

# Läkemedelsbehandling och kardiovaskulär risk – förslag till uppdatering 2025

---

Arbetsgruppen för Riktlinjer för primärprevention avseende kardiovaskulära riskfaktorer vid reumatisk sjukdom, ordförande Anna Södergren

<b>Huvudsakliga ändringar inför 2025</b> .....	<b>2</b>
<b>Sammanfattning</b> .....	<b>2</b>
<b>ABATACEPT</b> .....	<b>4</b>
<b>ANTIMALARIAPREPARAT</b> .....	<b>7</b>
<b>APREMILAST</b> .....	<b>15</b>
<b>AZATIOPRIN</b> .....	<b>17</b>
<b>BELIMUMAB</b> .....	<b>20</b>
<b>IL-6-hämning</b> .....	<b>28</b>
<b>IL17-hämning</b> .....	<b>35</b>
<b>IL12/23-hämning</b> .....	<b>38</b>
<b>IL23-hämning</b> .....	<b>41</b>
<b>JAK-hämning</b> .....	<b>43</b>
<b>Kalcineurinhämmare</b> .....	<b>53</b>
<b>LEFLUNOMID</b> .....	<b>58</b>
<b>Metotrexate</b> .....	<b>61</b>
<b>MYKOFENOLAT MOFETIL</b> .....	<b>67</b>
<b>NSAID, COXIBER</b> .....	<b>72</b>
<b>RITUXIMAB</b> .....	<b>81</b>
<b>SULFASALAZIN</b> .....	<b>85</b>
<b>TNF-hämning</b> .....	<b>88</b>
<b>Tidigare författare</b> .....	<b>101</b>

## Läkemedelsbehandling och kardiovaskulär risk -

### Huvudsakliga ändringar inför 2025

Samtliga delar är genomgångna och uppdaterade med nya publikationer, i den mån sådana finns.

Samtliga delar är genomgångna utifrån tanken att dokumenten ska vara likartade i upplägg och längd, men då kunskapsläget är mycket olika mellan olika läkemedelsgrupper är detta inte fullt ut tillämpligt.

IL12/23-hämning är uppdelat i IL12/23-hämning respektive IL23-hämning

Inget läkemedel har fått ändrad sammanfattning av kunskapsläget

### Sammanfattning

Abatacept	Ingen ökad risk för hjärtsvikt Ingen ökad totalmortalitet Indikationer på att risken för KVS är likvärdig eller något lägre, den vid TNF-hämmare
Antimalaria	Gynnsamma effekter på blodfetter Minskad totalmortalitet vid SLE Minskad trombosrisk vid SLE Stöd finns för att behandling kan minska den totala KV risken hos patienter med SLE I första hand används HCQ
Apremilast	Inga indikationer på ökad risk för KVS. Inga indikationer på ökad risk för hypertoni eller hyperkolesterolemi
Azatioprin	Erfarenhet talar för att den anti-inflammatoriska effekten motverkar KVS
Belimumab	Inga indikationer på ökad risk för KVS
IL-1-hämning	Kan möjligtvis förbättra endotelfunktion hos patienter med RA Studier saknas på sammantagen KVS vid RA
IL-6-hämning	Höjning av lipidnivåer är en känd effekt Ingen indikation på förhöjd risk för KVS vid RA
IL-17-hämning	Förefaller inte på kort sikt ge någon ökad risk för hypertoni eller hyperkolesterolemi. Förefaller inte ge ökad risk att drabbas av KVS
IL12/23-hämmning	En publicerad studie antyder att man ska vara försiktig med förskrivning av ustekinumab till patienter med flera riskfaktorer för KVS
IL23-hämmning	Inga indikationer på ökad risk för KVS
JAK-hämning	EMA rekommenderar att JAK hämmare används enbart när det inte finns alternativa behandlingar hos patienter >65 år, eller är rökare, har andra KV riskfaktorer inklusive etablerad hjärtkärlsjukdom, eller har riskfaktorer för malignitet. Ovanstående försiktighet bör appliceras på samtliga JAK-hämmare Indikationer finns på riskökning avseende tromboembolism samt KVS särskilt i ovanstående riskgrupper
Kalcineurinhämmare	Interagerar med läkemedel med positiv kardiovaskulär effekt, t.ex statiner Baserat på studier hos transplanterade patienter: Tydlig negativ effekt av läkemedlet på flera kardiovaskulära riskfaktorer; hypertoni, hyperlipidemi, hyperglykemi, hyperurikemi
Leflunomid	Hypertoni är en vanlig och känd biverkan som skall kontrolleras innan och under behandling Begränsade data beträffande sammantagen KVS
Metotrexat	Kan möjligen minska risken för KVS Avseende sekundärprevention hos icke-reumatiker visades ingen effekt av mtx vid kranskärlssjukdom med diabetes eller metabolt syndrom
Mykofenlomat-mofetil	Begränsade data avseende sammantagen KV risk Baserat på studier hos transplanterade patienter: ingen tydlig negativ inverkan på risken för KVS
Rituximab	Kontraindicerat vid svår hjärtsvikt och annan okontrollerad hjärtsjukdom. Inga data indikerar ökad risk för KVS när dessa kontraindikationer beaktas

	Förefaller ha en gynnsam eller neutral effekt på lipidprofilen
Sulfasalazin	Ingen eller en viss skyddande effekt av avseende KVS kan möjligen ses
TNF-hämning	Kontraindicerade för behandling av patienter med måttlig eller svår hjärtsvikt (NYHA klass III/IV) och ska användas med försiktighet vid lindrig hjärtsvikt (NYHA klass I/II). En positiv effekt på vissa KV riskfaktorer har visats Ogynnsam eller neutral effekt på lipidprofilen Risken för KVS är svårbedömd, men ingen studie har påvisat någon riskökning avseende KVS vid RA. En möjlig risk för försämring av hjärtsvikt har föreslagits
NSAID och coxiber	Alla coxiber samt diklofenak är kontraindicerade hos patienter med kronisk hjärtsvikt samt vid KVS. Övriga NSAID-preparat har kontraindikationen svår hjärtsvikt Samtliga NSAID är behäftade med en mer eller mindre ökad risk för KVS i studier på normalbefolkning. Man bör beakta att långvarig behandling med NSAID (COX-hämmare) även vid reumatisk sjukdom kan öka risken för KVS. Därför bör NSAID förskrivas med försiktighet till patienter med en ökad KV risk. All behandling ska ske med så låg dos som möjligt under kortast möjliga tid

## ABATACEPT

Carl Turesson 2024-11-03

### Bakgrund

Abatacept är ett humant fusionsprotein (CTLA4-Ig) som modifierar kostimulering vid antigenpresentation och därmed hämmar T-cellsaktivering. Abatacept (Orencia®) är registrerat för behandling av RA, med indikationer för såväl aktiv sjukdom med otillräckligt svar på tidigare DMARD behandling som högaktiv och progressiv sjukdom utan tidigare mtx-behandling, samt för psoriasisartrit (men inte psoriasis) och polyartikulär juvenil artrit. Preparatet kan ges såväl intravenöst som subkutant.

### Kardiovaskulära riskfaktorer vid inflammatorisk reumatisk sjukdom

Det finns experimentella data och begränsade humandata som är förenliga med att abatacept skulle kunna ha en positiv effekt på blodtrycksreglering och insulinresistens (1-3). I en registerbaserad studie av patienter med RA från Korea, innefattande upprepade blodtrycksmätningar, var incidensen av hypertoni numeriskt lägre hos abatacept-behandlade jämfört med dem som behandlats med andra biologiska (b)DMARDs eller konventionella syntetiska (cs)DMARDs, men utan statistiskt signifikanta skillnader (4).

I en annan observationsstudie från Korea fann man likartade lipidprofiler i en grupp RA patienter som behandlades med abatacept jämfört med dem som behandlades med TNF-hämmare (5).

Utöver ovanstående saknas det uppgifter från kliniska studier om effekten av abatacept på blodtryck, lipider och metabola förändringar som övervikt, insulinresistens och diabetes.

### Kardiovaskulär risk vid inflammatorisk reumatisk sjukdom

I en systematisk översikt av observationsstudier med jämförelser av kardiovaskulär risk hos patienter med RA fann man i metaanalys att risken för allvarliga kardiovaskulära händelser (major cardiovascular events, MACE), var högre hos patienter som behandlades med csDMARD preparat jämfört med bDMARDs, men det fanns inga signifikanta skillnader mellan abatacept och TNF-hämmare eller tocilizumab (6). I en senare publicerad, poolad analys baserad på de amerikanska försäkringsdatabaserna MediCare och MarketScan fann man dock en signifikant lägre risk för kardiovaskulära händelser under behandling med abatacept jämfört med TNF-hämmare (hazard ratio (HR) 0.79; 95 % konfidensintervall (KI) 0.67-0.92) (7). Analyserna stratifierades för tidigare kardiovaskulär sjukdom, och patienterna matchades för ett "propensity score" baserat på ett stort antal variabler, innefattande demografi, komorbiditeter, sjukvårdskonsumtion och annan medicinering. Man hade dock inte möjlighet att justera eller stratifiera för sjukdomsaktivitet.

Subgruppsanalyser av patienter med tidigare kardiovaskulär sjukdom (7) eller känd diabetesdiagnos (8) visade också en lägre kardiovaskulär risk för abatacept-behandlade RA patienter jämfört med dem som fått behandling med TNF-hämmare.

En annan stor amerikansk observationsstudie (FORWARD) visade lägre risk för kardiovaskulära händelser hos patienter som behandlats med abatacept eller TNF-hämmare jämfört med patienter som enbart behandlats med csDMARDs (9). Skillnaden var signifikant för TNF-hämmare (HR 0.82; 95% KI 0.72-0.94) och för abatacept (HR 0.50; 95% KI 0.30-0.83) i analyser justerade för ålder, kön, sjukdomsduration, socioekonomisk status,

kardiovaskulära riskfaktorer, komorbiditeter, HAQ, BMI och annan aktuell och tidigare behandling.

I en analys baserad på register i de nordiska länderna fann man inte några konsistenta skillnader i risken för akut koronart syndrom mellan RA-patienter som behandlats med olika bDMARDs (10). Vid långtidsuppföljning såg man högre risk för akut koronart syndrom vid behandling med infliximab, abatacept eller rituximab jämfört med etanercept (som var den vanligaste behandlingen) – möjligen relaterat till selektion av patienter med komplicerad eller terapirefraktär sjukdom.

I en observationsstudie som sträckte sig över 3 år såg man mindre progress av ateroskleros (mätt som plaque score i karotiderna) under behandling med abatacept jämfört med csDMARDs, justerat för kardiovaskulära riskfaktorer och sjukdomsaktivitet vid uppföljningen (11). Det saknas observationsstudier som specifikt utvärderat risken för kardiovaskulär morbiditet och mortalitet hos patienter som behandlats med abatacept vid PsA.

### **Hjärtsvikt vid inflammatorisk reumatisk sjukdom**

I en systematisk översikt över säkerhetsaspekter på behandling med abatacept vid RA, innefattande uppgifter om hjärtsjukdom, inkluderades 5 randomiserade, dubbelblinda, kontrollerade studier (12). Studierna omfattade 6 eller 12 månader och gällde patienter med etablerad RA, aktiv RA. Sammanlagt ingick 2 944 patienter (1995 abatacept-behandlade under dubbelblind, 2 668 under både dubbelblind och öppen fas).

I denna sammanställning fann man inte någon ökad risk för insjuknande i hjärtsvikt (0.2 % för abatacept vs 0.5% för placebo) eller för total mortalitet (0.5 % för abatacept vs 0.7% för placebo) hos patienter som behandlats med abatacept.

Till skillnad från TNF-hämmare och rituximab anger FASS inte någon kontraindikation eller varning/försiktighet för abatacept vid hjärtsvikt.

### **Studier avseende effekt på kardiovaskulär risk eller riskfaktorer vid annan sjukdom och hos personer utan reumatisk sjukdom**

Begränsade data från studier av SLE (13, 14) indikerar inte någon specifikt ökad kardiovaskulär risk eller ogynnsam effekt på kardiovaskulära riskfaktorer i dessa patientpopulationer. I övrigt saknas data.

### **Sammanfattning**

- Observationsstudier av patienter med RA som behandlats med abatacept indikerar att risken för kardiovaskulär sjukdom inte är högre än den vid behandling med TNF-hämmare. Flera studier från USA indikerar en lägre risk hos abatacept-behandlade.
- Tillgängliga data talar inte för någon ökad risk för hjärtsvikt i samband med abatacept-behandling.

### **Referenser**

1. Vinh A, Chen W, Blinder Y, Weiss D, Taylor WR, Goronzy JJ, et al. Inhibition and genetic ablation of the B7/CD28 T-cell costimulation axis prevents experimental hypertension. *Circulation*. 2010;122(24):2529-37.
2. Fujii M, Inoguchi T, Batchuluun B, Sugiyama N, Kobayashi K, Sonoda N, et al. CTLA-4Ig immunotherapy of obesity-induced insulin resistance by manipulation of macrophage polarization in adipose tissues. *Biochemical and biophysical research communications*. 2013;438(1):103-9.

3. Ursini F, Russo E, Letizia Hribal M, Mauro D, Savarino F, Bruno C, et al. Abatacept improves whole-body insulin sensitivity in rheumatoid arthritis: an observational study. *Medicine*. 2015;94(21):e888.
4. Kim SK, Kwak SG, Choe JY. Association between biologic disease modifying anti-rheumatic drugs and incident hypertension in patients with rheumatoid arthritis: Results from prospective nationwide KOBIO Registry. *Medicine*. 2020;99(9):e19415.
5. Min HK, Kim HR, Lee SH, Shin K, Kim HA, Park SH, et al. Four-year follow-up of atherogenicity in rheumatoid arthritis patients: from the nationwide Korean College of Rheumatology Biologics Registry. *Clinical rheumatology*. 2021;40(8):3105-13.
6. Singh S, Fumery M, Singh AG, Singh N. Comparative Risk of Cardiovascular Events With Biologic and Synthetic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in Patients With Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. 2020;72(4):561-76.
7. Jin Y, Kang EH, Brill G, Desai RJ, Kim SC. Cardiovascular (CV) Risk after Initiation of Abatacept versus TNF Inhibitors in Rheumatoid Arthritis Patients with and without Baseline CV Disease. *The Journal of rheumatology*. 2018;45(9):1240-8.
8. Kang EH, Jin Y, Brill G, Lewey J, Patorno E, Desai RJ, et al. Comparative Cardiovascular Risk of Abatacept and Tumor Necrosis Factor Inhibitors in Patients With Rheumatoid Arthritis With and Without Diabetes Mellitus: A Multidatabase Cohort Study. *Journal of the American Heart Association*. 2018;7(3).
9. Ozen G, Pedro S, Michaud K. The Risk of Cardiovascular Events Associated With Disease-modifying Antirheumatic Drugs in Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol*. 2021 May;48(5):648-655.
10. Delcoigne B, Ljung L, Provan SA, Glintborg B, Hetland ML, Grøn KL, et al. Short-term, intermediate-term and long-term risks of acute coronary syndrome in cohorts of patients with RA starting biologic DMARDs: results from four Nordic countries. *Annals of the rheumatic diseases*. 2022;81(6):789-97.
11. Yamada Z, Muraoka S, Kawazoe M, Hirose W, Kono H, Yasuda S, Sugihara T, Nanki T. Long-term effects of abatacept on atherosclerosis and arthritis in older vs. younger patients with rheumatoid arthritis: 3-year results of a prospective, multicenter, observational study. *Arthritis Res Ther*. 2024 Apr 17;26(1):87
12. Sibia J, Westhovens R. Safety of T-cell co-stimulation modulation with abatacept in patients with rheumatoid arthritis. *Clinical and experimental rheumatology*. 2007;25(5 Suppl 46):S46-56.
13. Merrill JT, Neuwelt CM, Wallace DJ, Shanahan JC, Latinis KM, Oates JC, et al. Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus: the randomized, double-blind, phase II/III systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial. *Arthritis and rheumatism*. 2010;62(1):222-33.
14. Furie R, Nicholls K, Cheng TT, Houssiau F, Burgos-Vargas R, Chen SL, et al. Efficacy and safety of abatacept in lupus nephritis: a twelve-month, randomized, double-blind study. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ)*. 2014;66(2):379-89.

# ANTIMALARIAPREPARAT

Elisabet Svenungsson 2024-11-03

## Bakgrund

Antimalariamedicinerna (AM) klorokinfosfat (CQ) och hydroxyklorokin (HCQ) har ursprungligen använts för behandling av malaria. Preparaten har, åtminstone sedan 1950-talet, även använts som behandling vid reumatiska sjukdomar fr.a. vid RA och SLE. För närvarande har HCQ indikationerna: RA, SLE, samt polymorft ljusutslag. CQ har dessutom indikationen behandling och profylax vid malaria.

AM tas peroralt och ca 75 % av den tagna dosen absorberas. Preparaten är lipofila och de passerar lätt genom membraner. De har lång halveringstid och ackumuleras fr.a. i melaninrik vävnad som hud och retina, men även i muskler.

AM kan minska inflammationen genom att hämma Toll like receptorer (TLR) 9, 8, 7 och 3 som också är lokaliserade till lysosomerna. En annan effekt av AM är hämning av produktionen av proinflammatoriska cytokiner som TNF- $\alpha$ , IL-1 och IL-6. En mekanism som kan bidra till detta är hämning av NADPH oxidas, som är viktigt för proinflammatorisk signalering, i bl.a. monocyter och makrofager.

En ovanlig biverkan, som uppmärksammats mer de senaste åren, är påverkan på myokardiet. Långvarig användning av AM kan i mycket sällsynta fall leda till inlagring i kardiomyocyterna och orsaka arytmier (detekteras ofta som förlängd QT tid och i allvarliga fall som Torsades de pointes) eller kardiomyopati. En meta-analys av 47 fall samt 8 fall från Toronto publicerades nyligen (1, 2).

HCQ är något mindre effektivt än CQ vid behandling av reumatiska sjukdomar, men HCQ har färre biverkningar än CQ (3). Vid SLE rekommenderas nu HCQ till alla SLE patienter som "allmän sjukdomsdämpare". HCQ har fått en utbredd användning även vid RA ofta i kombination med andra DMARDs som sulfasalazin och mtx, s.k. trippelbehandling. Nivån av HCQ har på senare år diskuterats både avseende effekt och biverkningar. [Man kan beställa blodnivåer av HCQ \(och även CQ\) från klinisk farmakologi på Karolinska universitetssjukhuset i Stockholm. \(https://www.karolinska.se/pta/klinisk-farmakologi/lakemedelsanalyser-och-farmakogenetik/hydroxiklorokin-b/\)](https://www.karolinska.se/pta/klinisk-farmakologi/lakemedelsanalyser-och-farmakogenetik/hydroxiklorokin-b/)

## Kardiovaskulära riskfaktorer vid inflammatorisk reumatisk sjukdom

Ett antal studier har rapporterat att AM preparaten har en skyddande effekt mot kardiovaskulär sjukdom Denna effekt är främst studerad vid SLE, men det finns även några studier vid RA. Flera studier har rapporterat ökad överlevnad hos SLE patienter som tar AM preparat. Dessutom har ett stort antal studier undersökt AM preparatens effekter på lipider, och några på trombosbenägenhet och aterosklerosutveckling. Utmärkta sammanställning av dessa effekter har publicerats av Ruiz-Irastorza och Lee S-J (4, 5). Därutöver finns det flera rapporter om gynnsamma effekter på blodsocker och insulinresistens samt några rapporter om sänkt blodtryck (7, 23, 25).

## Lipider

Ett flertal studier har analyserat AM effekt på lipider hos SLE patienter, sammanställningar visar en signifikant, men oftast måttlig sänkning av lipidnivåerna hos patienter som stod på

AM behandling (5, 6). Även hos steroidbehandlade patienter sänktes blodfetterna. Rempenault et al (7) sammanställde en meta-analys av 16 studier som utvärderade effekten av HCQ vid RA. Gynnsamma effekter har noterats på alla lipoproteinfraktionerna, dvs. sänkningar sågs för total kolesterol, low density lipoproteins (LDL) och triglycerider (TG) medan high density lipoproteins (HDL) höjdes under behandling med AM. I tabell 1 sammanfattas de viktigaste studierna på AM och blodfetter.

**Tabell 1.** Studier på antimalariapreparat och blodfetter

Författare, år	Diagnos	Studie design	Resultat
Wallace 1990 (8)	RA+SLE	Tvärsnitt, N=155	TC↓, LDL↓, HDL→
Petri 1994 (9)	SLE	Tvärsnitt, N=264, 125 HCQ	TC↓
Munro 1997 (10)	RA	Prospektiv randomiserad N=100	HDL↑, TC→, TG→
Rahman 1999 (11)	SLE	Tvärsnitt, N=201	TC↓, pat beh med steroider
Tam 2000 (12)	SLE	Tvärsnitt, N=123, 34 HCQ, 25CQ	TC↓, VLDL↓, LDL↓, HDL↑ Effekt hos pat som tog steroider
Borba 2001 (13)	SLE	Tvärsnitt, N=60, 28 CQ	TG↓, HDL↑ Effekt ensamt & med steroider
Svenungsson 2003 (14)	SLE	Tvärsnitt, N=208	TC↓, LDL↓, HDL↑
Rho 2009 (15)	RA	Tvärsnitt, N= 169	LDL↓, TG↓, HDL→
Morris 2010 (16)	RA	Tvärsnitt, N=706	TC↓, LDL↓, TG↓, HDL↑
Chong, 2011 (17)	SLE nefrit	Tvärsnitt N=100	TC↓, LDL↓, HDL↑
Solomon 2014 (18)	RA	Dubbel blind Crossover N=23	TC↓, LDL↓, TG→
Kerr 2014 (19)	RA	Tvärsnitt N=1011	TC↓, LDL↓, TG↓
Migkos 2014 (20)	SS	Prospektiv 5 år N=77	TC↓, HDL↑, TG→
Charles-Schoeman 2016 (21)	RA	Prospektiv Randomiserad N=416 3 grupper: 1) mtx,	TC↓, HDL↑ i trippelterapi gruppen jfr. med övriga grupper

		2) mtx +etanercept, 3) trippelterapi m HCQ	
<b>Restrepo 2017 (22)</b>	RA	Retrospektiv observationsstudie N=1261	TC↓, LDL↓, TG↓
<b>Wahlin 2024 (23)</b>	RA+SLE	Prospektiv intervention N=30	TC↓, LDL↓, HDL→, TG→

### Blodtryck

En stor studie på DMARD-behandlade RA patienter (N= 21 216) visade att både det systoliska och det diastoliska blodtrycket sänkte hos de som behandlats med HCQ (24).

