

AUTEUR: Dr. Lieven Pouillon

DATUM: juni 2023

JAK inhibitoren

Zoals de naam aangeeft, zullen de geneesmiddelen van deze medicatieklasse de werking van janus kinase ('JAK') enzymen of eiwitten in het lichaam blokkeren. Tot deze medicatieklasse behoren volgende producten:

- Tofacitinib (Xeljanz®)
- Filgotinib (Jyseleca®)
- Upadacitinib (Rinvoq®)

Wat zijn JAKs?

JAKs vormen een familie van vier enzymen of eiwitten (JAK1, JAK2, JAK3 en TyK2) die betrokken zijn bij de signaaloverdracht van verschillende inflammatoire mediators of processen die een rol spelen bij immuunziekten zoals inflammatoire darmziekten.

Hoe worden JAKs geblokkeerd?

Janus kinase inhibitoren zijn kleine chemische moleculen en werken binnenin de ontstekingscel, waar ze de activiteit van 1 of meerdere JAK enzymen of eiwitten afremmen, waardoor de aanmaak van ontstekingsfactoren afneemt. Door hun werkingsmechanisme in de ontstekingscellen zelf hebben ze effect op verschillende ontstekingsmediators of -routes tegelijkertijd. Hierdoor kunnen ze op een heel krachtige manier de ontsteking in de darm aanpakken. Vaak werken ze ook erg snel (soms al na enkele dagen).

Er zijn drie verschillende JAK inhibitoren (tofacitinib, filgotinib, upadacitinib) die goedgekeurd zijn in Europa voor de behandeling van colitis ulcerosa; in 2023 volgt ook goedkeuring voor de eerste JAK-inhibitor (upadacitinib) als behandeloptie voor de zieke van Crohn. Tofacitinib werkt preferentieel in op de JAK1 en JAK3 enzymen of eiwitten, terwijl filgotinib en upadacitinib preferentieel inwerken op het JAK1 enzyme of eiwit.

Hoe worden JAK inhibitoren toegediend?

JAK inhibitoren zijn kleine moleculen die oraal (in pilvorm) worden ingenomen. De inname gebeurt best met een glas water, elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip. Dit mag tijdens of buiten de maaltijd zijn.

Tofacitinib is de eerste JAK inhibitor die werd goedgekeurd voor patiënten met colitis ulcerosa. De aanvalsdosis bedraagt 10 mg twee keer per dag gedurende 8 weken, de onderhoudsdosis 5 mg twee keer per dag. Bij onvoldoende respons kan de aanvalsdosis van 10 mg twee keer per dag eventueel nog 8 weken langer gegeven worden. Indien er na 16 weken behandeling geen effect optreedt, moet de behandeling gestopt worden. In geval van een ziekte-opstoot kan de dosis opnieuw verhoogd worden naar

10 mg twee keer per dag gedurende maximaal 6 maanden per jaar, om deze opstoot te behandelen. Bij tofacitinib bestaat er een risico op interacties met andere geneesmiddelen, waardoor soms een dosisreductie noodzakelijk is.

Filgotinib is de tweede JAK inhibitor die werd goedgekeurd voor behandeling van patiënten met colitis ulcerosa. De aanvalsdosis filgotinib bedraagt 200 mg éénmaal per dag gedurende 10 weken. Bij klinische respons wordt de dosering van 200 mg 1x daags doorgegeven als onderhoudsbehandeling. In geval van gedeeltelijke respons na 10 weken kan een aanvullende inductiebehandeling van 12 weken met filgotinib 200 mg 1x daags alsnog extra verlichting van symptomen geven. Bij uitblijven van therapeutisch voordeel na 22 weken dient de behandeling met filgotinib gestopt te worden. Bij filgotinib is het risico op interactie met andere geneesmiddelen kleiner dan bij tofacitinib.

Upadacitinib is de derde JAK inhibitor die werd goedgekeurd voor behandeling van patiënten met colitis ulcerosa. De aanvalsdosis upadacitinib bedraagt 45 mg éénmaal per dag gedurende 8 weken. Bij klinische respons wordt een dosering van 30 mg of 45 mg 1x daags doorgegeven als onderhoudsbehandeling. In geval van gedeeltelijke respons na 8 weken kan een aanvullende inductiebehandeling van 8 weken met upadacitinib 45 mg 1x daags alsnog extra verlichting van symptomen geven. Bij uitblijven van therapeutisch voordeel na 16 weken dient de behandeling met upadacitinib gestopt te worden. Upadacitinib zal de eerste JAK inhibitor zijn die ook gebruikt kan worden voor de behandeling van patiënten met de ziekte van Crohn.

Welke patiënten kunnen behandeld worden met JAK inhibitoren?

Een behandeling met JAK inhibitoren kan in België in principe enkel worden gestart bij patiënten met matig tot ernstig actieve colitis ulcerosa én indien de patiënt minstens 2 maand een ander (biologisch) geneesmiddel kreeg met onvoldoende effect of met nevenwerkingen tot gevolg. Noteer verder dat in België (sinds 1 mei 2022) deze medicatie bij patiënten boven de 65 jaar, patiënten die roken of gerookt hebben, patiënten met andere cardiovasculaire risicofactoren of risicofactoren voor maligniteit, enkel mag worden voorgeschreven bij afwezigheid van een geschikt therapeutisch alternatief. De zorgverlener is ook verplicht om het risico van een behandeling met de patiënt te bespreken voor de start van de behandeling, inclusief het risico op myocardinfarct, longkanker en lymfoom (zie verderop). Een waarschuwingskaart dient aan de patiënt te worden bezorgd op moment van opstart van de behandeling.

