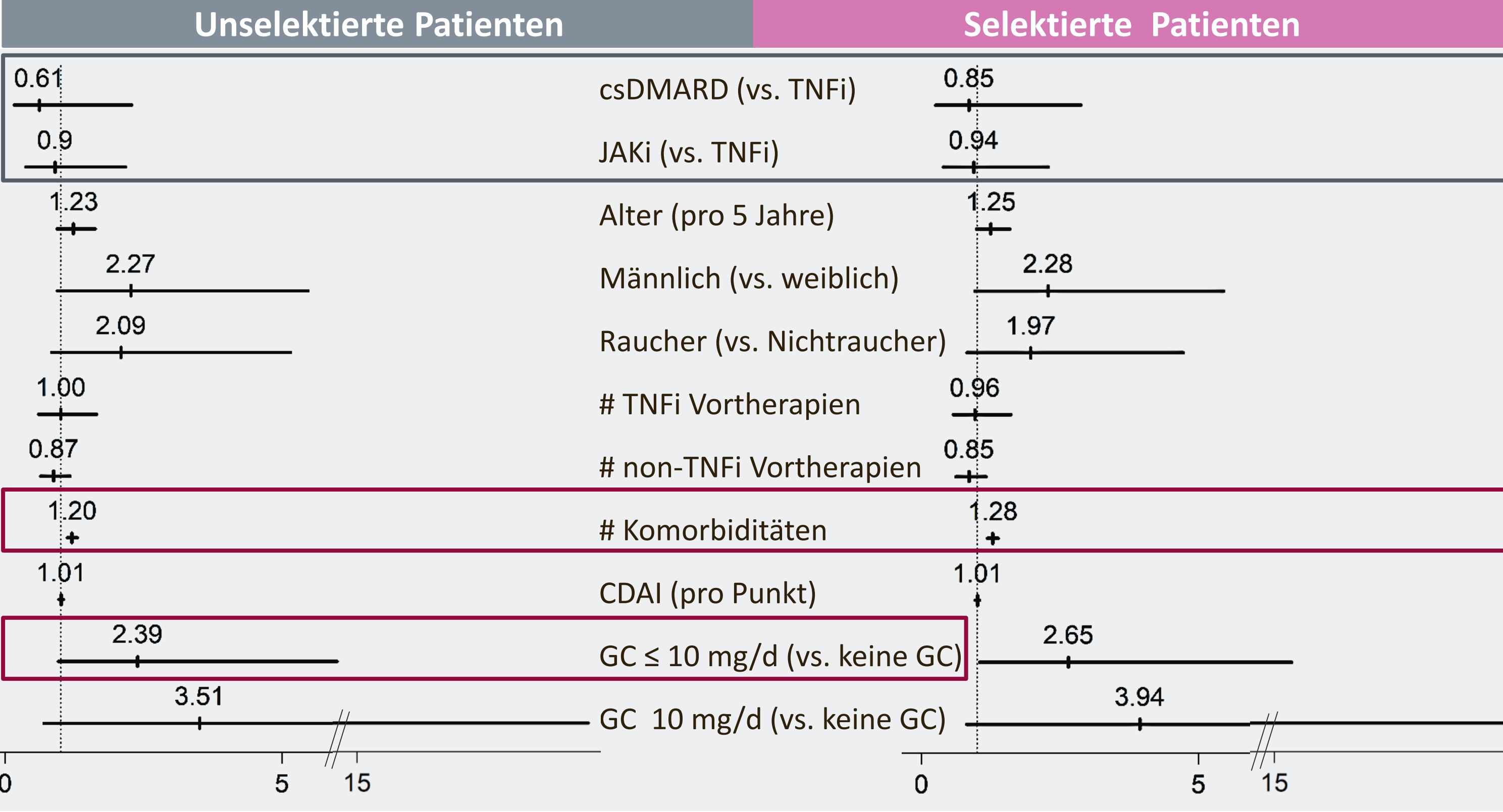
Abbildung 1: Inzidenzraten kardiovaskulärer Ereignisse pro 100 Patientenjahre (95% Konfidenzintervall) stratifiziert nach Therapiegruppe



Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse

- Im Vergleich zu TNFi war das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse unter JAKi (relatives Risiko (RR) 0,94 [95% Konfidenzintervall (KI): 0,39; 2,28]) und csDMARDs (0,85 [0,25; 2,88]) bei unselektierten Patienten nicht signifikant erhöht (Abbildung 2).
- Auch für selektierte Patienten wurde keine Risikoerhöhung nachgewiesen (JAKi: 0,90 [0,37; 2,17]; csDMARDs: 0,61 [0,16; 2,28]).
- Signifikant assoziiert mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse waren die Anzahl der Komorbiditäten sowie eine begleitende Glukokortikoid-Therapie in Dosierungen ≤10 mg/d (nur bei unselektierten Patienten).

Abbildung 2: Ergebnisse der adjustierten Poisson-Regressionsanalyse, angegeben als relatives Risiko



Schlussfolgerung

- Die in RABBIT beobachtete Inzidenzrate für kardiovaskuläre Ereignisse bei Patienten unter JAKi, war niedriger als die in der Oral-Surveillance-Studie⁽¹⁾ für Tofacitinib berichtete Inzidenzrate von 0,98 pro 100 Patientenjahre (95% KI 0,79–1,19).
- Wir fanden bei Patienten in der Routineversorgung keine Hinweise auf ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko unter JAKi im Vergleich zu TNFi, obwohl die Patienten in der JAKi-Gruppe älter und länger an RA erkrankt waren.

Herzlichen Dank an alle Rheumatologen, die RABBIT aktiv unterstützen. Dies sind insbesondere: Klopsch T, Kaufmann J, Eisterhues C, Braun J, Schwarze I, Rockwitz K, Liebhaber A, Krause A, Kneitz C, Möbius C, Ständer E, Zinke S, Kühne C, Tony H, Berger S, Gräßler A, Wilden E, Remstedt S, Bohl-Bühler M, Ochs W, Kellner H, Harmuth W, Burmester G, Wassenberg S, Balzer S, Fricke-Wagner H, Bruckner A, Richter C, Röser M, Haas F, Feuchtenberger M, Wiesmüller G, Bergerhausen H, Lebender S, Hamann F, Stille C, Krüger K, Tremel H, Bussmann A, Edelmann E, Krummel-Lorenz B, Prothmann U, Worsch M, Körber H, Thiele A, Meier L, Kapelle A, Müller L, Brandt H, Karberg K, Schmitt-Haendle M, Weiß K, Seifert A, Pick D, Kekow J, Baumann C, Manger K, Müller-Ladner U, Roßbach A, Heel N, Herzer P, Streibl H, Krause D, Aringer M, Wiesent F, Heel N, Dahmen G, Zänker M, Wernitzsch H, Häckel B, Blank N, Max R, Schulze-Koops H, Grünke M, Herzberg C, Richter C, Backhaus M, Reck A, Gause A, Claußnitzer A, Eidner T, Alliger K, Winkler K, Dockhorn R, Zeh G, Schneider M, Menne H, von Hinüber U, Demary W, Sörensen H, Bielecke C, Marycz T, Riechers E, Schmidt R, Iking-Konert C, Arndt F, Moosig F, Häntsch J, Schibinger H, Fuchs P, Aurich M, Boldemann R, Gause A, Euler H, Fliedner G, Gauler G.

Finanzierung: RABBIT wird gemeinsam von AbbVie, Amgen, BMS, Fresenius-Kabi, Galapagos, Hexal, Lilly, MSD, Pfizer, Roche, Samsung Bioepis, Sanofi-Aventis, VIATRIS und UCB gefördert. Die Studienleitung am DRFZ hat volle akademische Freiheit.

Referenz: ⁽¹⁾Ytterberg et al. N Engl J Med. 2022 Jan 27;386(4):316-326.