### Metabolt syndrom och insulinresistens

Cung et al undersökte riskfaktorer för metabolt syndrom vid SLE. I denna studie ingick 30 patienter med SLE och metabolt syndrom samt 72 patienter med SLE utan metabolt syndrom. HCQ användningen skilde sig inte mellan grupperna (25). I en färsk svensk interventionsstudie av patienter med SLE och RA sjönk HbA1C efter 8 veckors behandling med 200 mg HCQ (23). Penn et al rapporterade att faste-glukos var lägre hos SLE patienter (48 % av 149) och RA patienter (18 % av 177) som behandlades med HCQ. SLE patienterna som behandlades med HCQ var dessutom mindre insulinresistenta än övriga SLE patienter (26). I en kinesisk tvärsnittsstudie av SLE patienter var HCQ behandling betydligt ovanligare hos patienter som diagnosticerades med metabolt syndrom (27). I en meta-analys rapporterade Rempenault et al. (7) minskad frekvens av diabetes hos RA patienter som behandlades med HCQ.

## Sammantagen kardiovaskulär risk vid inflammatorisk reumatisk sjukdom

### Mortalitet

AMs effekt på överlevnad vid SLE har studerats i flera studier och visat en ökad överlevnad hos SLE patienter som behandlats med AM (27-31). I några av studierna har man försökt kompensera med ett s.k. "propensity score" för det faktum att patienter som behandlats med AM ofta har en lindrigare sjukdom. AM behandling kvarstod dock efter denna korrigering som en skyddande faktor mot mortalitet.

### Trombosbenägenhet och kardiovaskulära event

Vid SLE har flera studier utvärderat AM behandlings påverkan på risken att insjukna i trombos. Även dessa studier har sammanställts av Ruis Irastorza och Lee S-J (4, 5). Man har oftast analyserat den kombinerade effekten på risken att insjukna med antingen venös eller arteriell trombos. Resultaten är något spretiga vilket kan bero på att definitionerna på outcome/trombos skiljer sig liksom vilken behandling som utvärderas ("treated ever" vs "treated prior to event" etc.). I fem studier, som alla studerade effekten av AM behandling innan det kardiovaskulära eventet, sågs en skyddande effekt av AM behandling. Det är osäkert om effekten gäller för både arteriella och venösa tromboser.

I en retrospektiv studie utvärderade Sharma et al. 1266 incidenta RA patienter, varav 547 hade behandlats med HCQ. Under 13 års observation var risken att insjukna i arteriella event ca 70% lägre hos de som behandlats med HCQ (32).

## Hjärtsvikt vid inflammatorisk reumatisk sjukdom

Avseende hjärtsvikt finns motsägelsefulla resultat. I en stor spansk studie på SLE patienter var HCQ skyddade mot hjärtsvikt (33). En mindre nested case-control studie av patienter med RA visade inte heller någon ökad risk för hjärtsvikt (34). Likaså i en annan stor registerbaserad studie på äldre patienter med RA (>65 år) noterade man ingen ökad risk för hjärtsvikt hos majoriteten av patienterna som var tidigare hjärtfriska, men hos de patienter som tidigare hade en hjärtviktsdiagnos ökade risken för kardiovaskulära händelser och död (35).

## Kardiovaskulär risk eller riskfaktorer vid annan sjukdom eller hos personer utan reumatisk sjukdom

Två äldre studier har visat att HCQ minskar risken för djup ventrombos/lungemboli postoperativt i normalbefolkningen (36, 37). Wasko et al genomförde en randomiserad dubbel-blind studie av vuxna icke diabetiker (HCQ gruppen N=17, kontrollgruppen N=15) som hade minst en riskfaktor för insulinresistens. Resultaten visade att både funktionen hos betacellerna och insulinkänsligheten förbättrades hos gruppen som behandlades med HCQ (38).

**Tabell 2.** Studier på antimalariapreparat och kardiovaskulär sjukdom

Författare, år	Diagnos	Studiedesign	Resultat, typ av trombos
Erkan 2002 (39)	APS	Kohort, N= 58, HCQ före event	Venös-arteriell trombos↓
Tolozza 2004 (40)	SLE,	Prospektiv kohort, HCQ ever, N= 446,	Arteriell →
Mok 2005 (41)	SLE	Prospektiv kohort, HCQ ever, N= 825,	Arteriell →, venös→
Ho 2005 (42)	SLE	HCQ ever, N=442	Venös-arteriell→
De Leeuw 2006 (43)	SLE	HCQ ever N=72	CV disease →
Ruiz-Irastorza 2006 (29)	SLE	AM vid trombotillfället	Arteriell-venös↓
Gustafsson 2009 (44)	SLE	AM vid baseline, N=182	Arteriell →
Jung 2010 (45)	SLE	Nested case-control N=54	Arteriell trombos↓ Venös trombos ↓
Tektonidou 2009 (46)	SLE med och utan aPL	Nested case control N=144+144	Arteriell trombos↓ Venös trombos ↓

<b>Becker-Merok 2009 (47)</b>	SLE	Prospektiv kohort, N=158 följd i 12 år HCQ vid baseline	Arteriell trombos ↓
<b>Kaiser 2009 (48)</b>	SLE	Journal+ enkätstudie HCQ ever, N=1930	Arteriell-venösmisfall ↓
<b>Sharma 2016 (32)</b>	RA	Retrospektiv incident RA N= 546 (HCQ) + 719 (nonHCQ)	Arteriell sjd ↓
<b>Jorge 2021 (49)</b>	SLE+RA	Register baserad Nested case control Fall =10268 Kontroller = 29969	Venös trombos ↓ MI och stroke trend ↓
<b>Rua-Figueroa 2022 (33)</b>	SLE	Hjärtsvikt 117 fall och 3506 kontoller	Hjärtsvikt ↓

## Sammanfattning

- Det finns stöd för att behandla SLE patienter med AM för att minska den kardiovaskulära risken. Det går inte att dra några säkra slutsatser för andra diagnoser
- Avseende effekt på kardiovaskulära riskfaktorer har många studier rapporterat gynnsamma effekter på blodfetter av AM. Det verkar gälla alla lipoproteinfraktioner. Den gynnsamma effekten på blodfetter vid SLE omfattar även patienter som behandlas med steroider.
- Avseende sammantagen effekt på kardiovaskulär risk har flera studier rapporterat minskad mortalitet hos SLE patienter som behandlas med AM. I några av dessa har man försökt korrigera för att AM ofta ges till patienter med lindrigare sjukdom
- Flera studier, men inte alla, har rapporterat minskad trombosrisk hos SLE patienter som behandlas med AM. Man kan inte säkert säga om detta gäller både arteriell och venös trombos.
- I första hand bör man använda HCQ, som har mindre biverkningar än CQ.

## Referenser

1. Tselios K, Deeb M, Gladman DD, Harvey P, Akhtari S, Mak S, et al. Antimalarial-induced Cardiomyopathy in Systemic Lupus Erythematosus: As Rare as Considered? *J Rheumatol.* 2019;46(4):391-6.
2. Tselios K, Deeb M, Gladman DD, Harvey P, Urowitz MB. Antimalarial-induced cardiomyopathy: a systematic review of the literature. *Lupus.* 2018;27(4):591-9.
3. Avina-Zubieta JA, Galindo-Rodriguez G, Newman S, Suarez-Almazor ME, Russell AS. Long-term effectiveness of antimalarial drugs in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 1998;57(10):582-7.
4. Lee SJ, Silverman E, Bargman JM. The role of antimalarial agents in the treatment of SLE and lupus nephritis. *Nat Rev Nephrol.* 2011;7(12):718-29.
5. Ruiz-Irastorza G, Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Khamashta MA. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(1):20-8.

6. Simental-Mendia LE, Simental-Mendia M, Sanchez-Garcia A, Linden-Torres E. Effect of Hydroxychloroquine on Lipid Levels: A Systematic Review and Metaanalysis. *Curr Pharm Des.* 2021;27(40):4133-9.
7. Rempenault C, Combe B, Barnetche T, Gaujoux-Viala C, Lukas C, Morel J, et al. Metabolic and cardiovascular benefits of hydroxychloroquine in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(1):98-103.
8. Wallace DJ. Does hydroxychloroquine sulfate prevent clot formation in systemic lupus erythematosus? *Arthritis Rheum.* 1987;30(12):1435-6.
9. Petri M, Lakatta C, Magder L, Goldman D. Effect of prednisone and hydroxychloroquine on coronary artery disease risk factors in systemic lupus erythematosus: a longitudinal data analysis. *Am J Med.* 1994;96(3):254-9.
10. Munro R, Morrison E, McDonald AG, Hunter JA, Madhok R, Capell HA. Effect of disease modifying agents on the lipid profiles of patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1997;56(6):374-7.
11. Rahman P, Gladman DD, Urowitz MB, Yuen K, Hallett D, Bruce IN. The cholesterol lowering effect of antimalarial drugs is enhanced in patients with lupus taking corticosteroid drugs. *J Rheumatol.* 1999;26(2):325-30.
12. Tam LS, Gladman DD, Hallett DC, Rahman P, Urowitz MB. Effect of antimalarial agents on the fasting lipid profile in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2000;27(9):2142-5.
13. Borba EF, Bonfa E. Longterm beneficial effect of chloroquine diphosphate on lipoprotein profile in lupus patients with and without steroid therapy. *J Rheumatol.* 2001;28(4):780-5.
14. Svenungsson E, Gunnarsson I, Fei GZ, Lundberg IE, Klareskog L, Frostegard J. Elevated triglycerides and low levels of high-density lipoprotein as markers of disease activity in association with up-regulation of the tumor necrosis factor alpha/tumor necrosis factor receptor system in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2003;48(9):2533-40.
15. Rho YH, Oeser A, Chung CP, Milne GL, Stein CM. Drugs Used in the Treatment of Rheumatoid Arthritis: Relationship between Current Use and Cardiovascular Risk Factors. *Arch Drug Inf.* 2009;2(2):34-40.
16. Morris SJ, Wasko MC, Antohe JL, Sartorius JA, Lester Kirchner H, Dancea S, et al. Hydroxychloroquine use is associated with improvement in lipid profiles in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010.
17. Chong YB, Yap DY, Tang CS, Chan TM. Dyslipidaemia in patients with lupus nephritis. *Nephrology (Carlton).* 2011;16(5):511-7.
18. Solomon DH, Garg R, Lu B, Todd DJ, Mercer E, Norton T, et al. Effect of hydroxychloroquine on insulin sensitivity and lipid parameters in rheumatoid arthritis patients without diabetes mellitus: a randomized, blinded crossover trial. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2014;66(8):1246-51.
19. Kerr G, Aujero M, Richards J, Sayles H, Davis L, Cannon G, et al. Associations of hydroxychloroquine use with lipid profiles in rheumatoid arthritis: pharmacologic implications. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2014;66(11):1619-26.
20. Migkos MP, Markatseli TE, Iliou C, Voulgari PV, Drosos AA. Effect of hydroxychloroquine on the lipid profile of patients with Sjogren syndrome. *J Rheumatol.* 2014;41(5):902-8.
21. Charles-Schoeman C, Wang X, Lee YY, Shahbazian A, Navarro-Millan I, Yang S, et al. Association of Triple Therapy With Improvement in Cholesterol Profiles Over Two-Year Followup in the Treatment of Early Aggressive Rheumatoid Arthritis Trial. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(3):577-86.

22. Restrepo JF, Del Rincon I, Molina E, Battafarano DF, Escalante A. Use of Hydroxychloroquine Is Associated With Improved Lipid Profile in Rheumatoid Arthritis Patients. *J Clin Rheumatol*. 2017;23(3):144-8.
23. Wahlin B, Braune A, Jönsson E, Wällberg-Jonsson S, Bengtsson C. Beneficial effects of hydroxychloroquine on blood lipids and glycated haemoglobin: A randomised interventional study in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *PLoS One*. 2024 Oct 28;19(10):e0312546.
24. Baker JF, Sauer B, Teng CC, George M, Cannon GW, Ibrahim S, et al. Initiation of Disease-Modifying Therapies in Rheumatoid Arthritis Is Associated With Changes in Blood Pressure. *J Clin Rheumatol*. 2018;24(4):203-9.
25. Chung CP, Avalos I, Oeser A, Gebretsadik T, Shintani A, Raggi P, et al. High prevalence of the metabolic syndrome in patients with systemic lupus erythematosus: association with disease characteristics and cardiovascular risk factors. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(2):208-14.
26. Penn SK, Kao AH, Schott LL, Elliott JR, Toledo FG, Kuller L, et al. Hydroxychloroquine and glycemia in women with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2007;37(6):1136-42.
27. Alarcon GS, McGwin G, Bertoli AM, Fessler BJ, Calvo-Alen J, Bastian HM, et al. Effect of hydroxychloroquine on the survival of patients with systemic lupus erythematosus: data from LUMINA, a multiethnic US cohort (LUMINA L). *Ann Rheum Dis*. 2007;66(9):1168-72.
28. Jorge A, McCormick N, Lu N, Zheng Y, Esdaile J, De Vera M, et al. Hydroxychloroquine and Mortality Among Patients with Systemic Lupus Erythematosus in the General Population. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020.
29. Ruiz-Irastorza G, Egurbide MV, Pijoan JI, Garmendia M, Villar I, Martinez-Berriotxo A, et al. Effect of antimalarials on thrombosis and survival in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2006;15(9):577-83.
30. Shinjo SK, Bonfa E, Wojdyla D, Borba EF, Ramirez LA, Scherbarth HR, et al. Antimalarial treatment may have a time-dependent effect on lupus survival: data from a multinational Latin American inception cohort. *Arthritis Rheum*. 2010;62(3):855-62.
31. Hsu CY, Lin YS, Cheng TT, Syu YJ, Lin MS, Lin HF, et al. Adherence to hydroxychloroquine improves long-term survival of patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(10):1743-51.
32. Sharma TS, Wasko MC, Tang X, Vedamurthy D, Yan X, Cote J, et al. Hydroxychloroquine Use Is Associated With Decreased Incident Cardiovascular Events in Rheumatoid Arthritis Patients. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(1).
33. Rua-Figueroa I, Rua-Figueroa D, Perez-Veiga N, Anzola AM, Galindo-Izquierdo M, Calvo-Alen J, et al. Antimalarials exert a cardioprotective effect in lupus patients: Insights from the Spanish Society of Rheumatology Lupus Register (RELESSER) analysis of factors associated with heart failure. *Semin Arthritis Rheum*. 2022;52:151946.
34. Sorour AA, Kurmann RD, Shahin YE, Crowson CS, Achenbach SJ, Mankad R, et al. Use of Hydroxychloroquine and Risk of Heart Failure in Patients With Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol*. 2021;48(10):1508-11.
35. D'Andrea E, Desai RJ, He M, Glynn RJ, Lee H, Weinblatt ME, et al. Cardiovascular Risks of Hydroxychloroquine vs Methotrexate in Patients With Rheumatoid Arthritis. *J Am Coll Cardiol*. 2022;80(1):36-46.
36. Carter AE, Eban R. Prevention of postoperative deep venous thrombosis in legs by orally administered hydroxychloroquine sulphate. *Br Med J*. 1974;3(5923):94-5.
37. Johnson R, Charnley J. Hydroxychloroquine in prophylaxis of pulmonary embolism following hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res*. 1979(144):174-7.

38. Wasko MC, McClure CK, Kelsey SF, Huber K, Orchard T, Toledo FG. Antidiabetogenic effects of hydroxychloroquine on insulin sensitivity and beta cell function: a randomised trial. *Diabetologia*. 2015;58(10):2336-43.
39. Erkan D, Yazici Y, Peterson MG, Sammaritano L, Lockshin MD. A cross-sectional study of clinical thrombotic risk factors and preventive treatments in antiphospholipid syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2002;41(8):924-9.
40. Toloza SM, Uribe AG, McGwin G, Jr., Alarcon GS, Fessler BJ, Bastian HM, et al. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort (LUMINA). XXIII. Baseline predictors of vascular events. *Arthritis Rheum*. 2004;50(12):3947-57.
41. Mok CC, Tang SS, To CH, Petri M. Incidence and risk factors of thromboembolism in systemic lupus erythematosus: a comparison of three ethnic groups. *Arthritis Rheum*. 2005;52(9):2774-82.
42. Ho KT, Ahn CW, Alarcon GS, Baethge BA, Tan FK, Roseman J, et al. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic cohort (LUMINA): XXVIII. Factors predictive of thrombotic events. *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44(10):1303-7.
43. de Leeuw K, Freire B, Smit AJ, Bootsma H, Kallenberg CG, Bijl M. Traditional and non-traditional risk factors contribute to the development of accelerated atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2006;15(10):675-82.
44. Gustafsson J, Gunnarsson I, Borjesson O, Pettersson S, Moller S, Fei GZ, et al. Predictors of the first cardiovascular event in patients with systemic lupus erythematosus - a prospective cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(6):R186.
45. Jung H, Bobba R, Su J, Shariati-Sarabi Z, Gladman DD, Urowitz M, et al. The protective effect of antimalarial drugs on thrombovascular events in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 62(3):863-8.
46. Tektonidou MG, Laskari K, Panagiotakos DB, Moutsopoulos HM. Risk factors for thrombosis and primary thrombosis prevention in patients with systemic lupus erythematosus with or without antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum*. 2009;61(1):29-36.
47. Becker-Merok A, Nossent J. Prevalence, predictors and outcome of vascular damage in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2009;18(6):508-15.
48. Kaiser R, Cleveland CM, Criswell LA. Risk and protective factors for thrombosis in systemic lupus erythematosus: results from a large, multi-ethnic cohort. *Annals of the rheumatic diseases*. 2009;68(2):238-41.
49. Jorge A, Lu N, Choi H, Esdaile JM, Lacaille D, Avina-Zubieta JA. Hydroxychloroquine Use and Cardiovascular Events Among Patients with Systemic Lupus Erythematosus and Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2021.

# APREMILAST

Carl Turesson

2024-11-03

## Bakgrund

Apremilast (en fosfodiesteras 4 hämmare) är registrerad för behandling av aktiv psoriasisartrit, för psoriasis, samt för munsår vid Behçets sjukdom.

## Kardiovaskulära riskfaktorer vid inflammatorisk reumatisk sjukdom

Publikationerna från de kliniska prövningarna innefattar uppföljning fram till 1 år efter behandlingsstart. I en av studierna rapporterades förekomst av hypertoni som en totalt sett vanlig händelse, men utan skillnad mellan patienter som behandlades med apremilast eller placebo (1). Övriga studier innehåller inte uppgifter om påverkan på blodtryck. I en öppen, okontrollerad studie av patienter med psoriasis eller PsA fann man lägre nivåer av glukos och lipider efter behandling med apremilast (2).

## Kardiovaskulär risk vid inflammatorisk reumatisk sjukdom

Det finns begränsat med uppgifter om allvarliga kardiovaskulära händelser i publikationerna från de kliniska prövningarna. Generellt är antalet allvarliga händelser lågt och mortaliteten låg i dessa studier. I en sammanställning av data från 15 kliniska prövningar av apremilast för behandling av psoriasis, psoriasisartrit och Behçets sjukdom, innefattande öppen långtidsuppföljning, noterades stabil incidens av allvarliga kardiovaskulära händelser över tid – estimerad till 0.30/100 person-år (3). Långtidsdata från andra observationsstudier saknas. En systematisk översikt av studier av farmakoterapi mot psoriasisartrit identifierade inte några säkerhetssignaler som indikerade ökad kardiovaskulär risk vid behandling med apremilast (4).

## Hjärtsvikt vid inflammatorisk reumatisk sjukdom

Det finns inte några uppgifter om ökad risk för hjärtsvikt vid behandling med apremilast av PsA, psoriasis eller Behçets sjukdom.

## Kardiovaskulär risk, hjärtsvikt eller riskfaktorer vid annan sjukdom och hos personer utan reumatisk sjukdom

I randomiserade, placebokontrollerade studier av psoriasis (5, 6) har man funnit ett lågt antal kardiovaskulära händelser, utan skillnad jämfört med placebo (5). I samma studie var förhöjt total-kolesterol vanligare i placebogrupperna (7.9 vs 1,3/100 person-år). Vid långtidsuppföljning, innefattande patienter som följts i 3 år, var incidensen av större kardiovaskulära händelser 0,5/100 person-år (7).

## Sammanfattning

- På kort sikt förefaller det inte finnas någon ökad risk för kardiovaskulär sjukdom vid behandling med apremilast. Begränsade data från långtidsuppföljningar, framför allt av patienter med psoriasis, indikerar inte någon ökad risk för kardiovaskulära händelser under apremilast-behandling.
- Apremilast förefaller inte på kort sikt ha några negativa effekter på kardiovaskulära riskfaktorer. Begränsade data talar för att apremilast kan ha positiva metabola effekter.