Welke voorzorgsmaatregelen worden getroffen wanneer gestart wordt met JAK inhibitoren?

Tuberculose-screening

Het is een wettelijke verplichting om vóór de start van een JAK inhibitor een eventuele vroegere besmetting met tuberculose uit te sluiten. De tuberkelbacil is een bacterie die aanleiding kan geven tot een longontsteking (tuberculose). Vaak zullen personen met een normale afweer tegen infecties deze infectie zelf (dus zonder specifieke behandeling) kunnen bestrijden, frequent zelfs zonder symptomen te ervaren. Nadien kan de tuberkelbacil zich echter “slappend” in het lichaam nestelen. Wanneer de afweer tegen infecties vermindert, bijvoorbeeld door gebruik van JAK inhibitoren, zou er dan actieve tuberculose

kunnen ontstaan. Deze screening naar eventuele vroegere blootstelling aan tuberculose zal in de praktijk gebeuren aan de hand van een radiografie van de longen, aangevuld met een huidtest (PPD of Mantoux) en/of een bloedtest (IGRA).

Vaccinaties

Vóór de start van een behandeling met JAK inhibitoren zal, indien dit in het verleden nog niet gebeurd zou zijn, vaccinatie tegen het hepatitis B virus, tetanus, de mazelen en tegen pneumokokken in orde gebracht worden. Een vaccinatie tegen Herpes-Zoster kan worden overwogen in overleg met de behandelende arts, en dit in functie van het persoonlijk risicoprofiel van de patiënt.

Wat zijn mogelijke nevenwerkingen van JAK inhibitoren?

Infecties

Patiënten onder JAK inhibitoren kunnen méér vatbaar zijn voor sommige infecties. Indien infecties optreden tijdens behandeling met JAK inhibitoren, betreft dit in de praktijk meestal milde infecties. Voornamelijk infecties ter hoogte van de bovenste luchtwegen worden waargenomen (keelontsteking, sinusitis, enz). Indien er klachten of symptomen zijn die kunnen passen bij een infectie, kan de behandeling met JAK inhibitoren door de behandelende arts soms kortdurend onderbroken worden.

Zona of gordelroos

Er bestaat een verhoogd risico op zona of gordelroos (tgv. (re)activatie van Herpes-Zoster) tijdens de behandeling met JAK inhibitoren. Het merendeel verloopt mild. De behandeling met JAK inhibitoren kan door de behandelende arts soms kortdurend onderbroken worden. Preventieve vaccinatie kan overwogen worden (zie hogerop).

Cardiovasculair risico

Cardiovasculaire nevenwerkingen (o.a. myocardinfact, diep veneuze trombose en pulmonale embolie) zijn gemeld onder behandeling met JAK inhibitoren, vooral bij patiënten met onderliggende cardiovasculaire risicofactoren. Daarom wordt aangeraden JAK inhibitoren met voorzichtigheid te gebruiken bij patiënten met cardiovasculaire risicofactoren én om deze risicofactoren correct aan te pakken (bv. hoge bloeddruk behandelen, rookstop). Een behandeling met JAK inhibitoren geeft aanleiding tot een lichte stijging van cholesterol en vetten in het bloed, maar deze stijging geeft op zich geen (extra) verhoogd risico op hart- en vaatziekten.

Maligniteiten

In studies werd een verhoogd risico vastgesteld op niet-melanoma huidkanker, vooral bij patiënten die eerder behandeld werden met azathioprine (Imuran®). Op dit moment zijn er geen duidelijke argumenten

dat patiënten met colitis ulcerosa een verhoogd risico hebben op andere vormen van kanker wanneer ze langdurig met JAK inhibitoren behandeld worden. Bij patiënten ouder dan 50 jaar met reumatoïde artritis en een andere cardiovasculaire risicofactor, werd echter wel een verhoogd risico op maligniteiten aangetoond tijdens behandeling met de JAK inhibitor tofacitinib.

Speciale situaties

Zwangerschap en borstvoeding

Het gebruik van JAK inhibitoren tijdens zwangerschap is afgeraden.

Nier- en leverinsufficiëntie

Bij patiënten met verminderde nier- of leverwerking dient de dosis van een JAK inhibitor te worden gereduceerd. Bij zeer ernstige nier- of leverinsufficiëntie zijn JAK inhibitoren tegenaangewezen.

Combinatie met andere immuunmediërende medicatie

JAK inhibitoren mogen niet gelijktijdig genomen worden met azathioprine of met biologicals, en een eventuele behandeling met corticosteroïden wordt best snel afgebouwd tot stop.

Vaccinaties tijdens behandeling met JAK inhibitoren

Patiënten die reeds onder JAK inhibitoren staan, mogen geen levend afgezwakte vaccins toegediend krijgen. In de praktijk gaat dit vooral over het vaccin tegen mazelen en het vaccin tegen gele koorts. Ook sommige vaccins tegen Herpes Zoster zijn levende vaccins. Het merendeel van de beschikbare vaccins zijn echter zogenaamde “geïnactiveerde vaccins”, die zonder problemen toegediend mogen worden aan patiënten onder lopende behandeling met JAK inhibitoren. Het jaarlijks griepvaccin wordt bijvoorbeeld sterk aanbevolen, alsook een vijfjaarlijkse “booster” van het pneumococcenvaccin. Ook de beschikbare vaccins tegen covid-19 zijn veilig toe te dienen (en aanbevolen) tijdens de behandeling met JAK inhibitoren. Indien vaccinatie tegen Herpes Zoster wordt overwogen tijdens een behandeling met JAK inhibitoren, dient gekozen te worden voor het “geïnactiveerde” vaccin (Shingrix®).