## Referenser

1. Cutolo M, Myerson GE, Fleischmann RM, Liote F, Diaz-Gonzalez F, Van den Bosch F, et al. A Phase III, Randomized, Controlled Trial of Apremilast in Patients with Psoriatic Arthritis: Results of the PALACE 2 Trial. *The Journal of rheumatology*. 2016.
2. Mazzilli S, Lanna C, Chiaramonte C, Cesaroni GM, Zangrilli A, Palumbo V, et al. Real life experience of apremilast in psoriasis and arthritis psoriatic patients: Preliminary results on metabolic biomarkers. *J Dermatol*. 2020;47(6):578-82.
3. Mease PJ, Hatemi G, Paris M, Cheng S, Maes P, Zhang W, Shi R, Flower A, Picard H, Stein Gold L. Apremilast Long-Term Safety Up to 5 Years from 15 Pooled Randomized, Placebo-Controlled Studies of Psoriasis, Psoriatic Arthritis, and Behçet's Syndrome. *Am J Clin Dermatol*. 2023 Sep;24(5):809-820.
4. Kerschbaumer A, Smolen JS, Dougados M, De Wit M, Primdahl J, McInnes I, et al. Pharmacological treatment of psoriatic arthritis: a systematic literature research for the 2019 update of the EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2020;79(6):778-86.
5. Papp K, Reich K, Leonardi CL, Kircik L, Chimenti S, Langley RG, et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor, in patients with moderate to severe plaque psoriasis: Results of a phase III, randomized, controlled trial (Efficacy and Safety Trial Evaluating the Effects of Apremilast in Psoriasis [ESTEEM] 1). *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2015;73(1):37-49.
6. Rich P, Gooderham M, Bachelez H, Goncalves J, Day RM, Chen R, et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with difficult-to-treat nail and scalp psoriasis: Results of 2 phase III randomized, controlled trials (ESTEEM 1 and ESTEEM 2). *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2016;74(1):134-42.
7. Crowley J, Thaci D, Joly P, Peris K, Papp KA, Goncalves J, et al. Long-term safety and tolerability of apremilast in patients with psoriasis: Pooled safety analysis for  $\geq 156$  weeks from 2 phase 3, randomized, controlled trials (ESTEEM 1 and 2). *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2017;77(2):310-7.e1.

## **AZATIOPRIN**

*Helena Tydén 2024-10-07*

### **Bakgrund**

Azatioprin har använts i många år inom transplantationsmedicin för att förhindra organavstötning och vid inflammatorisk reumatisk sjukdom samt inflammatorisk tarmsjukdom. Det finns god erfarenhet av immundämpande effekt vid inflammatorisk reumatisk sjukdom med förhållandevis låg toxicitet. Ett observandum är risk för svår benmärgsdepression vid låg enzymaktivitet av TPMT.

### **Kardiovaskulära riskfaktorer vid inflammatorisk reumatisk sjukdom**

I en prospektiv observationsstudie följde man SLE patienter med sjukdomsaktivitet som påbörjade ny behandling mot SLE skov under 12 veckor för att se om behandlingen påverkade prediktorer för aterosklerosutveckling. Patienterna minskade SELENA-SLEDAI score, men man såg ingen förbättring av HDL funktion hos de patienter som behandlades med azatioprin (1).

Effekt och säkerhet vid behandling med mykofenolat mofetil (MMF) eller tacrolimus (TAC) jämfört med azatioprin vid remissionsbevarande långtidsbehandling av aktiv lupusnephrit har undersökts i en aktuell studie. Man fann inte någon statistiskt signifikant skillnad mellan grupperna avseende allvarliga biverkningar, hyperlipidemi eller hyperglykemi (1)

### **Sammantagen kardiovaskulär risk vid inflammatorisk reumatisk sjukdom**

I en retrospektiv fall-kontroll studie jämfördes 53 SLE-patienter med kranskärslsjukdom med 96 hjärtfriska SLE patienter. Det förelåg högre exposition för azatioprin i gruppen med hjärtsjukdom (2). I en annan studie av SLE-patienter framstod azatioprin som gränssignifikant riskfaktor för perifer kärlskada (3). Man har även funnit överrepresentation av kardiovaskulära händelser hos SLE-patienter exponerade för azatioprin i en stor tvärsnittsstudie med 3380 SLE patienter och 269 kardiovaskulära händelser (4).

I alla dessa tre studier kan dock associationen mellan allvarlig SLE sjukdom (glomerulonefrit, neurologiskt engagemang, vaskulit) och azatioprin-behandling delvis förklara det observerade sambandet mellan exposition för azatioprin och kardiovaskulär sjukdom.

I en prospektiv kohortstudie, där man mätte intima media tjocklek i carotiderna hos SLE patienter, fann man en association mellan subklinisk ateroskleros och azatioprin-behandling i univariat, men inte multivariat analys. Glomerulonefrit vid baseline predikterade subklinisk ateroskleros vid carotisundersökning, och azatioprin-behandling förekommer i stor utsträckning vid remissionsbevarande behandling av glomerulonefrit. Associationen kan således ha hängt samman med patienternas njurengagemang, snarare än azatioprin-behandling (5).

I en öppen multicenterstudie som pågick under 18 månader undersöktes effekt och säkerhet vid remissionsbevarande behandling av lupusnephrit. Studien är en fortsättning på en multicenterstudie av induktionsbehandling vid lupusnephrit. Patienter som i den tidigare studien erhållit induktionsbehandling med sk multitarget terapi (TAC, MMF och prednisolon)

fortsatte med den behandlingen. De patienter som induktionsbehandlats med cyklofosfamid erhöill azatioprin samt prednisolon. Azatioprinbehandlade patienter hade inte fler händelser relaterade till kardiovaskulär sjukdom eller sjukdomsrisk jämfört med multitarget terapigruppen (6).

### **Hjärtsvikt vid inflammatorisk reumatisk sjukdom**

Det finns ej beskrivet i litteraturen att behandling med azatioprin ökar risken för hjärtsvikt vid inflammatorisk reumatisk sjukdom. Aktuella studier saknas.

### **Kardiovaskulär risk, hjärtsvikt eller riskfaktorer vid annan sjukdom och hos personer utan reumatisk sjukdom**

I en grupp kvinnor med ulcerös kolit såg de som behandlades med kombination av aminosalicylat och azatioprin ut att vara bättre skyddade mot ateroskleros och kardiovaskulära händelser än de som behandlades enbart med aminosalicylat (7).

En studie av en grupp individer med inflammatorisk tarmsjukdom talade för ökad kärlstelhet av inflammation och att denna motverkades av immundämpande behandling, såsom azatioprin (8).

I en djurmodell har 6-Merkaptopurin, den aktiva metaboliten i azatioprin, hämmat aterosklerosutveckling genom påverkan på monocyter och makrofager (9).

### **Sammanfattning**

- Avseende effekt på kardiovaskulära riskfaktorer finns studier där azatioprin framstår som riskfaktor för hjärtkärlsjukdom, vilket utifrån tillgängliga data snarare får tolkas som uttryck för svårare eller otillräckligt kontrollerad sjukdom.
- Avseende sammantagen effekt på kardiovaskulär risk talar erfarenheten hittills inte för att azatioprin ökar risken. Flera studier talar för att antiinflammatorisk behandling med bland annat azatioprin motverkar ateroskleros och kardiovaskulär sjuklighet.

### **Referenser**

1. Zhang QY, Xing P, Ren H, Chen XN, Xie JY, Zhang W, et al. Mycophenolate mofetil or tacrolimus compared with azathioprine in long-term maintenance treatment for active lupus nephritis. *Front Med-Prc.* 2022.
2. Haque S, Gordon C, Isenberg D, Rahman A, Lanyon P, Bell A, et al. Risk factors for clinical coronary heart disease in systemic lupus erythematosus: the lupus and atherosclerosis evaluation of risk (LASER) study. *J Rheumatol.* 2010;37(2):322-9.
3. Burgos PI, Vila LM, Reveille JD, Alarcon GS. Peripheral vascular damage in systemic lupus erythematosus: data from LUMINA, a large multi-ethnic U.S. cohort (LXIX). *Lupus.* 2009;18(14):1303-8.
4. Fernandez-Nebro A, Rua-Figueroa I, Lopez-Longo FJ, Galindo-Izquierdo M, Calvo-Alen J, Olive-Marques A, et al. Cardiovascular Events in Systemic Lupus Erythematosus: A Nationwide Study in Spain From the RELESSER Registry. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(29):e1183.
5. Doria A, Shoenfeld Y, Wu R, Gambari PF, Puato M, Ghirardello A, et al. Risk factors for subclinical atherosclerosis in a prospective cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2003;62(11):1071-7.
6. Zhang H, Liu Z, Zhou M, Liu Z, Chen J, Xing C, et al. Multitarget Therapy for Maintenance Treatment of Lupus Nephritis. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28(12):3671-8.

7. dos Santos LC, Costa AV, Lopes LG, Leonel AJ, Aguilar EC, Noviello Mde L, et al. Combination of Azathioprine and Aminosalicylate Treatment Prevent Risk of Cardiovascular Disease in Women with Ulcerative Colitis by Reducing Inflammation. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research*. 2015;21:2305-15.
8. Zanolli L, Rastelli S, Inserra G, Lentini P, Valvo E, Calcagno E, et al. Increased arterial stiffness in inflammatory bowel diseases is dependent upon inflammation and reduced by immunomodulatory drugs. *Atherosclerosis*. 2014;234(2):346-51.
9. Pols TW, Bonta PI, Pires NM, Otermin I, Vos M, de Vries MR, et al. 6-mercaptopurine inhibits atherosclerosis in apolipoprotein e\*3-leiden transgenic mice through atheroprotective actions on monocytes and macrophages. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010;30(8):1591-7.

## **BELIMUMAB**

*Elisabet Svenungsson*

*2024-11-03*

### **Bakgrund**

Belimumab (Benlysta®) är indicerat som behandling för aktiv, autoantikroppspositiv SLE hos vuxna patienter med persisterande sjukdomsaktivitet trots standardterapi (1, 2). Belimumab i kombination med immunsupprimerande bakgrunds-behandling är nu också indicerat för behandling av vuxna patienter med aktiv SLE-nefrit (3).

Belimumab administreras som intravenös infusion en gång i månaden eller som subkutana injektioner varje vecka. I kliniska studier drabbades cirka 0,9 % av patienterna av allvarliga infusions- och överkänslighetsreaktioner.

### **Kardiovaskulära riskfaktorer vid inflammatorisk reumatisk sjukdom**

Humana studier saknas. I djurmodeller har man sett att behandling med anti-CD20 eller anti-BAFF antikroppar minskar storleken på hjärtinfakter och förbättrar hjärt- ”remodelleringen” (4).

### **Sammantagen kardiovaskulär risk vid inflammatorisk reumatisk sjukdom**

I en ”poolad analys” av sammanlagt 4170 SLE patienter som observerats under 52 veckor i randomiserade studier (belimumab N = 2815, placebo: N = 135) noterades ingen ökning av vaskulära event hos de belimumab behandlade (5). Dessa patienter var dock selekterade till studierna så att t.ex. äldre patienter inte var representerade.

### **Hjärtsvikt vid inflammatorisk reumatisk sjukdom**

Inga systematiska studier finns avseende belimumabs effekt på hjärtsvikt. En fallrapport beskriver att en 51 årig kvinna med SLE som diagnosticerats med hjärtsvikt med bevarad vänsterkammarmfunktion (HFpEF) förbättrades efter behandling med belimumab (6).

### **Kardiovaskulär risk eller riskfaktorer vid annan sjukdom och hos personer utan reumatisk sjukdom**

Ej relevant

### **Sammanfattning**

- En poolad analys av selekterade patienter, som randomiserats till belimumab eller placebo, visade ingen ökad risk för kardiovaskulär sjukdom eller död hos de som behandlats med belimumab.
- I djurmodeller noterades en minskning av effekterna av hjärtinfarkt hos belimumab-behandlade djur..

### **Referenser:**

1. Furie R, Petri M, Zamani O, Cervera R, Wallace DJ, Tegzova D, et al. A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2011;63(12):3918-30.

2. Navarra SV, Guzman RM, Gallacher AE, Hall S, Levy RA, Jimenez RE, et al. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2011;377(9767):721-31.
3. Furie R, Rovin BH, Houssiau F, Malvar A, Teng YKO, Contreras G, et al. Two-Year, Randomized, Controlled Trial of Belimumab in Lupus Nephritis. *N Engl J Med*. 2020;383(12):1117-28.
4. Zougari Y, Ait-Oufella H, Bonnin P, Simon T, Sage AP, Guerin C, et al. B lymphocytes trigger monocyte mobilization and impair heart function after acute myocardial infarction. *Nat Med*. 2013;19(10):1273-80.
5. Wallace DJ, Atsumi T, Daniels M, Hammer A, Meizlik P, Quasny H, et al. Safety of belimumab in adult patients with systemic lupus erythematosus: Results of a large integrated analysis of controlled clinical trial data. *Lupus*. 2022;31(13):1649-59.
6. Baniaamam M, Voskuyl AE, Nurmohamed MT, Handoko ML. Clinical improvement of cardiac function in a patient with systemic lupus erythematosus and heart failure with preserved ejection fraction treated with belimumab. *BMJ Case Rep*. 2021;14(1).

## IL-1-hämning

Esin Beste Yilmaz

2024-11-04

### Bakgrund

Interleukin-1 (IL-1) är en potent proinflammatorisk cytokin som har effekter i patogenesen vid RA. I dagsläget finns tre IL-1-hämmare; anakinra, canakinumab, rinolcept. Anakinra (Kineret) har använts i första hand och är indicerad i kombination med mtx för behandling av symtom hos vuxna med reumatoid artrit (RA), som svarar otillräckligt på behandling med enbart mtx, vid kryopyrinassocierade periodiska syndrom och vid systemisk juvenil idiopatisk artrit. Det används även off-label mot flertal autoinflammatoriska sjukdomar, bl annat Stills sjukdom, gikt och familjär medelhavsfeber (FMF)(1) .

Anakinra neutraliserar den biologiska aktiviteten hos IL-1 $\alpha$  och IL-1 $\beta$  genom att kompetitivt hämma deras bindning till IL-1-receptorer av typ I (IL-1RI). IL-1 är en essentiell proinflammatorisk cytokin som medierar många cellulära svar, inklusive de som har betydelse vid synovial inflammation. Patienter med RA har IL-1 i plasma och synovialvätska och ett samband mellan IL-1-nivåerna i plasma och sjukdomsaktivitet finns beskrivet. Anakinra hämmar de reaktioner som IL-1 givit upphov till in vitro, inklusive induktionen av synovialcellernas, fibroblasternas och kondrocyternas produktion av kväveoxid och prostaglandin E2 och/eller kollagenas [1]. Canakinumab är en monoklonal antikropp mot IL-1 $\beta$  och är indicerad vid bland annat kryopyrin associerad periodisk syndrom (CAPS) och FMF

### Kardiovaskulära riskfaktorer vid inflammatorisk reumatisk sjukdom

Det saknas i dagsläget studier av anakinras effekt på traditionella kardiovaskulära riskfaktorer vid inflammatorisk reumatisk sjukdom. Dock har det nyligen visats att nivåerna i cirkulationen av kroppseget IL-1ra är positivt associerade med BMI, midjemått, total kolesterol och triglycerid nivåer. (22) I en dubbelblind, crossover-studie med placebo-kontroller, studerades anakinras effekt på oxidativ stress, endotelfunktion och vänsterkammarmfunktion före och efter tre timmars behandling hos hjärtfriska patienter med RA (2). I studien noterades att efter tre timmar var den oxidativa stressen reducerad hos de patienter som fått anakinra och dessutom sjönk IL-6 och endotelin-1 (ET-1) nivåerna mer än hos de patienterna som erhållit placebo. Förändringen i biomarkörer var associerade med en förbättring i såväl endotelfunktion som vänsterkammarmfunktion. Patienterna med RA erbjöds sedan att icke-randomiserat fortsätta med anakinra (150 mg subkutant dagligen) i 30 dagar, och jämfördes med en annan grupp av RA patienter (med jämförbar ålder, könsfördelning och DAS-värde) som erbjöds att öka sin dagliga dos av prednisolon med 5 mg. Studien visade att de patienter som behandlades med anakinra i 30 dagar hade en större förbättring i de uppmätta biomarkörerna (IL-6, CRP, ET-1), endotelfunktion och vänsterkammarmfunktion, jämfört med de patienter som ökade sin prednisolondos.

### Sammantagen kardiovaskulär risk vid inflammatorisk reumatisk sjukdom

En observationsstudie av IL-1 hämning och dess effekt på kardiovaskulära utfall vid RA har publicerats (5). Punktestimatet visade en viss skyddande effekt, men eftersom antalet händelser var lågt (4 bland de exponerade), var precisionen också låg, och resultaten var inte statistiskt säkerställda.

## Hjärtsvikt vid inflammatorisk reumatisk sjukdom

I en studie från 2009 (samma underliggande population i Ref. 2) studerades myokarddeformering, ett mått på hjärtats kontraktionsförmåga, jämfört med normalbefolkningen, och man noterade att denna var försämrad hos patienterna med RA vid baseline, trots bevarad ejektionsfraktion och utan tecken till hjärtsvikt (3). Hälften av patienterna med RA fick därefter 30 dagars behandling med anakinra och hälften fick öka sin prednisolondos med 5 mg dagligen, något som resulterade i förbättrad kontraktilitet hos de patienter som erhölet anakinra.

Samma grupp har därtill utvärderat ovanstående funktionsmått efter anakinra hos patienter med RA och känd koronarsjukdom jämfört patienter med RA utan koronarsjukdom (4). I denna dubbel-blind, crossover-, singeldos-studie randomiserades 80 patienter med RA (varav 60 stycken med känd kranskärlssjukdom och 20 st utan kranskärlssjukdom) till behandling (singeldos) med anakinra eller placebo. Vid baseline och 3 timmar efter behandling studerades flödesmedierad dilatationsförmåga, koronarflödesreserv, ejektionsfraktion, arteriell compliance och resistens, samt vänsterkammarfunktion. Behandling med placebo gav inga förändringar i någon av de studerade variablerna. Efter behandling med anakinra noterades en signifikant skillnad i respons avseende ovan nämnda variabler, där patienterna med RA och känd kranskärlssjukdom svarade signifikant bättre på behandlingen än patienterna med RA utan kranskärlssjukdom.

## Kardiovaskulär risk, hjärtsvikt eller riskfaktorer vid annan sjukdom och hos personer utan reumatisk sjukdom

Intresset för att studera IL-1 antagonism i kardiovaskulära sammanhang har sin bakgrund i de data som finns beträffande IL-1. Förhöjda halter av IL-1 leder till sekretion av kemokiner och andra cytokiner (ex IL-6), ökat uttryck av adhesionsmolekyler, aktivering av endotel- och glattmuskelcells-proliferation, makrofagaktivering och ökad vaskulär permeabilitet- det vill säga en rad biologiska händelser som man idag vet gynnar arteriosklerosutveckling och plaquedestabilisering (6). En studie på apo-E knockoutmöss visade att IL-1 blockad med anakinra minskar progression av aterosklerotiska plack. (23)

Det framträder alltmer data som visar att balansen mellan IL-1 agonister och antagonister spelar en viktig roll vid en rad kardiovaskulära tillstånd och cirkulerande halter av IL-1 är associerat med förekomst av traditionella kardiovaskulära riskfaktorer som diabetes mellitus (DM), hypertension, rökning och dyslipidemi (6,8). Effekten av anakinra på glukoskontroll hos patienter med DM typ 2 har studerats i en kontrollerad dubbelblindad randomiserad klinisk prövning där man fann att anakinra signifikant förbättrade patienternas sockervärden och beta-cellernas sekretoriska förmåga, samt sänkte halterna av IL-6 och CRP, markörer för systemisk inflammation (9).

I en liten randomiserad dubbelblind, placebo-kontrollerad studie på tio patienter med ST-höjningsinfarkt har man påvisat att anakinra-administrering i dosen 100 mg/dag i 14 dagar hade gynnsam effekt på remodelleringen efter hjärtinfarkt i jämförelse med placebo 10-14 veckor efter infarkten (10). Samma forskargrupp följde dock upp dessa fynd med data baserat på en större kohort (n=30) och den tidigare påvisade positiva effekten på vänsterkammarfunktionen kunde inte upprepas (11). När författarna poolade data från dessa två studier visades sammantaget en viss minskad risk för utveckling av hjärtsvikt som följd av hjärtinfarkten i gruppen som fick behandling med anakinra jämfört med placebo efter ca 28 månader. Man kunde dock inte se någon effekt på det kombinerade utfallsmåttet som inkluderade död, reinfarkt, instabil angina eller stroke (12). Ytterligare kliniska data på

anakinra vid icke-ST-höjningsinfarkt kommer från en randomiserad, dubbelblindad, multicenter fas-II studie som jämfört 14 dagars behandling med anakinra med placebo (13). Denna studie visade att behandling med anakinra signifikant sänkte CRP och IL-6 nivåerna i blod upp till 14 dagar efter behandling inletts. Hur detta översätts till risk för faktiska kardiovaskulära händelser är okänt.

Det finns även kliniska data från patienter med redan manifest diagnostiserad hjärtsvikt med bevarad ejektionsfraktion och förhöjt CRP (14). Totalt 12 patienter inkluderades till den randomiserade, dubbel-blinda och placebokontrollerade studien, i vilken patienterna erhöll 14 dagars behandling med anakinra (100 mg dagligen) och 14 dagar med placebo. Jämfört med placebo resulterade behandlingen med anakinra i minskade CRP nivåer och förbättrat resultat avseende aerob ansträngningskapacitet. Patienter med manifest hjärtsvikt studerades i en dubbel-blind, randomiserad studie där 60 patienter med ejektionsfraktion <50% randomiserades till behandling med anakinra i 14 dagar, 12 veckor eller placebo. Ingen skillnad i aerob ansträngningskapacitet noterades efter 14 dagar med anakinra jämfört med placebo, men väl efter 12 veckor med aktiv behandling (15).

Betydelsen av IL-1 för uppkomsten av hjärtsvikt har uppmärksamats då IL-1 verkar gynna progressionen av hjärtsvikt, något som tillskrivs IL-1s negativa inotropa effekt och negativa påverkan på remodelering (7). I en sammanslagen -analys av 3 olika placebokontrollerade studier som randomiserade totalt 84 patienter till anakinra-grupp (Behandlas med anakinra 100 mg/dag i 14 dagar efter STEMI) och 55 patienter till placebo grupp, påvisades att anakinra minskade signifikant incidensen av nydebuterad hjärtsvikt eller dödsfall och incidensen av hjärtsviktsorsakade sjukhusinläggningar eller dödsfall i 1 år efter STEMI. (20) Det finns också evidens om att anakinra kan förbättra patientrapporterad dyspné (med DASI index som används för funktionell status av patienter vid vardagliga aktiviteter) hos patienter med nyligen dekompenenserad hjärtsvikt. (21)

I en viktig studie undersöktes effekten av canakinumab till patienter med genomgången hjärtinfarkt och CRP nivåer > 2 mg/L. Resultaten visar signifikant lägre incidens av icke-dödlig hjärtinfarkt, icke-dödlig stroke och hjärtkärlöd hos patienter som behandlades med 150 mg canakinumab än hos de som erhöll placebo, 3.86 vs 4.50 händelser per 100 personår, en effekt författarna tillskriver preparatets inflammationsdämpande effekt. (16)

Anakinra har visats förbättra prognosen efter akut stroke. I en randomiserad dubbel-blind placebo kontrollerad fas-II-studie inkluderande patienter som insjuknat i akut stroke, kunde man visa att de patienter med kortikal infarkt som fick anakinra inom 6 timmar efter det akuta insjuknandet hade bättre kliniskt utfall efter 3 månader jämfört med placebo (17). Vidare i samma studie såg man att patienter som fick anakinra hade lägre nivåer av vita blodkroppar (neutrofila, och total LPK), CRP och IL-6 jämfört med placebogruppen, markörer som när de är förhöjda är kända prediktorer för dåligt utfall vid stroke.

Anakinra har använts vid MIS-A och MIS-C framgångsrikt under Covid-19 pandemin. Det finns också evidens om att behandling med Anakinra kan förhindra progress till svår andningssvikt hos hypoxemiska patienter med Covid-19 pneumoni och suPAR nivå $\geq$ 6 ng/ml. (18, 19).

## Sammanfattning

- Det finns inga studier som studerat anakinras effekt på kardiovaskulära riskfaktorer vid inflammatorisk reumatisk sjukdom.
- Det finns visst stöd för att anakinra kan förbättra endotelfunktion och

vänsterkammarmfunktion hos patienter med RA.

- Det saknas studier som studerat anakinras effekt på sammantagen kardiovaskulär risk vid inflammatorisk reumatisk sjukdom.

## Referenser

1. Website- [www.fass.se](http://www.fass.se). Citerad 2022
2. Ikonomidis I, Lekakis JP, Nikolaou M, Paraskevaidis I, Andreadou I, Kaplanoglou T, et al. Inhibition of interleukin-1 by anakinra improves vascular and left ventricular function in patients with rheumatoid arthritis. *Circulation*. 2008 May 20;117(20):2662-9.
3. Ikonomidis I, Tzortzis S, Lekakis J, Paraskevaidis I, Andreadou I, Nikolaou M, et al. Lowering interleukin-1 activity with anakinra improves myocardial deformation in rheumatoid arthritis. *Heart*. 2009 Sep;95(18):1502-7.
4. Ikonomidis I, Tzortzis S, Andreadou I, Paraskevaidis I, Katseli C, Katsimbri P, et al. Increased benefit of interleukin-1 inhibition on vascular function, myocardial deformation, and twisting in patients with coronary artery disease and coexisting rheumatoid arthritis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2014 Jul;7(4):619-28.
5. Ozen G, Pedro S, Michaud K. The Risk of Cardiovascular Events Associated With Disease-modifying Antirheumatic Drugs in Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol*. 2021 May;48(5):648-655.
6. Fearon WF, Fearon DT. Inflammation and cardiovascular disease: role of the interleukin-1 receptor antagonist. *Circulation*. 2008 May 20;117(20):2577-9.
7. Mann DL. Inflammatory mediators and the failing heart: past, present, and the foreseeable future. *Circ Res*. 2002 Nov 29;91(11):988-98.
8. Bujak M, Frangogiannis NG. The role of IL-1 in the pathogenesis of heart disease. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2009 May-Jun;57(3):165-76.
9. Larsen CM, Faulenbach M, Vaag A, Vølund A, Ehres JA, Seifert B, Mandrup-Poulsen T, Donath MY. Interleukin-1-receptor antagonist in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2007 Apr 12;356(15):1517-26.
10. Abbate A, Kontos MC, Grizzard JD, Biondi-Zoccai GG, Van Tassell BW, Robati R, Roach LM, Arena RA, Roberts CS, Varma A, Gelwix CC, Salloum FN, Hastillo A, Dinarello CA, Vetrovec GW; VCU-ART Investigators. Interleukin-1 blockade with anakinra to prevent adverse cardiac remodeling after acute myocardial infarction (Virginia Commonwealth University Anakinra Remodeling Trial [VCU-ART] Pilot study). *Am J Cardiol*. 2010 May 15;105(10):1371-1377.e1.
11. Abbate A, Van Tassell BW, Biondi-Zoccai G, Kontos MC, Grizzard JD, Spillman DW, Oddi C, Roberts CS, Melchior RD, Mueller GH, Abouzaki NA, Rengel LR, Varma A, Gambill ML, Falcao RA, Voelkel NF, Dinarello CA, Vetrovec GW. Effects of interleukin-1 blockade with anakinra on adverse cardiac remodeling and heart failure after acute myocardial infarction [from the Virginia Commonwealth University-Anakinra Remodeling Trial (2) (VCU-ART2) pilot study]. *Am J Cardiol*. 2013 May 15;111(10):1394-400.
12. Abbate A, Kontos MC, Abouzaki NA, Melchior RD, Thomas C, Van Tassell BW, Oddi C, Carbone S, Trankle CR, Roberts CS, Mueller GH, Gambill ML, Christopher S, Markley R, Vetrovec GW, Dinarello CA, Biondi-Zoccai G. Comparative safety of interleukin-1 blockade with anakinra in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction (from the VCU-ART and VCU-ART2 pilot studies). *Am J Cardiol*. 2015 Feb 1;115(3):288-92.
13. Morton AC, Rothman AM, Greenwood JP, Gunn J, Chase A, Clarke B, Hall AS, Fox K, Foley C, Banya W, Wang D, Flather MD, Crossman DC. The effect of interleukin-

- 1 receptor antagonist therapy on markers of inflammation in non-ST elevation acute coronary syndromes: the MRC-ILA Heart Study. *Eur Heart J*. 2015 Feb 7;36(6):377-84.
14. Van Tassell BW, Arena R, Biondi-Zoccai G, Canada JM, Oddi C, Abouzaki NA, Jahangiri A, Falcao RA, Kontos MC, Shah KB, Voelkel NF, Dinarello CA, Abbate A. Effects of interleukin-1 blockade with anakinra on aerobic exercise capacity in patients with heart failure and preserved ejection fraction (from the D-HART pilot study). *Am J Cardiol*. 2014 Jan 15;113(2):321-327.
  15. Van Tassell BW, Canada J, Carbone S, Trankle C, Buckley L, Oddi Erdle C, Abouzaki NA, Dixon D, Kadariya D, Christopher S, Schatz A, Regan J, Viscusi M, Del Buono M, Melchior R, Mankad P, Lu J, Sculthorpe R, Biondi-Zoccai G, Lesnefsky E, Arena R, Abbate A. Interleukin-1 Blockade in Recently Decompensated Systolic Heart Failure: Results From REDHART (Recently Decompensated Heart Failure Anakinra Response Trial). *Circ Heart Fail*. 2017 Nov;10(11):e004373.
  16. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C, Fonseca F, Nicolau J, Koenig W, Anker SD, Kastelein JJP, Cornel JH, Pais P, Pella D, Genest J, Cifkova R, Lorenzatti A, Forster T, Kobalava Z, Vida-Simiti L, Flather M, Shimokawa H, Ogawa H, Dellborg M, Rossi PRF, Troquay RPT, Libby P, Glynn RJ; CANTOS Trial Group. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med*. 2017 Sep 21;377(12):1119-1131.
  17. Emsley HC, Smith CJ, Georgiou RF, Vail A, Hopkins SJ, Rothwell NJ, Tyrrell PJ; Acute Stroke Investigators. A randomised phase II study of interleukin-1 receptor antagonist in acute stroke patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005 Oct;76(10):1366-72.
  18. Pontali E, Volpi S, Signori A, Antonucci G, Castellaneta M, Buzzi D, Montale A, Bustaffa M, Angelelli A, Caorsi R, Giambruno E, Bobbio N, Feasi M, Gueli I, Tricerri F, Calautti F, Castagnola E, Moscatelli A, Rollandi GA, Ravelli A, Cassola G, Sormani MP, Gattorno M. Efficacy of early anti-inflammatory treatment with high doses of intravenous anakinra with or without glucocorticoids in patients with severe COVID-19 pneumonia. *J Allergy Clin Immunol*. 2021 Apr;147(4):1217-1225.
  19. Kyriazopoulou E, Poulakou G, Milionis H, Metallidis S, Adamis G, Tsiakos K, Fragkou A, Rapti A, Damoulari C, Fantoni M, Kalomenidis I, Chrysos G, Angheben A, Kainis I, Alexiou Z, Castelli F, Serino FS, Tsilika M, Bakakos P, Nicastri E, Tzavara V, Kostis E, Dagna L, Koufargyris P, Dimakou K, Savvanis S, Tzatzagou G, Chini M, Cavalli G, Bassetti M, Katrini K, Kotsis V, Tsoukalas G, Selmi C, Bliziotis I, Samarkos M, Doumas M, Ktena S, Masgala A, Papanikolaou I, Kosmidou M, Myrodi DM, Argyraki A, Cardellino CS, Koliakou K, Katsigianni EI, Rapti V, Giannitsioti E, Cingolani A, Micha S, Akinosoglou K, Liatsis-Douvitsas O, Symbardi S, Gatselis N, Mouktaroudi M, Ippolito G, Florou E, Kotsaki A, Netea MG, Eugen-Olsen J, Kyprianou M, Panagopoulos P, Dalekos GN, Giamarellos-Bourboulis EJ. Early treatment of COVID-19 with anakinra guided by soluble urokinase plasminogen receptor plasma levels: a double-blind, randomized controlled phase 3 trial. *Nat Med*. 2021 Oct;27(10):1752-1760.
  20. Abbate A, Wohlford GF, Del Buono MG, Chiabrando JG, Markley R, Turlington J, Kadariya D, Trankle CR, Biondi-Zoccai G, Lipinski MJ, Van Tassell BW. Interleukin-1 blockade with anakinra and heart failure following ST-segment elevation myocardial infarction: results from a pooled analysis of the VCUART clinical trials. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2022 Aug 11;8(5):503-510.
  21. Mihalick V, Wohlford G, Talasaz AH, Ho AJ, Kim F, Canada JM, Carbone S, Kadariya D, Billingsley H, Trankle C, Del Buono MG, Moroni F, Arena R, Abbate A,

- Van Tassell B. Patient Perceptions of Exertion and Dyspnea With Interleukin-1 Blockade in Patients With Recently Decompensated Systolic Heart Failure. *Am J Cardiol.* 2022 Jul 1;174:61-67
22. Almeida-Santiago C, Quevedo-Abeledo JC, Hernández-Hernández V, de Vera-González A, Gonzalez-Delgado A, González-Gay MÁ, Ferraz-Amaro I. Interleukin 1 receptor antagonist relation to cardiovascular disease risk in patients with rheumatoid arthritis. *Sci Rep.* 2022 Aug 11;12(1):13698.

## Läkemedelsbehandling och kardiovaskulär risk -

### IL-6-hämning

Helena Tydén 2024-10-07

#### Bakgrund

Det finns numera två registrerade IL-6-hämmare att tillgå. Tocilizumab (RoActemra® och biosimilar Tyenne® är registrerat för behandling av RA, systemisk JIA (sJIA), polyartikulär JIA (pJIA), kimerisk antigenreceptor (CAR) T-cells-inducerat cytokinfrisättningssyndrom (cytokine release syndrome, CRS) samt för behandling av jättecellsartrit (Giant Cell Arteritis, GCA). Tocilizumab registrerades i Europa år 2009 och var sedan tidigare registrerat i Japan. Tocilizumab har också påvisad effekt vid Castlemans sjukdom, vilket utgör en godkänd indikation för preparatet i Japan. Sarilumab (Kevzara®) godkändes 2017 och har RA som indikation.

IL-6 är en pro-inflammatorisk cytokin som produceras av flera olika celltyper inklusive T- och B-celler, monocyter och fibroblaster. IL-6 har betydelse för olika processer såsom T-cellsaktivering, induktion av immunoglobulin-sekretion, induktion av syntes av hepatiska akutfasproteiner och stimulering av hematopoes.

Vad gäller försiktighet med preparaten anges t.ex. i FASS att patienter med RA har ökad risk för kardiovaskulära sjukdomar och att riskfaktorer (t.ex. hypertoni, hyperlipidemi) bör hanteras enligt gällande riktlinjer (1).

#### Kardiovaskulära riskfaktorer vid inflammatorisk reumatisk sjukdom

I RCTs studier av tocilizumab och sarilumab vid RA har förhöjningar av lipidparametrar såsom totalt kolesterol, triglycerider, LDL-kolesterol och/eller HDL-kolesterol rapporterats som vanligt förekommande (2-8). Vid uppföljning upp till 6 månader i dessa studier rapporterades att ungefär 1/4 av patienterna som behandlades med tocilizumab fick kvarstående förhöjningar av totalt kolesterol  $\geq 6,2$  mmol/l och 15 % fick kvarstående förhöjning av LDL till  $\geq 4,1$  mmol/l. Detta mönster, och incidensen av förhöjningar av lipidparametrar, kvarstod oförändrade i långtidsuppföljningar i jämförelse med data från de 6 månader långa kontrollerade kliniska studierna. Förhöjningar av lipidparametrar svarade på behandling med lipidsänkande läkemedel. Hos majoriteten av patienterna sågs ingen ökning i aterogent index. I FASS rekommenderas för preparaten att lipidparametrar kontrolleras efter fyra till åtta veckors behandling och att patienter bör omhändertas enligt lokala riktlinjer för behandling av hyperlipidemi (1). I en post-hoc analys av en RCT som jämförde tocilizumab med adalimumab erhöles olika effekter på lipider och lipoprotein av preparaten. LDL och HLD ökade mer av tocilizumab jämfört med adalimumab medan HDL-SAA och sPLA<sub>2</sub> IIA och Lp(a) minskade mer av tocilizumab jämfört med adalimumab (9). Vilken betydelse effekten av tocilizumab har på lipider vad det gäller kardiovaskulära utfall över tid vid RA är ännu ofullständigt klarlagt (10). Kliniska studier med tocilizumab och sarilumab vid RA har påvisat snabb nedgång av inflammatoriska markörer såsom CRP (2-8). Vad nedgången av inflammatoriska parametrar som behandling med dessa IL-6-hämmare resulterar i har för betydelse för kardiovaskulär sjukdom över tid vid RA behöver också studeras mer.

#### Sammanfatta kardiovaskulär risk vid inflammatorisk reumatisk sjukdom

I studier som legat till grund för registreringen av preparatet vid RA finns inte angivet någon signifikant ökad risk för hjärt- kärlsjukdom (2-8). Dessa RCTs är relativt kortvariga, och studiepopulationerna är selekterade. I en sammanställning av data från flera fas III studier och förlängningsstudier och en farmakologisk studie konkluderades att säkerhetsprofilen vid längre tids exponering för tocilizumab (medel behandlingstid 2.4 år) var konsistent med profilen i fas III studier (behandlingstid upp till 1 år) (11). I en rapport om säkerheten av tocilizumab fann man liknande förekomst av kardiovaskulära utfall efter godkännandet av preparatet som observerats i de kliniska prövningarna (12). I en stor retrospektiv kohortstudie där utfall av kranskärlssjukdom jämfördes mellan olika biologiska preparat fann man inte hållpunkter för att behandling med tocilizumab skulle vara associerad med en högre risk. Emellertid var inte kliniska data såsom sjukdomsaktivitet och svårighetsgrad i sjukdomen inkluderade i analyserna (13). I en post-hoc analys studerades riskfaktorer för MACE, definierat som hjärtinfarkt, stroke eller död orsakat av kardiovaskulär sjukdom, hos patienter med RA som behandlades med tocilizumab, medeluppföljningstid på 3.7 år. I multivariat analys fann man att högre ålder, känd hjärtsjukdom, högre DAS28 och aterogent index vid var oberoende riskfaktorer för framtida MACE medan förändringar av lipidparametrar under första halvåret inte var associerade med MACE (14). I en nyligen publicerad artikel som bygger på information från två databaser, Medicare och MarketScan, studerades risken för MACE i en kohort bestående av drygt 88000 patienter med RA som initierat bDMARDs efter 1 jan 2010. Risken för MACE var inte högre vid behandling med tocilizumab jämfört med behandling med olika TNF-hämmare, däribland etanercept, och med abatacept och rituximab (15). I en annan multi-databas kohortstudie jämfördes drygt 6000 RA patienter som startade behandling med tocilizumab med ca 145000 RA patienter som startade med abatacept. Risken för ett sammansatt utfallsmått bestående av hjärtinfarkt och stroke var jämförbar mellan de båda behandlingsgrupperna (16). I en systematisk litteraturoversikt utgående ifrån observationsstudier, RCTs och förlängningsstudier av RCTs jämfördes insjuknandet i MACE mellan olika preparat. Man fann inte att risken för MACE skiljde sig mellan behandling med bDMARDs (inluderande tocilizumab) och csDMARDs eller mellan olika bDMARDs (inluderande tocilizumab) (17).

GiACTA var en randomiserad, placebo-kontrollerad fas III studie av patienter med nydiagnostiserad temporalisarterit (TA) eller återfall i TA. Under en period på 52 veckor behandlades patienterna med tocilizumab, antingen varje eller varannan vecka tillsammans med kortison under nedtrappning, alternativt placebo och kortison under nedtrappning. Andelen patienter med biverkningar var lika mellan grupperna. Andelen patienter med allvarliga biverkningar var högre i placebogrupperna, vilket skulle kunna bero på en högre kumulativ kortisondos i placebogrupperna (18). Det fanns ingen tydlig skillnad i kardiovaskulär risk.

Risken att drabbas av MACE hos patienter med RA behandlade med tocilizumab jämfört med etanercept undersöktes i en randomiserad open-label studie. Studien hade power för att utesluta en riskökning motsvarande hazard ratio 1.8 eller högre för MACE i tocilizumab gruppen jämfört med etanercept gruppen. Estimerad hazard ratio för MACE var 1.05 (95% konfidensintervall 0.77-1.43). Det exakta riskförhållandet mellan tocilizumab och etanercept för MACE är således osäkert, men en kraftigt ökad risk vid tocilizumabbehandling kunde uteslutas (19). Ytterligare studier har genomförts, där man jämfört risken för MACE hos RA patienter behandlade med tocilizumab jämfört med rituximab, abatacept och TNF-hämmare, där riskökning inte kunde fastställas vid tocilizumab-behandling (20, 21, 22, 23).

I en RCT fas III undersöktes långtidseffekt och säkerhet vid tocilizumabbehandling av patienter med systemisk skleros med diffus hudutbredning och lab-mässig inflammatorisk aktivitet, som även inkluderade patienter med interstitiell lungsjukdom (ILD). Biverkningsprofilen för tocilizumab överensstämde med tidigare rapporterade biverkningar, således inget nyttillkommet i riskprofilen (24).

Flera nyligen genomförda studier av tocilizumab-behandling vid inflammatorisk reumatologisk sjukdom (IRS) har genomförts och inte heller där finner man några nyttillkomna biverkningar, ny typ av påverkan på kardiovaskulära riskfaktorer eller hjärtsvikt (25-27). I en 48 veckors öppen multicenterstudie undersöktes effekt av behandling med rituximab versus tocilizumab hos RA patienter som inte svarat adekvat på behandling med TNF-hämmare. Inget nyttillkommet framkom i den kardiovaskulära riskprofilen vid tocilizumabbehandling (25).

I en retrospektiv multicenterstudie undersöktes effekt och säkerhet vid behandling med TNF-hämmarbehandling jämfört med tocilizumab hos patienter med Takayasu arterit, median uppföljningstid 36 månader. Beskriven biverkningsprofil var ej relaterad till hjärtkärlsjukdom eller dyslipidemi (26).

I en dubbelblind multicenterstudie fas II behandlades patienter med nydebuterad PMR med subkutan tocilizumab eller placebo under snabb kortisonnedtrappning. Inga biverkningar avseende kardiovaskulär sjukdom eller dyslipidemi (27).

I en studie undersöktes långtids säkerhet för sarilumabbehandling vid RA där data poolades från patienter behandlade med sarilumab i kombination med csDMARDs eller sarilumab i monoterapi. Exponeringstiden för sarilumab var i medeltal 2,8 respektive 1,7 år, och maximalt 7,3 respektive 3,5 år. Incidens per 100 patient-år i kombinations- och monoterapigruppen för MACE var 0,5 respektive 0,2, vilket inte är högre än den incidens som rapporterats i RA populationen generellt (1,2 per 100 patient-år) (28). Förhöjning av plasmalipider rapporterades som biverkan i både gruppen med kombinationsterapi och den med monoterapi. Förhöjda nivåer av totalkolesterol, plasma- LDL och HDL rapporterades. Medel HDL/LDL kvoten förblev stabil under uppföljningstiden. De förhöjda lipidnivåerna var inte associerade med ökad förekomst av MACE (29). Resultaten överensstämmer med tidigare genomförda fas III studier och är i överensstämmelse med vad som förväntas vid behandling med IL-6 blockad (9, 7, 30).

I en retrospektiv studie av 427 RA patienter, jämfördes säkerheten vid behandling med JAK hämmare (n=154) och IL-6 hämmare (n=273). Observationsperioden var drygt 605 patientår och medianuppföljningstiden 2,28 år. Efter propensity score matchning, fann man ingen skillnad i incidence rate av MACE mellan grupperna (31).

I en retrospektiv observationsstudie, jämfördes risk för kardiovaskulära händelser hos över 8600 nydiagnostiserade RA patienter i Kina, Taiwan och Korea, som sattes in på behandling med IL-6 hämmare, JAK hämmare eller TNF-hämmare. Patienterna följdes till första kardiovaskulära eller tromboemboliska händelse, död, byte av b/tsDMARD, avslutad behandling eller studieavslut. Median uppföljningstid var 1,45 respektive 1,72 år. Behandling med TNF-hämmare användes som referens. Man såg ingen skillnad i risk för kardiovaskulära händelser hos RA patienter vid behandling med IL-6 hämmare eller JAK hämmare, jämfört med de som behandlades med TNF-hämmare (32).

## Hjärtsvikt vid inflammatorisk reumatisk sjukdom

Aktuella studier saknas avseende ökad risk för hjärtsvikt vid behandling med tocilizumab eller sarilumab vid inflammatorisk reumatisk sjukdom. Sjukhuskrävande hjärtsvikt var explorativt utfall i studien där kardiovaskulär säkerhet jämfördes vid behandling av RA med tocilizumab jämfört med etanercept (ovan). Pga låg frekvens av sjukhuskrävande hjärtsvikt kunde man inte uttala sig om risken för hjärtsvikt vid tocilizumab behandling jämfört med etanerceptbehandling vid RA (19). Inga övriga rapporter tyder på en sådan riskökning.

## Kardiovaskulär risk, hjärtsvikt eller riskfaktorer vid annan sjukdom och hos personer utan reumatisk sjukdom

Inflammation har stor betydelse för kranskärslssjukdom och andra manifestationer av arterioskleros. Immunologiska mekanismer interagerar med metabola riskfaktorer i initiering, underhållande och orsakande av akuta koronara händelser. Den inflammatoriska processen i de arteriosklerotiska blodkärlen kan resultera i förhöjda nivåer av pro-inflammatoriska cytokiner och akutfasreaktanter. Nivån av CRP och IL-6 är förhöjda vid instabil angina pectoris och vid hjärtinfarkt och höga nivåer predikterar sämre prognos. Ett lätt förhöjt CRP och andra markörer för inflammation, är associerat med ökad risk för kranskärslssjukdom (33). IL-6 stimulerar hepatocyterna att producera akutfasproteiner inkluderande CRP. I en studie mättes IL-6 nivån i serum vid flera tillfällen över tid och man fann då att förhöjd IL-6 nivå var en riskfaktor, i samma storleksordning som andra etablerade riskfaktorer, för kranskärslssjukdom (34). Genetiska data talar också för att IL-6R signalering tycks ha en kausal roll i utvecklingen av kranskärslssjukdom (35). I en nyligen publicerad RCT av patienter som haft icke-ST-höjningsinfarkt resulterade en engångsinfusion av tocilizumab, inför koronarangiografi, i en signifikant minskning av högsensitivt CRP och troponin T, mätt som arean under kurvan (AUC), jämfört med placebo. Studien var inte tillräckligt stor för att kunna jämföra kliniska utfall (36). I en meta-analys utvärderades associationen mellan anti-inflammatorisk behandling och kardiovaskulär (CVD) sjukdomsrisk hos individer med tidigare CVD sjukdom, eller hög CVD sjukdomsrisk. Behandling med csDMARDs, TNF-hämmare, IL-1 hämmare och IL-6 hämmare utvärderades. Jämfört med placebo var anti-inflammatorisk behandling associerad med lägre incidens av hjärtinfarkt, framförallt drivet av behandling med IL-6 blockad. Man drar slutsatsen att anti-inflammatorisk behandling, framförallt behandling med IL-6 hämmare, skulle kunna minska risken för hjärtinfarkt hos patienter med tidigare hjärtsjukdom eller hög kardiovaskulär risk (37)

## Sammanfattning

- Behandling med tocilizumab eller sarilumab vid RA ökar serumnivåer av lipider.
- Behandling med tocilizumab eller sarilumab minskar systemisk inflammation.
- Behandling med tocilizumab eller sarilumab vid RA har inte varit associerat med signifikant fler kardiovaskulära händelser jämfört med kontroller i randomiserade kontrollerade prövningar vid RA.
- Studier talar för liknande risk för kardiovaskulära events vid behandling med tocilizumab som vid behandling med andra bDMARDs vid RA.
- Tocilizumabs eller sarilumabs påverkan på risk för kardiovaskulär sjukdom vid långtidsbehandling är inte klarlagd.

## Referenser:

1. . www.FASS.se. 2022.

2. Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, Ramos-Remus C, Rovensky J, Alecock E, et al. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet*. 2008;371(9617):987-97.
3. Emery P, Keystone E, Tony HP, Cantagrel A, van Vollenhoven R, Sanchez A, et al. IL-6 Receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-TNF biologics: results from a 24-week multicentre Randomised Placebo Controlled Trial. *Ann Rheum Dis*. 2008.
4. Genovese MC, McKay JD, Nasonov EL, Mysler EF, da Silva NA, Alecock E, et al. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug therapy study. *Arthritis Rheum*. 2008;58(10):2968-80.
5. Jones G, Sebba A, Gu J, Lowenstein MB, Calvo A, Gomez-Reino JJ, et al. Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: the AMBITION study. *Ann Rheum Dis*. 69(1):88-96.
6. Nishimoto N, Hashimoto J, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, et al. Study of active controlled monotherapy used for rheumatoid arthritis, an IL-6 inhibitor (SAMURAI): evidence of clinical and radiographic benefit from an x ray reader-blinded randomised controlled trial of tocilizumab. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(9):1162-7.
7. Fleischmann R, van Adelsberg J, Lin Y, Castelar-Pinheiro GD, Brzezicki J, Hrycaj P, et al. Sarilumab and Nonbiologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in Patients With Active Rheumatoid Arthritis and Inadequate Response or Intolerance to Tumor Necrosis Factor Inhibitors. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(2):277-90.
8. Genovese MC, Fleischmann R, Kivitz AJ, Rell-Bakalarska M, Martincova R, Fiore S, et al. Sarilumab Plus Methotrexate in Patients With Active Rheumatoid Arthritis and Inadequate Response to Methotrexate: Results of a Phase III Study. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(6):1424-37.
9. Gabay C, McInnes IB, Kavanaugh A, Tuckwell K, Klearman M, Pulley J, et al. Comparison of lipid and lipid-associated cardiovascular risk marker changes after treatment with tocilizumab or adalimumab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2015.
10. Naerr GW, Rein P, Saely CH, Drexel H. Effects of synthetic and biological disease modifying antirheumatic drugs on lipid and lipoprotein parameters in patients with rheumatoid arthritis. *Vascular pharmacology*. 2016;81:22-30.
11. Schiff MH, Kremer JM, Jahreis A, Vernon E, Isaacs JD, van Vollenhoven RF. Integrated safety in tocilizumab clinical trials. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(5):R141.
12. Curtis JR, Perez-Gutthann S, Suissa S, Napalkov P, Singh N, Thompson L, et al. Tocilizumab in rheumatoid arthritis: a case study of safety evaluations of a large postmarketing data set from multiple data sources. *Semin Arthritis Rheum*. 2015;44(4):381-8.
13. Zhang J, Xie F, Yun H, Chen L, Muntner P, Levitan EB, et al. Comparative effects of biologics on cardiovascular risk among older patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2016.
14. Rao VU, Pavlov A, Klearman M, Musselman D, Giles JT, Bathon JM, et al. An evaluation of risk factors for major adverse cardiovascular events during tocilizumab therapy. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(2):372-80.
15. Xie F, Yun H, Levitan EB, Muntner P, Curtis JR. Tocilizumab and the risk for cardiovascular disease: a direct comparison among biologic disease-modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018.

16. Kim SC, Solomon DH, Rogers JR, Gale S, Klearman M, Sarsour K, et al. No difference in cardiovascular risk of tocilizumab versus abatacept for rheumatoid arthritis: A multi-database cohort study. *Semin Arthritis Rheum.* 2018.
17. Sepriano A, Kerschbaumer A, Smolen JS, van der Heijde D, Dougados M, van Vollenhoven R, et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2019 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(6):760-70.
18. Stone JH, Tuckwell K, Dimonaco S, Klearman M, Aringer M, Blockmans D, et al. Trial of Tocilizumab in Giant-Cell Arteritis. *N Engl J Med.* 2017;377(4):317-28.
19. Giles JT, Sattar N, Gabriel S, Ridker PM, Gay S, Warne C, et al. Cardiovascular Safety of Tocilizumab Versus Etanercept in Rheumatoid Arthritis: A Randomized Controlled Trial. *Arthritis Rheumatol.* 2020;72(1):31-40.
20. Castagne B, Viprey M, Martin J, Schott AM, Cucherat M, Soubrier M. Cardiovascular safety of tocilizumab: A systematic review and network meta-analysis. *PLoS One.* 2019;14(8):e0220178.
21. Kim SC, Solomon DH, Rogers JR, Gale S, Klearman M, Sarsour K, et al. Cardiovascular Safety of Tocilizumab Versus Tumor Necrosis Factor Inhibitors in Patients With Rheumatoid Arthritis: A Multi-Database Cohort Study. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(6):1154-64.
22. Lukas C, Redondin M, Pane I, Soubrier M, Houvenagel E, Sibia J, et al. Cardiovascular events and change in cholesterol levels in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab: data from the REGATE Registry. *Clin Exp Rheumatol.* 2021;39(3):501-7.
23. Generali E, Carrara G, Selmi C, Verstappen SMM, Zambon A, Bortoluzzi A, et al. Comparison of the risks of hospitalisation for cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab and etanercept. *Clin Exp Rheumatol.* 2018;36(2):310-3
24. Khanna D, Lin CJF, Furst DE, Wagner B, Zucchetto M, Raghu G, et al. Long-Term Safety and Efficacy of Tocilizumab in Early Systemic Sclerosis-Interstitial Lung Disease: Open-Label Extension of a Phase 3 Randomized Controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2022;205(6):674-84.
25. Humby F, Durez P, Buch MH, Lewis MJ, Rizvi H, Rivellese F, et al. Rituximab versus tocilizumab in anti-TNF inadequate responder patients with rheumatoid arthritis (R4RA): 16-week outcomes of a stratified, biopsy-driven, multicentre, open-label, phase 4 randomised controlled trial. *Lancet.* 2021;397(10271):305-17.
26. Mekinian A, Comarmond C, Resche-Rigon M, Mirault T, Kahn JE, Lambert M, et al. Efficacy of Biological-Targeted Treatments in Takayasu Arteritis: Multicenter, Retrospective Study of 49 Patients. *Circulation.* 2015;132(18):1693-700.
27. Bonelli M, Radner H, Kerschbaumer A, Mrak D, Durechova M, Stieger J, et al. Tocilizumab in patients with new onset polymyalgia rheumatica (PMR-SPARE): a phase 2/3 randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2022;81(6):838-44.
28. Ogdie A, Yu Y, Haynes K, Love TJ, Maliha S, Jiang Y, et al. Risk of major cardiovascular events in patients with psoriatic arthritis, psoriasis and rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(2):326-32.
29. Fleischmann R, Genovese MC, Lin Y, St John G, van der Heijde D, Wang S, et al. Long-term safety of sarilumab in rheumatoid arthritis: an integrated analysis with up to 7 years' follow-up. *Rheumatology (Oxford).* 2020;59(2):292-302.
30. Burmester GR, Lin Y, Patel R, van Adelsberg J, Mangan EK, Graham NM, et al. Efficacy and safety of sarilumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for the

- treatment of patients with active rheumatoid arthritis (MONARCH): a randomised, double-blind, parallel-group phase III trial. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(5):840-7.
31. Yoshida S, Miyata M, Suzuki E, Kanno T, Sumichika Y, Saito K, et al. Safety of JAK and IL-6 inhibitors in patients with rheumatoid arthritis: a multicenter cohort study. *Front Immunol.* 2023;14:1267749
  32. Tong X, Shen CY, Jeon HL, Li Y, Shin JY, Chan SC, et al. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis patients treated with targeted synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: A multi-centre cohort study. *J Intern Med.* 2023;294(3):314-25
  33. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2005;352(16):1685-95.
  34. Danesh J, Kaptoge S, Mann AG, Sarwar N, Wood A, Angleman SB, et al. Long-term interleukin-6 levels and subsequent risk of coronary heart disease: two new prospective studies and a systematic review. *PLoS Med.* 2008;5(4):e78.
  35. Hingorani AD, Casas JP. The interleukin-6 receptor as a target for prevention of coronary heart disease: a mendelian randomisation analysis. *Lancet.* 2012;379(9822):1214-24.
  36. Kleveland O, Kunszt G, Bratlie M, Ueland T, Broch K, Holte E, et al. Effect of a single dose of the interleukin-6 receptor antagonist tocilizumab on inflammation and troponin T release in patients with non-ST-elevation myocardial infarction: a double-blind, randomized, placebo-controlled phase 2 trial. *Eur Heart J.* 2016.
  37. Li Z, Lin C, Cai X, Hu S, Lv F, Yang W, Zhu X, Ji L. Anti-inflammatory therapies were associated with reduced risk of myocardial infarction in patients with established cardiovascular disease or high cardiovascular risks: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Atherosclerosis.* 2023 Aug;379:117181.

### IL17-hämning

Carl Turesson

2024-11-03

#### Bakgrund

Det finns idag tre registrerade IL17-hämmare. Sekukinumab (Cosentyx) och ixekizumab (Taltz) är monoklonala antikroppar som binder till och neutraliserar interleukin-17A genom att hämma dess interaktion med IL-17 receptorn (1), medan bimekizumab (Bimzelx) förutom IL-17A även binder till IL-17F. Samtliga IL-17-hämmare i Sverige indikation för behandling av psoriasisartrit, ankyloserande spondylit, icke-radiografisk axial spondylartrit och psoriasis. Sekukinumab är även godkänt för behandling av entesitrelaterad artrit och juvenil psoriasisartrit.

#### Kardiovaskulära riskfaktorer vid inflammatorisk reumatisk sjukdom

En metaanalys av 19 studier med Sekukinumab vid psoriasis, psoriasisartrit och ankyloserande spondylit visade inte någon påverkan på kardiovaskulära riskfaktorer såsom fasteblodsocker, BMI, blodtryck och lipider (2). En annan metaanalys inkluderande tre fas III studier visade ingen påverkan på lipidvärden eller blodtryck efter 60 veckors behandling med ixekizumab jämfört med placebo (3).

#### Sammantagen kardiovaskulär risk vid inflammatorisk reumatisk sjukdom

Ingen ökad risk för kardiovaskulär sjukdom har observerats vid behandling med sekukinumab vid psoriasisartrit (4-7) eller ankyloserande spondylit (8, 9). En metaanalys av säkerhetsdata för ixekizumab inkluderande 21 studier med totalt 8228 patienter påvisade ingen ökad risk för kardiovaskulär sjukdom (10). En separat metaanalys av randomiserade kontrollerade studier av IL-17A hämmare för behandling av patienter med psoriasis eller psoriasisartrit som inte tidigare erhållit biologiskt DMARD (totalt 9 studier av 2096 patienter) visade inte någon ökad risk för allvarliga kardiovaskulära händelser, ingen skillnad i kardiovaskulär risk mellan sekukinumab och ixekizumab, och inget samband mellan dos av IL-17-hämmare och kardiovaskulär risk (11).

Säkerhetsdata från studier av bimekizumab är i nuläget mindre omfattande, men indikerar inte någon ökad risk för kardiovaskulära händelser vid behandling av psoriasisartrit (12, 13) eller axial spondylartrit (14).

#### Hjärtsvikt vid inflammatorisk reumatisk sjukdom

Studier avseende IL-17 hämmare och hjärtsvikt saknas.

#### Kardiovaskulär risk, hjärtsvikt, eller riskfaktorer vid annan sjukdom och hos personer utan reumatisk sjukdom

En metaanalys av 7 studier med anti-IL17A (sekukinumab och ixekizumab), vid psoriasis visade inte någon ökad risk för kardiovaskulära händelser (15).

#### Sammanfattning

- Avseende effekt på kardiovaskulära riskfaktorer förefaller IL17A-hämmare inte på kort sikt ge någon ökad risk för hypertoni eller hyperkolesterolemi.

- Publicerade studier visar att behandling med IL17-hämmare inte medför ökad risk att drabbas av kardiovaskulär sjukdom

## Referenser

1. Hawkes JE, Yan BY, Chan TC, Krueger JG. Discovery of the IL-23/IL-17 Signaling Pathway and the Treatment of Psoriasis. *J Immunol.* 2018;201(6):1605-13.
2. Merola JF, McInnes IB, Deodhar AA, Dey AK, Adamstein NH, Quebe-Fehling E, et al. Effect of Secukinumab on Traditional Cardiovascular Risk Factors and Inflammatory Biomarkers: Post Hoc Analyses of Pooled Data Across Three Indications. *Rheumatol Ther.* 2022;9(3):935-55.
3. Egeberg A, Wu JJ, Korman N, Solomon JA, Goldblum O, Zhao F, et al. Ixekizumab treatment shows a neutral impact on cardiovascular parameters in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: Results from UNCOVER-1, UNCOVER-2, and UNCOVER-3. *J Am Acad Dermatol.* 2018;79(1):104-9 e8.
4. Mease PJ, McInnes IB, Kirkham B, Kavanaugh A, Rahman P, van der Heijde D, et al. Secukinumab Inhibition of Interleukin-17A in Patients with Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med.* 2015;373(14):1329-39.
5. McInnes IB, Mease PJ, Kirkham B, Kavanaugh A, Ritchlin CT, Rahman P, et al. Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis (FUTURE 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2015;386(9999):1137-46.
6. Mease PJ, Kavanaugh A, Reimold A, Tahir H, Rech J, Hall S, et al. Secukinumab in the treatment of psoriatic arthritis: efficacy and safety results through 3 years from the year 1 extension of the randomised phase III FUTURE 1 trial. *RMD Open.* 2018;4(2):e000723.
7. Mease P, van der Heijde D, Landewe R, Mpofu S, Rahman P, Tahir H, et al. Secukinumab improves active psoriatic arthritis symptoms and inhibits radiographic progression: primary results from the randomised, double-blind, phase III FUTURE 5 study. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(6):890-7.
8. Baeten D, Sieper J, Braun J, Baraliakos X, Dougados M, Emery P, et al. Secukinumab, an Interleukin-17A Inhibitor, in Ankylosing Spondylitis. *N Engl J Med.* 2015;373(26):2534-48.
9. Baraliakos X, Kivitz AJ, Deodhar AA, Braun J, Wei JC, Delicha EM, et al. Long-term effects of interleukin-17A inhibition with secukinumab in active ankylosing spondylitis: 3-year efficacy and safety results from an extension of the Phase 3 MEASURE 1 trial. *Clin Exp Rheumatol.* 2018;36(1):50-5.
10. Genovese MC, Mysler E, Tomita T, Papp KA, Salvarani C, Schwartzman S, et al. Safety of ixekizumab in adult patients with plaque psoriasis, psoriatic arthritis and axial spondyloarthritis: data from 21 clinical trials. *Rheumatology (Oxford).* 2020.
11. Ni R, Zheng J, Varghese J, Kumar B. The Impact of Interleukin-17 Inhibitors on Major Adverse Cardiovascular Events in Psoriasis or Psoriatic Arthritis Patients Naive to Biologic Agents: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Cureus.* 2024 May 24;16(5):e60980.
12. Merola JF, Landewé R, McInnes IB, Mease PJ, Ritchlin CT, Tanaka Y, Asahina A, Behrens F, Gladman DD, Gossec L, Gottlieb AB, Thaçi D, Warren RB, Ink B, Assudani D, Bajracharya R, Shende V, Coarse J, Coates LC. Bimekizumab in patients with active psoriatic arthritis and previous inadequate response or intolerance to tumour necrosis factor- $\alpha$  inhibitors: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial (BE COMPLETE). *Lancet.* 2023 Jan 7;401(10370):38-48.

13. McInnes IB, Asahina A, Coates LC, Landewé R, Merola JF, Ritchlin CT, Tanaka Y, Gossec L, Gottlieb AB, Warren RB, Ink B, Assudani D, Bajracharya R, Shende V, Coarse J, Mease PJ. Bimekizumab in patients with psoriatic arthritis, naive to biologic treatment: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial (BE OPTIMAL). *Lancet*. 2023 Jan 7;401(10370):25-37.
14. Baraliakos X, Deodhar A, van der Heijde D, Magrey M, Maksymowych WP, Tomita T, Xu H, Massow U, Fleurinck C, Ellis AM, Vaux T, Shepherd-Smith J, Marten A, Gensler LS. Bimekizumab treatment in patients with active axial spondyloarthritis: 52-week efficacy and safety from the randomised parallel phase 3 BE MOBILE 1 and BE MOBILE 2 studies. *Ann Rheum Dis*. 2024 Jan 11;83(2):199-213.
15. Rungapiromnan W, Yiu ZZN, Warren RB, Griffiths CEM, Ashcroft DM. Impact of biologic therapies on risk of major adverse cardiovascular events in patients with psoriasis: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Dermatol*. 2017;176(4):890-901.

## IL12/23-hämning

**Anna Södergren 2024-10-10**

### Bakgrund

**Ustekinumab** (Stelara® med biosimilarer) har indikation psoriasisartrit, psoriasis, ulcerös kolit och Crohns sjukdom och är en helt human monoklonal antikropp som binder till p40-proteinenheten hos interleukin (IL)-12 och IL-23 och hämmar dessa cytokiner från att binda till IL-12R $\beta$ 1-receptorn (1).

### Kardiovaskulära riskfaktorer vid inflammatorisk reumatisk sjukdom

En 12 veckors randomiserad placebokontrollerad fas IV studie vid psoriasis (n=43) jämförande ustekinumab med placebo, visade statistiskt signifikant reduktion av inflammation i aorta vid undersökning med PET-CT. (2) Effekten var dock övergående då man efter ett års behandling inte längre kunde påvisa någon skillnad i vaskulär inflammation jämfört med baseline.

### Sammantagen kardiovaskulär risk vid inflammatorisk reumatisk sjukdom.

Den kliniska effekten av ustekinumab vid psoriasisartrit har studerats i två fas III studier, PSUMMIT 1 och PSUMMIT 2 (3) (4). Ingen ökad förekomst av kardiovaskulär sjukdom observerades vid dessa studier.

### Hjärtsvikt vid inflammatorisk reumatisk sjukdom

I en retrospektiv registerstudie vid psoriasis jämfördes risken att drabbas av hjärtsvikt mellan patienter som behandlades med TNF-hämmare (n=2020) respektive ustekinumab (n=2448) (totalt >9000 patientår) (5). Resultatet visade att patienter som behandlades med ustekinumab hade en signifikant lägre risk att drabbas av hjärtsvikt (HR 0,64, p=0,043).

### Kardiovaskulär risk, hjärtsvikt, eller riskfaktorer vid annan sjukdom och hos personer utan reumatisk sjukdom

Två IL-12/23 inhibitorer, ustekinumab och briakinumab har studerats vid psoriasis. I en fas III studie med briakinumab vid psoriasis drabbades 5 personer i gruppen som fick aktiv behandling av kardiovaskulär händelse medan ingen i placebogruppen drabbades av kardiovaskulär händelse (6). Detta resultat kan ha bidragit till att studierna av brikalinumab vid psoriasis avbröts 2011 (7). I en fas II studie med ustekinumab vid psoriasis drabbades 3 patienter som fick aktiv behandling av kardiovaskulär händelse medan ingen i gruppen som fick placebo drabbades av kardiovaskulär händelse (8).

Metaanalyser av förekomst av kardiovaskulära händelser i studier med ustekinumab och briakinumab jämfört med placebo vid psoriasis har visat olika resultat (9) (10) vilket kan bero på att författarna använde olika statistiska metoder. Metaanalyser av studier av enbart ustekinumab jämfört med placebo har dock inte visat ökad förekomst av kardiovaskulära händelser (11, 12, 13).

En uppföljande metaanalys av 4 fas II och III studier efter upp till 4 års behandling med ustekinumab (6791 patientår) vid psoriasis visade ingen ökad risk för kardiovaskulära händelser (14). Langley *et al* publicerade 2015 en uppföljningsstudie avseende säkerhet för

ustekinumab vid medel till svår psoriasis (15). Efter 5 års behandling med Ustekinumab (n=849) kunde man inte se någon trend mot ökat insjuknande i kardiovaskulär sjukdom över tid.

Psoriasis longitudinal assessment and registry (PSOLAR) inkluderar bland annat 4364 patienter (12472 patientår) som behandlats med ustekinumab. Av dessa personer angav 34 procent att de hade psoriasisartrit. Statistisk analys visade inte på ökad förekomst av kardiovaskulära händelser för patienterna som behandlats med ustekinumab (16). Samma resultat sågs i en uppföljande studie av PSOLAR från 2017 (17).

Poizeau *et al.* studerade insjuknandet i kardiovaskulära event efter initiering av behandling med ustekinumab (18). Nationella franska registerdata av 9290 patienter behandlade med ustekinumab analyserades och 98 patienter som drabbats av en kardiovaskulär händelse under behandling med ustekinumab identifierades. De flesta patienterna i studien hade psoriasis. Andelen patienter som påbörjat behandling 0-6 månader respektive 6-12 månader innan den kardiovaskulära händelsen jämfördes. Patienter med och utan två eller fler kardiovaskulära riskfaktorer jämfördes också. Resultatet visade att patienter med hög kardiovaskulär risk hade ökad risk att drabbas av ett kardiovaskulärt event under de första 6 månaderna (OR 4,17) medan risken för patienter med låg kardiovaskulär inte var förhöjd. Resultatet skulle kunna tolkas som att man ska vara försiktig med förskrivning av ustekinumab till patienter med hög kardiovaskulär risk. En annan förklaring till resultatet skulle kunna vara att patienterna har ökad risk för kardiovaskulära event under de första 6 månaderna då de under denna tid har hög sjukdomsaktivitet.

## Sammanfattning

- Avseende sammantagen effekt på kardiovaskulär risk har flera metaanalyser inte kunnat påvisa ökad kardiovaskulär risk med ustekinumab.
- En observationell studie tyder på att behandling med ustekinumab till patienter med flera riskfaktorer för kardiovaskulär sjukdom kan vara förenligt med ökad risk för kardiovaskulära event.

## Referenser

1. Johnsson HJ, McInnes IB. Interleukin-12 and interleukin-23 inhibition in psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2015;33(5 Suppl 93):S115-8.
2. Gelfand JM, Shin DB, Alavi A, Torigian DA, Werner T, Papadopoulos M, et al. A Phase IV, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Crossover Study of the Effects of Ustekinumab on Vascular Inflammation in Psoriasis (the VIP-U Trial). *J Invest Dermatol.* 2020;140(1):85-93 e2.
3. McInnes IB, Kavanaugh A, Gottlieb AB, Puig L, Rahman P, Ritchlin C, et al. Efficacy and safety of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: 1 year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT 1 trial. *Lancet.* 2013;382(9894):780-9.
4. Ritchlin C, Rahman P, Kavanaugh A, McInnes IB, Puig L, Li S, et al. Efficacy and safety of the anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, ustekinumab, in patients with active psoriatic arthritis despite conventional non-biological and biological anti-tumour necrosis factor therapy: 6-month and 1-year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised PSUMMIT 2 trial. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(6):990-9.
5. Han JH, Park HE, Kim YH, Jung JH, Lee JH, Park YM, et al. Comparison of the risk of heart failure in psoriasis patients using anti-TNF alpha inhibitors and ustekinumab. *ESC Heart Fail.* 2022;9(2):1502-4.

6. Gordon KB, Langley RG, Gottlieb AB, Papp KA, Krueger GG, Strober BE, et al. A phase III, randomized, controlled trial of the fully human IL-12/23 mAb briakinumab in moderate-to-severe psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2012;132(2):304-14.
7. Hugh J, Van Voorhees AS, Nijhawan RI, Bagel J, Lebwohl M, Blauvelt A, et al. From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation: The risk of cardiovascular disease in individuals with psoriasis and the potential impact of current therapies. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70(1):168-77.
8. Krueger GG, Langley RG, Leonardi C, Yeilding N, Guzzo C, Wang Y, et al. A human interleukin-12/23 monoclonal antibody for the treatment of psoriasis. *N Engl J Med.* 2007;356(6):580-92.
9. Ryan C, Leonardi CL, Krueger JG, Kimball AB, Strober BE, Gordon KB, et al. Association between biologic therapies for chronic plaque psoriasis and cardiovascular events: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Jama.* 2011;306(8):864-71.
10. Tzellos T, Kyrgidis A, Zouboulis CC. Re-evaluation of the risk for major adverse cardiovascular events in patients treated with anti-IL-12/23 biological agents for chronic plaque psoriasis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013;27(5):622-7.
11. Rungapiromnan W, Yiu ZZN, Warren RB, Griffiths CEM, Ashcroft DM. Impact of biologic therapies on risk of major adverse cardiovascular events in patients with psoriasis: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Dermatol.* 2017;176(4):890-901.
12. Bilal J, Berlinberg A, Bhattacharjee S, Trost J, Riaz IB, Kurtzman DJB. A systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of the interleukin (IL)-12/23 and IL-17 inhibitors ustekinumab, secukinumab, ixekizumab, brodalumab, guselkumab and tildrakizumab for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis. *J Dermatolog Treat.* 2018;29(6):569-78.
13. de Brito M, Yiu ZZN. Cardiovascular Safety of Biologics Targeting Interleukin (IL)-12 and/or IL-23: What Does the Evidence Say? *Am J Clin Dermatol.* 2021 Sep;22(5):587-601.
14. Reich K, Papp KA, Griffiths CE, Szapary PO, Yeilding N, Wasfi Y, et al. An update on the long-term safety experience of ustekinumab: results from the psoriasis clinical development program with up to four years of follow-up. *Journal of drugs in dermatology : JDD.* 2012;11(3):300-12.
15. Langley RG, Lebwohl M, Krueger GG, Szapary PO, Wasfi Y, Chan D, et al. Long-term efficacy and safety of ustekinumab, with and without dosing adjustment, in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from the PHOENIX 2 study through 5 years of follow-up. *Br J Dermatol.* 2015;172(5):1371-83.
16. Papp K, Gottlieb AB, Naldi L, Pariser D, Ho V, Goyal K, et al. Safety Surveillance for Ustekinumab and Other Psoriasis Treatments From the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). *Journal of drugs in dermatology : JDD.* 2015;14(7):706-14.
17. Bissonnette R, Kerdel F, Naldi L, Papp K, Galindo C, Langholff W, et al. Evaluation of Risk of Major Adverse Cardiovascular Events With Biologic Therapy in Patients With Psoriasis. *Journal of drugs in dermatology : JDD.* 2017;16(10):1002-13.
18. Poizeau F, Nowak E, Kerbrat S, Le Nautout B, Droitcourt C, Drici MD, et al. Association Between Early Severe Cardiovascular Events and the Initiation of Treatment With the Anti-Interleukin 12/23p40 Antibody Ustekinumab. *JAMA Dermatol.* 2020.

# IL23-hämning

*Anna Södergren 2024-10-10*

## **Bakgrund**

I Sverige finns det idag 4 godkända hämmare av interleukin 23s (IL-23), av dessa har guselkumab (Tremfya) och risankizumab (Skyrizi) indikationen psoriasisartrit samt psoriasis. Övriga har indikationen psoriasis eller ulcerös colit. Samtliga är helt humana eller humaniserade antikroppar mot subenheten p19 på IL-23 och hämmar därmed signaleringen via JAK/STATs signalväg och ger på så vis minskad inflammation hos dessa patienter (1).

## **Kardiovaskulära riskfaktorer vid inflammatorisk reumatisk sjukdom**

Det finns inga tillgängliga studier på enskilda riskfaktorer vid behandling med IL23-hämmare vid psoriasisartrit.

## **Sammantagen kardiovaskulär risk vid inflammatorisk reumatisk sjukdom.**

I de studier som ligger till grund för registreringarna av dessa preparat har genomgående antalet kardiovaskulära händelser rapporterats som MACE som i en del i säkerhetsrapporteringen. I analyser av poolade data inkluderande patienter med psoriasisartrit eller psoriasis var antalet MACE inte statistiskt skilt mellan placebo (0.25/100 patientår) och guselkumab. (0.35/100 patientår) (2) och inte heller mellan generell incidens och behandling med risankizumab(0.3/100 patientår med psoriasisartrit) (3). Flera studier avseende dessa preparat pågår och i KEEPsAKE 1 har hittills inga kardiovaskulära events rapporterats i publicerade data (4).

## **Hjärtsvikt vid inflammatorisk reumatisk sjukdom**

Det finns inga tillgängliga studier på hjärtsvikt vid behandling med IL23-hämmare vid psoriasisartrit.

## **Kardiovaskulär risk, hjärtsvikt, eller riskfaktorer vid annan sjukdom och hos personer utan reumatisk sjukdom**

Flera studier har tittat på långtidsuppföljning av IL23-hämning hos patienter med psoriasis. Den mest nyligt publicerade har lagt samman flera långtidsuppföljningar av behandling med guselkumab hos patienter med psoriasis och konstaterar att antalet MACE ligger i samma nivå som hos patienter med placebo (0.30/100 patientår) (5). Även frekvensen av MACE vid behandling med risankizumab (0.03/100 patientår) är jämförbar med den i placebogruppern (6). Liknande resultat får en retrospektiv studie hos patienter med psoriasis som behandlats med guselkumab, där inget kardiovaskulärt event alls registrerats i denna patientgrupp (7). Liknande resultat ses även vid studier på patienter behandlade med mirikizumab (8).

## **Sammanfattning**

- Inga studier har idag påvisat någon ökning på kort sikt av kardiovaskulära event hos patienter med psoriasisartrit behandlade med IL23-hämning jämfört med dem som fick placebo.

## Referenser

1. Fragoulis GE, Siebert S. The role of IL-23 and the use of IL-23 inhibitors in psoriatic arthritis. *Musculoskeletal Care*. 2022 Nov;20 Suppl 1(Suppl 1):S12-S21.
2. Strober B, Coates LC, Lebwohl MG, Deodhar A, Leibowitz E, Rowland K, Kollmeier AP, Miller M, Wang Y, Li S, Chakravarty SD, Chan D, Shawi M, Yang YW, Thaçi D, Rahman P. Long-Term Safety of Guselkumab in Patients with Psoriatic Disease: An Integrated Analysis of Eleven Phase II/III Clinical Studies in Psoriasis and Psoriatic Arthritis. *Drug Saf*. 2024 Jan;47(1):39-57.
3. Gordon KB, Blauvelt A, Bachelez H, Coates LC, Van den Bosch FE, Kaplan B, Koetse W, Ashley DG, Lippe R, Sinvhal R, Papp KA. Long-Term Safety of Risankizumab in Patients with Psoriatic Disease: A Comprehensive Analysis from Clinical Trials. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2024 Sep;14(9):2523-2538. doi: 10.1007/s13555-024-01238-5.
4. Kristensen LE, Keiserman M, Papp K, McCasland L, White D, Lu W, Soliman AM, Eldred A, Barcomb L, Behrens F. Efficacy and safety of risankizumab for active psoriatic arthritis: 52-week results from the KEEPsAKE 1 study. *Rheumatology (Oxford)*. 2023 Jun 1;62(6):2113-2121
5. Lebwohl MG, Merola JF, Rowland K, Miller M, Yang YW, Yu J, You Y, Chan D, Thaçi D, Langley RG. Safety of guselkumab treatment for up to 5 years in patients with moderate-to-severe psoriasis: pooled analyses across seven clinical trials with more than 8600 patient-years of exposure. *Br J Dermatol*. 2023 Jul 7;189(1):42-52.
6. Gordon KB, Lebwohl M, Papp KA, Bachelez H, Wu JJ, Langley RG, Blauvelt A, Kaplan B, Shah M, Zhao Y, Sinvhal R, Reich K. Long-term safety of risankizumab from 17 clinical trials in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol*. 2022 Mar;186(3):466-475.
7. Megna M, Potestio L, Fabbrocini G, Ruggiero A. Long-Term Efficacy and Safety of Guselkumab for Moderate to Severe Psoriasis: A 3-Year Real-Life Retrospective Study. *Psoriasis (Auckl)*. 2022 Jul 14;12:205-212
8. Papp K, Warren RB, Green L, Reich K, Langley RG, Paul C, Asahina A, Johnson L, Arora V, Osuntokun O, Lebwohl M. Safety and efficacy of mirikizumab versus secukinumab and placebo in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis (OASIS-2): a phase 3, multicentre, randomised, double-blind study. *Lancet Rheumatol*. 2023 Sep;5(9):e542-e552.

## JAK-hämning

Jan Bjersing

2024-11-05

### Bakgrund

Baricitinib, tofacitinib, upadacitinib samt filgotinib inhiberar intracellulära januskinaser (JAK) med selektiv hämning av JAK1 och JAK2, av JAK1 och JAK3 respektive primärt hämning av JAK1. Inhibition av JAK leder till minskad fosforylering och aktivering av STAT-proteiner som deltar i genreglering av cytokiner och tillväxtfaktorer i immunceller. Baricitinib, tofacitinib, upadacitinib och filgotinib är registrerade i Sverige (2017, 2017, 2020, 2021) för behandling av måttlig till svår RA med otillräcklig respons på eller intolerans mot ett eller flera DMARDs. Vissa av dessa JAK-hämmare har även indikation för PsA, AS, JIA, atopisk dermatit, ulcerös kolit och Crohns sjukdom (se nedan). De kan ges i monoterapi eller i kombination med mtx. Klinisk erfarenhet av dessa läkemedel är fortfarande relativt begränsad i Sverige men något längre erfarenhet finns från andra länder.

Denna sektion behandlar kardiovaskulära aspekter av JAK-hämmare. Generella rekommendationer baserat på samtliga säkerhetsaspekter avseende JAK-hämmare återfinnes i riktlinjedokumentet *Riktlinjer för läkemedelsbehandling vid reumatoid artrit Svensk Reumatologisk Förening 2022*.

### Tofacitinib

*Tofacitinib (Xeljanz) och kardiovaskulär risk vid inflammatorisk reumatisk sjukdom*

I en metaanalys av tofacitinib och kardiovaskulär risk vid RA (1) poolades data om kardiovaskulära händelser vid 5 mg och 10 mg tofacitinib från sex olika fas 3 studier (24 månader) (2-7) och två förlängningar av tidigare fas 2 och 3 studier (60 månader, open label) (8). Allvarliga kardiovaskulära, MACE, respektive hjärtsvikt sågs i 23 (0,58/100 patientår) respektive 9 fall (0,23/100 patientår) i fas 3, och 32 (0,37/100 patientår) respektive 8 fall (0,09/100 patientår) i förlängningsstudierna. Den uppskattade incidensen i fas III studierna var likartad mellan behandlingsgrupperna (placebo, Mtx, tofacitinib och TNF-hämmare), med begränsad statistisk styrka för att upptäcka skillnader. En studie av Cohen rapporterade en incidens ratio < 0,5/100 personår för allvarliga händelser inklusive tromboembolism (men exklusive vissa infektioner och maligniteter) med 9,5 år kumulativ tofacitinib-exposition hos 7061 RA patienter (9).

Emellertid har europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) i november 2020 publicerat en rekommendation om att tofacitinib skall användas med försiktighet till patienter med riskfaktorer för venös tromboembolisk sjukdom (VTE). Detta baseras på en säkerhetsstudie *ORAL Surveillance studien*, som följt RA-patienter >50 år med minst en kardiovaskulär riskfaktor och som behandlats med tofacitinib. I denna studie förknippades tofacitinib med ökad risk för VTE jämfört med patienter behandlade med anti-TNF. Studien omfattade 4362 patienter (tofacitinib 5mgx2 mg n=1455; tofacitinib 10 mgx2 mg n=1456; TNF hämmare n=1451) där >50% av patienterna följdes minst 48 månader (16 448 patientår) Utöver VTE fann man även en ökad förekomst av MACE vid tofacitinib jämfört med TNF-hämmare (10).

ORAL Surveillance studien var utformad för att utesluta en 80% riskökning för MACE under tofacitinib behandling. Riskökningen var större bland dem som tog 10 mg tofacitinib x2 jämfört med 5 mgx2. I subgruppsanalyser var risk för MACE mer uttalad hos patienter >65 år jämfört med yngre patienter. Vidare analyser har visat att överrisken för MACE vid tofacitinib jämfört med TNF-hämmare framför allt förelåg hos dem med etablerad kardiovaskulär sjukdom. Fördjupade analyser bekräftade ökad VTE vid hög tofacitinib dos i ORAL Surveillance och riskfaktorer för VTE inkluderade tidigare VTE, BMI $\geq$ 35, högre ålder och kronisk lungsjukdom. Dessutom visade man att VTE främst skedde hos patienter med kvarvarande sjukdomsaktivitet (11).

Fynden från ORAL Surveillance skiljer sig från en tidigare amerikansk registerbaserad studie. Risk för VTE vid tofacitinib jämfört med TNF-hämmare var där HR 1,33 (0,78–2,24). Således fanns en trend men ej signifikant ökad risk i denna studie av 2905 tofacitinib patienter (1951 patientår) jämförda mot 48 255 patienter på TNF-hämmare (12). I en nyligen publicerad registerstudie från Svenska ARTIS perioden 2010-2021 var andelen patienter insatt på tofacitinib mycket lägre än baricitinib (18% respektive 78% av de som erhållit JAK-hämmare). I subanalysen av tofacitinib uppnådde riskökningen för VTE jämfört med TNF hämmare inte statistisk signifikans (HR 1,66; 95% CI 0,77 - 3,59; men subanalysen baseras då endast på drygt 400 insättningar). Däremot var riskökningen signifikant för VTE om alla patienter med JAK hämmare (tofacitinib och baricitinib) jämfördes med TNF-hämmare (HR 1,73; 1,24 - 2,42). Framförallt dominerade lungembolier i antal och HR för lungemboli var 3,21 (2.11 - 4.88) (13). I registerstudie CORRONA RA sågs likartad frekvens VTE hos 1999 RA patienter med tofacitinib och 8358 patienter med andra bDMARDs (14).

Den amerikanska registerstudien STAR-RA (n<102 000) inkluderade RA patienter som behandlades med tofacitinib (n=12 852) eller TNF hämmare år 2012-2020 (15). Behandlingarna gav sammantaget likartad risk att läggas in för hjärtinfarkt eller stroke (HR 1,01; 95% KI 0,83-1,23) efter korrektion för confounders. Man gjorde även subgruppsanalys av patienter >65 år med kardiovaskulära riskfaktorer. Där sågs en icke signifikant trend till tofacitinibs nackdel (HR 1,24; 95% KI 0,91-1,94)). Variationen i utfall av studier kan tänkas bero på olika observationstid, olika antal patienter och antal MACE och VTE händelser, vilket påverkar power att detektera skillnader mellan olika behandlingar. Skillnader mellan studier kan också bero på olika frekvens och grad av kardiovaskulär komorbiditet och övriga riskfaktorer.

#### *Tofacitinib och kardiovaskulära **riskfaktorer** vid inflammatorisk reumatisk sjukdom*

I en systematisk litteraturoversikt utvärderades effekten på kardiovaskulära riskfaktorer och utfall vid behandling med biologiska läkemedel samt tofacitinib hos patienter med reumatisk sjukdom (16). Data från RA patienter som behandlades med tofacitinib erhöles från nio RCTs och två abstracts. De flesta studierna rapporterade signifikanta ökningar i total kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol och triglycerider samt en signifikant minskning av CRP. Inga förändringar sågs i aterogent index eller blodtryck.

De förhöjda nivåerna av LDL-kolesterol och triglycerider som ses vid behandling med tofacitinib kunde snabbt och signifikant reduceras med atorvastatin (17). Betydelsen av de ökade lipidnivåerna vid behandling med JAK-hämmare är dock oklar. I en mindre studie av RA patienter och friska kontroller innebar behandling med tofacitinib en reduktion av den ökade kolesterolesterkatabolism orsakad av kronisk inflammation och därmed ökade serumnivåerna (18). LDL/HDL kvot förblir stabil vid behandling med JAK-inhibitorer (19). Djurexperimentella data indikerar vidare att JAK-hämmare kan ha en gynnsam effekt på

exporten av intracellulärt kolesterol vid kronisk inflammation vilket skulle innebära högre lipidnivåer i cirkulationen men lägre lipidnivåer i vävnad (20).

### **Baricitinib**

#### *Baricitinib och kardiovaskulär risk vid inflammatorisk reumatisk sjukdom*

Baricitinib (Olumiant) har för närvarande indikation RA och atopisk dermatit. Baricitinibs säkerhetsprofil utvärderades i en sammanställning av åtta fas 2-3 studier (21-26) samt en långsiktig förlängningsstudie (RA-BEYOND) på upp till 5,5 år (27). VTE rapporterades på dosen 4 mg baricitinib men inte o placebogruppen, incidens ratio (IR) för baricitinib mot placebo var 0,5/100 patientår, IR var inte dosberoende och skiljde sig inte från tidigare publicerad IR för VTE hos RA patienter (27).

I en meta-analys och systematisk review (28) omfattande 5 studier (22, 23, 25, 26, 29) jämfördes dosberoende risker för allvarliga händelser mellan baricitinib 2 mg och 4 mg vid behandlin av RA: Vid 12 veckor sågs ingen signifikant skillnad mellan 2 mg och 4 mg baricitinib för allvarliga händelser (relativ risk RR 1.33; 95% KI 0.63-2.78), för att avbryta behandlingen pga biverkningar (RR 1,19; 95% CI 0,61-2,34) eller för MACE (RR 2,95; 95% CI 0,12-71,91). Vid 24 veckor var dock antal MACE signifikant högre vid baricitinib 4 mg jämfört med 2 mg (RR 1,84; 95% CI 1,02-3,30). Däremot sågs ingen signifikant skillnad mellan doserna avseende MACE, malignitet eller allvarlig infektion vid 24 veckor. Det totala antalet rapporterade biverkningar skiljde sig inte mellan doserna.

Real-world data från en nyligen publicerad registerstudie från Svenska ARTIS med >32 000 nyinsättningar av bDMARDs/tsDMARDs, (2010-2021) rapporterades en ökad incidens (HR 1,73; 95% CI 1,24 till 2,42) av VTE vid JAK hämmare jämfört med TNF hämmare. Den ökade incidensen ter sig driven av lungemboli. Totalt gjordes 2354 insättningar av JAK hämmare (4184 patientår) främst baricitinib (78%) och tofacitinib (18%). HR för VTE var 1,79 (95% CI 1,25 to 2,55) för baricitinib (13). En nypublicerad jämförelse av 14 register databaser i USA (n = 9), Europa (n = 3) och Japan (n = 2) rapporterar likaså signifikant ökad risk för VTE (IR 1,51; 95% CI 1,10, 2,08) och numeriskt ökad risk för MACE (IR 1.54; 95% CI 0.93, 2.54) för baricitinib jämfört med TNF hämmare (30)

#### *Baricitinib och kardiovaskulära riskfaktorer vid inflammatorisk reumatisk sjukdom*

I en poolad analys av data från tre fas 2 studier och fyra fas 3 studier samt en förlängningsstudie visades att baricitinib var associerad med ökade nivåer av LDL-kolesterol, HDL-kolesterol och triglycerid, men kvoten av LDL/HDL-kolesterol ändrades däremot inte (31).

### **Upadacitinib**

#### *Upadacitinib och kardiovaskulär risk vid inflammatorisk reumatisk sjukdom*

Upadacitinib (Rinvoq) har indikation RA, PsA, AS, nr-axSpA och Crohns sjukdom, sjukdom, UC och AD. En tidig metanalys visade en icke signifikant riskökning för ökade kardiovaskulära händelser med upadacitinib vid RA men ingen signal för ökad kardiovaskulär händelse uppfångades där för tofacitinib och baricitinib (32). Dessa resultat bedömdes som svårtolkade på grund av det begränsade dataunderlaget. I en senare metaanalys som inkluderade upadacitinib vid RA påvisades ingen riskökning för VTE vid behandling med upadacitinib i 12 veckor (33). Delvis analyserades samma studier som i föregående metaanalys och även här var dataunderlaget begränsat. Under 2022 publicerades SELECT-COMPARE (34), som är en treårig studie där 1629 patienter randomiserades till placebo,

upadacitinib eller adalimumab i tillägg till mtx och följdes under 156 veckor. Jämförelse av frekvensen för MACE (0,4 vs 0,4 händelser/patientår) och för VTE (0,3 vs 0,5 händelser/patientår) gjordes mellan upadacitinib 15 mg +mtx och ADA+mtx. Ingen signifikant skillnad sågs mellan grupperna avseende dessa utfallsmått.

En analys av 6991 patienter (35) (RA, n=3209; PsA, n=907; AS, n=182; atopisk dermatit, n=2693) som fått minst en dos upadacitinib och följdes under upp till 5,5 år (15 425 exponerade patientår). MACE rapporterades med frekvens <0,5/100 patientår. Frekvens av MACE var jämförbar mellan upadacitinib, adalimumab och mtx i RA och PsA (0,3 /100 patientår –0,4 /100 patientår). De flesta patienter med MACE hade minst en kardiovaskulär riskfaktor. Det var 11 dödsfall, samtliga i RA kohorten. VTE observerades för upadacitinib med en frekvens av 0,4 /100 patientår vid RA, 0,2/100 patientår vid PsA och 0,3 /100 patientår vid AS. Frekvensen av VTE med upadacitinib var jämförbar med adalimumab (RA och PsA) och m (RA). Inget samband sågs mellan VTE eller MACE för exponeringstid med upadacitinib. Lungemboli var vanligare än DVT vid RA, PsA and AS. De flesta patienter med VTE hade minst en kardiovaskulär eller tromboembolisk riskfaktor.

En post-hoc analys (36) baserad på poolade säkerhetsdata från 6 stycken fas 3 studier med upadacitinib 15 mg/dag (n=3209), adalimumab 40 mg varannan vecka (n=579) eller mtx monoterapi (n=314) gjordes dels i hela studiepopulationen och dels i en subgrupp av patienter med högre kardiovaskulär risk ( $\geq 50$  år,  $\geq 1$  kardiovaskulär riskfaktor). Risken för MACE och VTE skiljde sig inte signifikant mellan behandlingar oavsett övriga riskfaktorer.

#### *Upadacitinib och kardiovaskulära riskfaktorer vid inflammatorisk reumatisk sjukdom*

Beträffande lipidnivåer visade en metaanalys av Li (2022) ökade HDL och LDL nivåer för samtliga studerade JAK hämmare inklusive upadacitinib (37).

### **Filgotinib**

#### *Filgotinib och kardiovaskulär risk vid inflammatorisk reumatisk sjukdom*

Filgotinib (Jyseleca) har indikation RA och ulcerös kolit. Tre randomiserade fas-3 studier av filgotinib FINCH-I-III (38-40) har studerat kardiovaskulära events. I FINCH-I studerades RA patienter med otillräcklig respons på mtx avseende effekt av filgotinib 100 mg respektive 200 mg/dag jämfört med placebo respektive adalimumab under 52 veckor. Där sågs två fall (0,4%) av VTE i placebogrupper, ett fall i filgotinibgruppen 200 mg (0,2%) och inget fall i adalimumabgruppen efter 52 veckors observationstid. Fyra MACE inträffade: en (0,2%) i filgotinib 100 mg, en (0,3%) i adalimumab och två (0,2%) i placebo. Samtliga patienter med VTE eller MACE hade enligt studieförfattarna minst en riskfaktor (ej närmare specificerat). I FINCH-II, deltog 449 RA patienter med otillräcklig respons eller intolerans till minst 1 biologisk DMARD. Patienterna fick dagligen under 24 veckor filgotinib 200 mg, filgotinib 100 mg eller placebo i tillägg till befintlig konventionell DMARD. Under studien sågs ett fall (0,7%) med retinalvenstrombos i filgotinib 200 mg. En person (0,7%) fick hjärtinfarkt vid filgotinib 100 mg. En person (0,7%) i placeboarmen fick en subaraknoidalblödning. I FINCH-III studerades filgotinib med och utan mtx jämfört med placebo under 52 veckor hos patienter med RA. Totalt 1252 väsentligen mtx naiva RA patienter randomiserades till fyra grupper: filgotinib 200 mg/100mg med mtx, filgotinib monoterapi eller mtx monoterapi. Allvarlig kardiovaskulär händelse rapporterades i samtliga grupper: filgotinib 200 + mtx (stroke n=2, hjärtinfarkt n=1, fatal lupus myokardit n=1) filgotinib 100 + mtx (ett dödsfall i intrakraniellt aneurysm), filgotinib 200 monoterapi (stroke n=1, hjärtinfarkt n=1), mtx (stroke n=2). Två personer (1%) drabbades av lungemboli där båda ingick i mtx monoterapi gruppen. I en senare sammanställning av säkerhetsdata från sju randomiserade studier (DARWIN I, II och FINCH I-IV studier) av patienter med måttlig till svår RA som behandlades med filgotinib

(n=3691; filgotinib 100 mg eller 200 mg dagligen) sågs relativt låg exponerings justerad incidens av MACE (0,5 (0,3- 0,7)/100 patientår) för 100 mg filgotinib respektive 0,3 (0,2- 0,5)/100 patientår för 200 mg). Incidens av VTE var också låg och uppvisade ingen skillnad mellan dos- eller åldersgrupper. Patienter  $\geq 65$  år hade ökad risk för MACE och risken var den samma vid filgotinib 200 mg (1,0 (0,5 till 1,7) /100 patientår) och filgotinib 100 mg (1,0 (0,5 till 1,9)) (41).

#### *Filgotinib och kardiovaskulära riskfaktorer vid inflammatorisk reumatisk sjukdom*

Ovan nämnd metaanalys av Li (2022) påvisade även ökade HDL och LDL nivåer för filgotinib (37).

### **Allmänna kommentarer och jämförelse mellan JAK hämmare**

Flera metaanalyser har nyligen studerat kardiovaskulär säkerhet vid användning av JAK-hämmare (37, 42-44). Avseende såväl VTE som MACE bedömdes dock bevisvärdet vara lågt på grund av vida konfidensintervall och möjlig publiceringsbias. Sammanfattningsvis finns i dagsläget inte säkra belägg för avgörande skillnader mellan de olika JAK-hämmarna.

Det behövs mer data avseende risker för MACE och VTE vid behandling med JAK-hämmare och potentiella skillnader mellan olika JAK hämmare. Post hoc-analyser av ORAL Surveillance identifierade riskökning hos patienter med ålder  $>65$  år, pågående eller tidigare rökning, eller tidigare känd aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom (45, 46). Tofacitinib, baricitinib, upadacatinib, filgotinib har numera i FASS-texten en uppmaning om försiktighet hos patienter med riskfaktorer för VTE utöver RA (hög ålder, tidigare VTE, ärftlig koagulationsstörning, malignitet, immobilisering).

### **Sammanfattning**

- En säkerhetsstudie av patienter med kardiovaskulära riskfaktorer förknippade tofacitinib med ökad risk för VTE jämfört med TNF-hämmare. Dessa fynd skiljer sig från tidigare amerikanska registerbaserade data som ej rapporterat riskökning i VTE.
- I samma säkerhetsstudie kunde en betydande riskökning för allvarliga kardiovaskulära händelser vid behandling med tofacitinib jämfört med TNF-hämmare inte uteslutas.
- Försiktighet tillråds vid förhöjd risk för VTE eller kardiovaskulär sjukdom. EMA rekommenderar att JAK hämmare används enbart när inga andra alternativ är lämpliga hos patienter som är  $>65$  år, eller är rökare, har andra kardiovaskulära riskfaktorer inklusive etablerad hjärtkärlsjukdom, eller har riskfaktorer för malignitet.
- I brist på långtidsdata avseende säkerhetsskillnader mellan olika JAK-hämmare, samt beaktande försiktighetsprincipen och evidensvärdet av randomiserad klinisk prövning anser SRF, i likhet med EMA och FDA, att ovanstående försiktighet bör appliceras på samtliga JAK-hämmare.

### **Referenser**

1. Charles-Schoeman C, Wicker P, Gonzalez-Gay MA, Boy M, Zuckerman A, Soma K, Geier J, Kwok K, Riese R: Cardiovascular safety findings in patients with rheumatoid arthritis treated with tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor. *Seminars in arthritis and rheumatism* 2016, 46(3):261-271.
2. Burmester GR, Blanco R, Charles-Schoeman C, Wollenhaupt J, Zerbini C, Benda B, Gruben D, Wallenstein G, Krishnaswami S, Zwillich SH et al: Tofacitinib (CP-

- 690,550) in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: a randomised phase 3 trial. *Lancet* 2013, 381(9865):451-460.
3. Fleischmann R, Kremer J, Cush J, Schulze-Koops H, Connell CA, Bradley JD, Gruben D, Wallenstein GV, Zwillich SH, Kanik KS et al: Placebo-controlled trial of tofacitinib monotherapy in rheumatoid arthritis. *The New England journal of medicine* 2012, 367(6):495-507.
  4. Kremer J, Li ZG, Hall S, Fleischmann R, Genovese M, Martin-Mola E, Isaacs JD, Gruben D, Wallenstein G, Krishnaswami S et al: Tofacitinib in combination with nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs in patients with active rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Annals of internal medicine* 2013, 159(4):253-261.
  5. Lee EB, Fleischmann R, Hall S, Wilkinson B, Bradley JD, Gruben D, Koncz T, Krishnaswami S, Wallenstein GV, Zang C et al: Tofacitinib versus methotrexate in rheumatoid arthritis. *The New England journal of medicine* 2014, 370(25):2377-2386.
  6. van der Heijde D, Tanaka Y, Fleischmann R, Keystone E, Kremer J, Zerbini C, Cardiel MH, Cohen S, Nash P, Song YW et al: Tofacitinib (CP-690,550) in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate: twelve-month data from a twenty-four-month phase III randomized radiographic study. *Arthritis Rheum* 2013, 65(3):559-570.
  7. van Vollenhoven RF, Fleischmann R, Cohen S, Lee EB, Garcia Mejjide JA, Wagner S, Forejtova S, Zwillich SH, Gruben D, Koncz T et al: Tofacitinib or adalimumab versus placebo in rheumatoid arthritis. *The New England journal of medicine* 2012, 367(6):508-519.
  8. Wollenhaupt J, Silverfield J, Lee EB, Curtis JR, Wood SP, Soma K, Nduaka CI, Benda B, Gruben D, Nakamura H et al: Safety and efficacy of tofacitinib, an oral janus kinase inhibitor, for the treatment of rheumatoid arthritis in open-label, longterm extension studies. *J Rheumatol* 2014, 41(5):837-852.
  9. Cohen SB, Tanaka Y, Mariette X, Curtis JR, Lee EB, Nash P, Winthrop KL, Charles-Schoeman C, Wang L, Chen C, Kwok K, Biswas P, Shapiro A, Madsen A, Wollenhaupt J. Long-term safety of tofacitinib up to 9.5 years: a comprehensive integrated analysis of the rheumatoid arthritis clinical development programme. *RMD Open*. 2020 Oct;6(3):e001395.
  10. 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.
  11. Charles-Schoeman C, Fleischmann R, Mysler E, Greenwald M, Ytterberg SR, Koch GG, Bhatt DL, Wang C, Mikuls TR, Chen AS, Connell CA, Woolcott JC, Menon S, Chen Y, Lee K, Szekanecz Z. Risk of Venous Thromboembolism With Tofacitinib Versus Tumor Necrosis Factor Inhibitors in Cardiovascular Risk-Enriched Rheumatoid Arthritis Patients. *Arthritis Rheumatol*. 2024 Aug;76(8):1218-1229
  12. Desai RJ, Pawar A, Weinblatt ME, Kim SC. Comparative Risk of Venous Thromboembolism in Rheumatoid Arthritis Patients Receiving Tofacitinib Versus Those Receiving Tumor Necrosis Factor Inhibitors: An Observational Cohort Study. *Arthritis Rheumatol*. 2019 Jun;71(6):892-900.
  13. Molander V, Bower H, Frisell T, Delcoigne B, Di Giuseppe D, Askling J; ARTIS study group. Venous thromboembolism with JAK inhibitors and other immune-

- modulatory drugs: a Swedish comparative safety study among patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2023 Feb;82(2):189-197
14. Kremer J.M. et al. Postapproval comparative safety study of tofacitinib and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 5-year results from a United States-based rheumatoid arthritis registry. *ACR Open Rheumatol.* 2021;3:173–184. doi: 10.1002/acr2.11232.
  15. Khosrow-Khavar F., Kim S.C., Lee H., Lee S.B., Desai R.J. Tofacitinib and risk of cardiovascular outcomes: Results from the Safety of Tofacitinib in Routine care patients with Rheumatoid Arthritis (STAR-RA) study. *Ann. Rheum. Dis.* 2022;81:798–804.
  16. Nurmohamed M, Choy E, Lula S, Kola B, DeMasi R, Accossato P: The Impact of Biologics and Tofacitinib on Cardiovascular Risk Factors and Outcomes in Patients with Rheumatic Disease: A Systematic Literature Review. *Drug safety* 2018, 41(5):473-488
  17. McInnes IB, Kim HY, Lee SH, Mandel D, Song YW, Connell CA, Luo Z, Brosnan MJ, Zuckerman A, Zwillich SH et al: Open-label tofacitinib and double-blind atorvastatin in rheumatoid arthritis patients: a randomised study. *Annals of the rheumatic diseases* 2014, 73(1):124-131
  18. Charles-Schoeman C, Fleischmann R, Davignon J, Schwartz H, Turner SM, Beysen C, Milad M, Hellerstein MK, Luo Z, Kaplan IV et al: Potential mechanisms leading to the abnormal lipid profile in patients with rheumatoid arthritis versus healthy volunteers and reversal by tofacitinib. *Arthritis & rheumatology* 2015, 67(3):616-625.
  19. Harrington R, Al Nokhatha SA, Conway R. JAK Inhibitors in Rheumatoid Arthritis: An Evidence-Based Review on the Emerging Clinical Data. *J Inflamm Res.* 2020 Sep 14;13:519-531.
  20. Perez-Baos S, Barrasa JI, Gratal P, Larranaga-Vera A, Prieto-Potin I, Herrero-Beaumont G, Largo R: Tofacitinib restores the inhibition of reverse cholesterol transport induced by inflammation: understanding the lipid paradox associated with rheumatoid arthritis. *British journal of pharmacology* 2017, 174(18):3018-3031.
  21. 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 et al: Baricitinib versus Placebo or Adalimumab in Rheumatoid Arthritis. *The New England journal of medicine* 2017, 376(7):652-662.
  22. Genovese MC, Kremer J, Zamani O, Ludivico C, Krogulec M, Xie L, Beattie SD, Koch AE, Cardillo TE, Rooney TP et al: Baricitinib in Patients with Refractory Rheumatoid Arthritis. *The New England journal of medicine* 2016, 374(13):1243-1252.
  23. Dougados M, van der Heijde D, Chen YC, Greenwald M, Drescher E, Liu J, Beattie S, Witt S, de la Torre I, Gaich C et al: Baricitinib in patients with inadequate response or intolerance to conventional synthetic DMARDs: results from the RA-BUILD study. *Annals of the rheumatic diseases* 2017, 76(1):88-95.
  24. Fleischmann R, Schiff M, van der Heijde D, Ramos-Remus C, Spindler A, Stanislav M, Zerbini CA, Gurbuz S, Dickson C, de Bono S et al: Baricitinib, Methotrexate, or Combination in Patients With Rheumatoid Arthritis and No or Limited Prior Disease-Modifying Antirheumatic Drug Treatment. *Arthritis & rheumatology* 2017, 69(3):506-517.

25. Keystone EC, Taylor PC, Drescher E, Schlichting DE, Beattie SD, Berclaz PY, Lee CH, Fidelus-Gort RK, Luchi ME, Rooney TP et al: Safety and efficacy of baricitinib at 24 weeks in patients with rheumatoid arthritis who have had an inadequate response to methotrexate. *Annals of the rheumatic diseases* 2015, 74(2):333-340.
26. Tanaka Y, Emoto K, Cai Z, Aoki T, Schlichting D, Rooney T, Macias W: Efficacy and Safety of Baricitinib in Japanese Patients with Active Rheumatoid Arthritis Receiving Background Methotrexate Therapy: A 12-week, Double-blind, Randomized Placebo-controlled Study. *J Rheumatol* 2016, 43(3):504-511.
27. Smolen JS, Genovese MC, Takeuchi T, Hyslop DL, Macias WL, Rooney T, Chen L, Dickson CL, Riddle Camp J, Cardillo TE et al: Safety Profile of Baricitinib in Patients with Active Rheumatoid Arthritis with over 2 Years Median Time in Treatment. *J Rheumatol* 2019, 46(1):7-18.
28. Huang F, Luo ZC: Risk of Adverse Drug Events Observed with Baricitinib 2 mg Versus Baricitinib 4 mg Once Daily for the Treatment of Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *BioDrugs : clinical immunotherapeutics, biopharmaceuticals and gene therapy* 2018, 32(5):415-423.
29. Keystone EC, Genovese MC, Schlichting DE, de la Torre I, Beattie SD, Rooney TP, Taylor PC: Safety and Efficacy of Baricitinib Through 128 Weeks in an Open-label, Longterm Extension Study in Patients with Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol* 2018, 45(1):14-21.
30. Salinas CA, Louder A, Polinski J, Zhang TC, Bower H, Phillips S, Song Y, Rashidi E, Bosan R, Chang HC, Foster N, Gershenson B, Yamanaka H, Kishimoto M, Tanaka Y, Fischer P, Zhu B, Faries D, Mai X, Doherty BT, Grelaud A, Thurin NH, Askling J, Deberdt W; 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.
31. Taylor PC, Kremer JM, Emery P, Zuckerman SH, Ruotolo G, Zhong J, Chen L, Witt S, Saifan C, Kurzawa M et al: Lipid profile and effect of statin treatment in pooled phase II and phase III baricitinib studies. *Annals of the rheumatic diseases* 2018, 77(7):988-995.
32. Xie W, Huang Y, Xiao S, Sun X, Fan Y, Zhang Z: Impact of Janus kinase inhibitors on risk of cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Annals of the rheumatic diseases* 2019, 78(8):1048-1054.
33. Wang F, Sun L, Wang S, Davis JM, 3rd, Matteson EL, Murad MH, Luo F, Vassallo R: Efficacy and Safety of Tofacitinib, Baricitinib, and Upadacitinib for Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Mayo Clinic proceedings* 2020, 95(7):1404-1419.
34. Fleischmann R, Mysler E, Bessette L, Peterfy CG, Durez P, Tanaka Y, Swierkot J, Khan N, Bu X, Li Y, Song IH. Long-term safety and efficacy of upadacitinib or adalimumab in patients with rheumatoid arthritis: results through 3 years from the SELECT-COMPARE study. *RMD Open.* 2022 Feb;8(1):e002012.
35. Burmester GR, Cohen SB, Winthrop KL, et al Safety profile of upadacitinib over 15 000 patient-years across rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis and atopic dermatitis *RMD Open* 2023;9:e002735.

36. Fleischmann R, Curtis JR, Charles-Schoeman C, Mysler E, Yamaoka K, Richez C, Palac H, Dilley D, Liu J, Strengholt S, Burmester G. Safety profile of upadacitinib in patients at risk of cardiovascular disease: integrated post hoc analysis of the SELECT phase III rheumatoid arthritis clinical programme. *Ann Rheum Dis.* 2023 Sep;82(9):1130-1141
37. Li N, Gou ZP, Du SQ, Zhu XH, Lin H, Liang XF, Wang YS, Feng P. Effect of JAK inhibitors on high- and low-density lipoprotein in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and network meta-analysis. *Clin Rheumatol.* 2022 Mar;41(3):677-688.
38. Combe B, Kivitz A, Tanaka Y, van der Heijde D, Simon JA, Baraf HSB, Kumar U, Matzkies F, Bartok B, Ye L, Guo Y, Tasset C, Sundy JS, Jahreis A, Genovese MC, Mozaffarian N, Landewé RBM, Bae SC, Keystone EC, Nash P. Filgotinib versus placebo or adalimumab in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate: a phase III randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis.* 2021 Jul;80(7):848-858.
39. Genovese MC, Kalunian K, Gottenberg JE, Mozaffarian N, Bartok B, Matzkies F, Gao J, Guo Y, Tasset C, Sundy JS, de Vlam K, Walker D, Takeuchi T. Effect of Filgotinib vs Placebo on Clinical Response in Patients With Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis Refractory to Disease-Modifying Antirheumatic Drug Therapy: The FINCH 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2019 Jul 23;322(4):315-325.
40. Westhovens R, Rigby WFC, van der Heijde D, Ching DWT, Stohl W, Kay J, Chopra A, Bartok B, Matzkies F, Yin Z, Guo Y, Tasset C, Sundy JS, Jahreis A, Mozaffarian N, Messina OD, Landewé RB, Atsumi T, Burmester GR. Filgotinib in combination with methotrexate or as monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis and limited or no prior exposure to methotrexate: the phase 3, randomised controlled FINCH 3 trial. *Ann Rheum Dis.* 2021 Jun;80(6):727-738.
41. Burmester GR, Gottenberg JE, Caporali R, Winthrop KL, Tanaka Y, Ekokoma Omoruyi EV, Rajendran V, Van Hoek P, Van Beneden K, Takeuchi T, Westhovens R, Aletaha D. Integrated safety analysis of filgotinib in patients with moderate-to-severe rheumatoid arthritis over a treatment duration of up to 8.3 years. *Ann Rheum Dis.* 2024 Aug 27;83(9):1110-1117.
42. Wang F, Tang X, Zhu M, Mao H, Wan H, Luo F. Efficacy and Safety of JAK Inhibitors for Rheumatoid Arthritis: A Meta-Analysis. *J Clin Med.* 2022 Jul 30;11(15):4459.
43. Kerschbaumer A, Smolen JS, Nash P, Doerner T, Dougados M, Fleischmann R, et al. Points to consider for the treatment of immune-mediated inflammatory diseases with Janus kinase inhibitors: a systematic literature research. *RMD Open.* 2020;6(3):e001374
44. Wei Q, Wang H, Zhao J, Luo Z, Wang C, Zhu C, Su N, Zhang S. Cardiovascular safety of Janus kinase inhibitors in patients with rheumatoid arthritis: systematic review and network meta-analysis. *Front Pharmacol.* 2023 Aug 8;14:1237234.
45. 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
46. Kristensen LE, Danese S, Yndestad A, Wang C, Nagy E, Modesto I, Rivas J, Benda B. Identification of two tofacitinib subpopulations with different relative risk versus TNF inhibitors: an analysis of the open label, randomised controlled study ORAL Surveillance. *Ann Rheum Dis.* 2023 Jul;82(7):901-910

## Kalcineurinhämmare

Jan Bjersing

2024-11-05

### CIKLOSPORIN

#### Bakgrund

Ciklosporin utvecklades som läkemedel för att förhindra avstötning efter organtransplantationer. Reumatologiska indikationer i FASS för per oral administrering inkluderar endogen uveit, Behçets uveit, nefrotiskt syndrom orsakad av glomerulär sjukdom och svår aktiv reumatoid artrit. Utöver detta används ciklosporin ibland vid Adult Still, refraktär myosit, vaskuliter och vid pediatrika reumatologiska sjukdomar (1).

Ciklosporin är en calcineurininhibitor som verkar genom påverkan på lymfocyter, T-celler. Detta sker genom att produktionen och frisättningen av cytokiner, inklusive interleukin 2 hämmas och vilande lymfocyter i cellcykeln tycks blockeras. T-cellsberoende effekter påverkas.

#### Kardiovaskulära riskfaktorer vid inflammatorisk reumatisk sjukdom

Blodtrycksstegring vid behandling med leflunomid påvisades jämfört med parenteralt guld(3) respektive i tillägg till mtx (2). Reducerad subklinisk ateroskleros i form av lägre intima media tjocklek hos patienter behandlade med ciklosporin A rapporterades av Kisiel *et al.* vid RA (4). Sazliyana *et al.* (5) och Shaharir *et al* (6) visade association mellan lägre intima media tjocklek och en högre kumulativ dos ciklosporin A vid SLE-nefrit.

#### Sammantagen kardiovaskulär risk vid inflammatorisk reumatisk sjukdom

Solomon *et al.* visade på ökad kardiovaskulär risk vid behandling med ciklosporin, leflunomid eller azatioprin hos patienter med RA (OR 1.8) (7). Reich *et al.* visade i en registerstudie från det tyska psoriasisregistret, där 20 % uppgavs ha artrit, att det inte förelåg någon signifikant skillnad i incidens mellan olika behandlingsgrupper (inklusive personer behandlade med ciklosporin n=229) beträffande kardiovaskulära händelser (8).

#### Hjärtsvikt vid inflammatorisk reumatisk sjukdom

Hjärtsvikt finns inte angivet som biverkan för ciklosporin i FASS.

#### Kardiovaskulär risk, hjärtsvikt, eller riskfaktorer vid annan sjukdom och hos personer utan reumatisk sjukdom

Ökad arterioskleros, viktuppgång, njurfunktionspåverkan, dyslipidemi och hypertoni har konstaterats i studier av patienter som genomgått transplantationer framför allt vid njurtransplantationer som behandlats med ciklosporin A (9). Med tanke på substansens användningsområden och indikationer är studier begränsade för sjukdomar i normalbefolkningen. Vid plackpsoriasis och lågdosbehandling med ciklosporin har ökade lipidnivåer konstaterats (10).

## Sammanfattning

- Kunskap avseende ciklosporins effekter inklusive påverkan på kardiovaskulära riskfaktorer och kardiovaskulär risk har baserats till övervägande del på studier på patienter som genomgått transplantation.
- Studier på transplanterade patienter visar tydlig negativ effekt av läkemedlet på flera kardiovaskulära riskfaktorer:
  - Hypertoni
  - Hyperlipidemi
  - Hyperglykemi
  - Hyperurikemi
  - Interaktion av läkemedel med positiv kardiovaskulär effekt t.ex. statiner
- Ciklosporin är inte första linjens behandlingsalternativ vid reumatisk sjukdom. Noggranna kontroller av riskfaktorer bör genomföras för att minimera patientens kardiovaskulära risk om behandling sker.

## TAKROLIMUS och VOKLOSPORIN

### Bakgrund

Registrerade indikationer för takrolimus inkluderar prevention av transplantatavstötning efter organtransplantation och för kutan beredning eksem/atopisk dermatit. Registrerade reumatologiska indikationer för takrolimus saknas men läkemedlet används ibland off-label, t.ex. vid SLE (11).

Takrolimus är en calcineurinhämmare som verkar genom påverkan på lymfocyter, T-celler. Detta sker genom att produktionen och frisättningen av flertal cytokiner hämmas på gennivå när bindning skett intracellulärt mellan takrolimus, och cyklofilin A i komplex till calcineurin. T-cellsberoende effekter påverkas (12). I likhet med ciklosporin och takrolimus är voklosporin en calcineurinhämmare.

### Kardiovaskulära riskfaktorer vid inflammatorisk reumatisk sjukdom

Patienter med typ 2 diabetes har ökad risk att utveckla gikt vid behandling med takrolimus och ciklosporin (13). Begränsade data antyder negativa effekter av takrolimus på njurfunktion och insulinresistens (16).

Patienter med lupus nefrit inkluderades och behandlades med MMF och lågdos prednisolon i kombination med voklosporin/placebo (dubbelblindade; voklosporin n=179; placebo n=178) i ett år (14). Under detta år erhöles komplett renal respons i 43% med voklosporin vs 23% med placebo. Allvarligaste händelser var pneumoni 4% med voklosporin och 4% med placebo. Det var sex dödsfall: en patient i voklosporingruppen och fem patienter i placebogruppen. Patienter med lupus nefrit (n=216) som avslutat AURORA 1 (1 års behandling) inkluderades sedan för fortsatt behandling med MMF och lågdos prednisolon i kombination med voklosporin/placebo (dubbelblindade) i ytterligare 2 år (15). Behandling tolererades väl och 86% genomförde hela studien. Allvarliga händelser i form av minskad glomerulär filtration (GFR) och högt blodtryck var vanligare i voklosporingruppen än i kontrollgruppen (10,3% vs 5,0%, respektive 8,6% vs 7,0%). eGFR var stabil och i normalintervall i båda behandlingsgrupperna. eGFR minskade under två-årsperioden med 0,2 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (95% konfidensintervall [CI] -3,0 till 2,7) i voklosporingruppen och med 5,4 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (95% CI -8,4 till -2,3) i kontrollgruppen. Förbättringen i proteinuri kvarstod under hela tre-

årsperioden och innebar högre frekvens av komplett renal respons vid behandling med voklosporin (50,9% vs 39,0%; oddskvot 1,74; 95% CI 1,00–3,03).

### **Sammantagen kardiovaskulär risk vid inflammatorisk reumatisk sjukdom**

Studier saknas.

### **Hjärtsvikt vid inflammatorisk reumatisk sjukdom**

Kardiomyopati sekundär till behandling med takrolimus vid transplantation är ovanligt men finns beskrivet (16).

### **Kardiovaskulär risk, hjärtsvikt, eller riskfaktorer vid annan sjukdom och hos personer utan reumatisk sjukdom**

Senaste årens artiklar och studier är inriktade på jämförelse och vid byte mellan ciklosporin och takrolimus i populationer som oftast genomgått olika transplantationer. De kardiovaskulära riskfaktorerna är hypertoni, hyperlipidemi och försämrad glukosmetabolism (9, 17). Generellt är biverkansprofilen avseende hypertoni och dyslipidemi mer fördelaktig för takrolimus jämfört med ciklosporin (18).

### **Sammanfattning**

- Kunskap avseende takrolimus effekter inklusive påverkan på kardiovaskulära riskfaktorer och kardiovaskulär risk har baserats till övervägande del på studier på patienter som genomgått transplantation
- Studier på transplanterade patienter visar tydlig negativ effekt av läkemedlet på flera kardiovaskulära riskfaktorer:
  - Hypertoni
  - Hyperlipidemi
  - Hyperglykemi
  - Hyperurikemi
- Takrolimus är inte första linjens behandlingsalternativ vid reumatisk sjukdom. Noggranna kontroller av riskfaktorer bör genomföras för att minimera patientens kardiovaskulära risk om behandling sker

### **Referenser**

1. Chighizola CB, Ong VH, Meroni PL. The Use of Cyclosporine A in Rheumatology: a 2016 Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2017;52(3):401-23.
2. Kim WU, Seo YI, Park SH, Lee WK, Lee SK, Paek SI, et al. Treatment with cyclosporin switching to hydroxychloroquine in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2001;60(5):514-7.
3. Kvien TK, Zeidler HK, Hannonen P, Wollheim FA, Forre O, Hafstrom I, et al. Long term efficacy and safety of cyclosporin versus parenteral gold in early rheumatoid arthritis: a three year study of radiographic progression, renal function, and arterial hypertension. *Ann Rheum Dis*. 2002;61(6):511-6.
4. Kisiel B, Kruszewski R, Juskiewicz A, Raczkiewicz A, Bachta A, Tlustochowicz M, et al. Methotrexate, Cyclosporine A, and Biologics Protect against Atherosclerosis in Rheumatoid Arthritis. *J Immunol Res*. 2015;2015:759610.

5. Sazliyana S, Mohd Shahrir MS, Kong CT, Tan HJ, Hamidon BB, Azmi MT. Implications of immunosuppressive agents in cardiovascular risks and carotid intima media thickness among lupus nephritis patients. *Lupus*. 2011;20(12):1260-6.
6. Shaharir SS, Mohamed Said MS, Kong NC. Predictors of thickened carotid intima media thickness among well controlled lupus nephritis patients in a Malaysian tertiary centre. *Reumatismo*. 2012;64(6):341-9.
7. Solomon DH, Avorn J, Katz JN, Weinblatt ME, Setoguchi S, Levin R, et al. Immunosuppressive medications and hospitalization for cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism*. 2006;54(12):3790-8.
8. Reich K, Mrowietz U, Radtke MA, Thaci D, Rustenbach SJ, Spehr C, et al. Drug safety of systemic treatments for psoriasis: results from The German Psoriasis Registry PsoBest. *Arch Dermatol Res*. 2015;307(10):875-83.
9. Elezaby A, Dexheimer R, Sallam K. Cardiovascular effects of immunosuppression agents. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:981838.
10. Stiller MJ, Pak GH, Kenny C, Jondreau L, Davis I, Wachsman S, et al. Elevation of fasting serum lipids in patients treated with low-dose cyclosporine for severe plaque-type psoriasis. An assessment of clinical significance when viewed as a risk factor for cardiovascular disease. *J Am Acad Dermatol*. 1992;27(3):434-8.
11. Mok CC. Calcineurin inhibitors in systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2017;31(3):429-38.
12. Schutte-Nutgen K, Tholking G, Suwelack B, Reuter S. Tacrolimus - Pharmacokinetic Considerations for Clinicians. *Curr Drug Metab*. 2018;19(4):342-50.
13. Wijnands JMA, van Durme C, Driessen JHM, Boonen A, Klop C, Leufkens B, et al. Individuals With Type 2 Diabetes Mellitus Are at an Increased Risk of Gout But This Is Not Due to Diabetes: A Population-Based Cohort Study. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(32):e1358.
14. Rovin BH, Teng YKO, Ginzler EM, Arriens C, Caster DJ, Romero-Diaz J, Gibson K, Kaplan J, Lisk L, Navarra S, Parikh SV, Randhawa S, Solomons N, Huizinga RB. Efficacy and safety of voclosporin versus placebo for lupus nephritis (AURORA 1): a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2021 May 29;397(10289):2070-2080.
15. Saxena A, Ginzler EM, Gibson K, Satirapoj B, Santillán AEZ, Levchenko O, Navarra S, Atsumi T, Yasuda S, Chavez-Perez NN, Arriens C, Parikh SV, Caster DJ, Birardi V, Randhawa S, Lisk L, Huizinga RB, Teng YKO. Safety and Efficacy of Long-Term Voclosporin Treatment for Lupus Nephritis in the Phase 3 AURORA 2 Clinical Trial. *Arthritis Rheumatol*. 2024 Jan;76(1):59-67.
16. Hernandez Silva G, Puerto Chaparro RG, Martinez Melo JA, Porras Bueno CO, Martinez Rodriguez JE, Gonzalez Trillos SJ. Hypertrophic cardiomyopathy secondary to tacrolimus therapy in a kidney transplant patient: A case report and focused review of the literature. *Clin Case Rep*. 2022;10(11):e6539.
17. Lim JH, Hwang I, Cho JH, Kwon E, Jung HY, Choi JY, et al. Impact of Conversion From Cyclosporine to Tacrolimus on Glucose Metabolism and Cardiovascular Risk Profiles in Long-Term Stable Kidney Transplant Recipients. *Transplant Proc*. 2019;51(8):2697-703.
18. Taylor DO, Barr ML, Radovancevic B, Renlund DG, Mentzer RM, Jr., Smart FW, et al. A randomized, multicenter comparison of tacrolimus and cyclosporine immunosuppressive regimens in cardiac transplantation: decreased hyperlipidemia and hypertension with tacrolimus. *J Heart Lung Transplant*. 1999;18(4):336-45.



### LEFLUNOMID

**Jan Bjersing 2024-11-05**

#### Bakgrund

Indikation i FASS är aktiv reumatoid artrit (RA) och aktiv psoriasisartrit (PsA) (1). Kontraindikationer är överkänslighet, allvarliga infektioner, nedsatt lever och njurfunktion, försämrad benmärgsfunktion, immundefekter samt i samband med graviditet och amning.

Leflunomid är en prodrug och den aktiva metaboliten hämmar enzymet dihydroorotatdehydrogenas (DHODH) och utövar antiproliferativ aktivitet via påverkan på pyrimidinmetabolismen och lymfocyterna (2). Leflunomids halveringstid är lång vilket är en faktor som bör värderas, särskilt för patienter med riskfaktorer för biverkningar och möjlig framtida graviditetsplanering (1). Kända biverkningar är hepatotoxiska reaktioner, benmärgspåverkan, ökad infektionskänslighet, hudreaktioner och hypertoni. Lätt ökat blodtryck är vanligt (>1/100). Blodtrycket bör kontrolleras innan behandlingsstart och fortsatta regelbundna kontroller under pågående behandling rekommenderas av SRF (3). Vid hypertoni kan lämplig antihypertensiv behandling insättas. Kunskapsläget avseende kardiovaskulär sjukdom vid behandling med leflunomid är bristfälligt och de studierna som är inte specifikt designade för att studera leflunomid som enskild variabel utan som del i studier med flera variabler.

#### Kardiovaskulära riskfaktorer vid inflammatorisk reumatisk sjukdom

Hypertoni är en känd biverkan (1) och detta bekräftas av t.ex Kellner 2010 (4) i en öppen prospektiv studie av 342 patienter med tidig RA där 1,8 % utvecklade hypertoni under 24 veckors behandling. Baker 2018 (5) visade i en databasstudie av drygt 20 tusen patienter med registrerad RA diagnos att blodtrycket ökade liksom incidensen av hypertoni i gruppen leflunomidbehandlade jämfört med patienter som fått mtx (HR 1.53 [1.21–1.91]).

#### Kardiovaskulär risk vid inflammatorisk reumatisk sjukdom

Varierande resultat redovisas i olika studier (Tabell). Inverkan av behandlingseffekt med minskad sjukdomsaktivitet hos patienterna är svår att jämföra mellan studierna. Ingen signifikant ökad risk för hjärtinfarkt kunde påvisas av Wolfe 2008 (6). Viss ökad risk för kardiovaskulär sjukdom visade Seralis 2011 (7) och ökad risk för kardiovaskulära events jämfört med mtx i monoterapi med eller utan glukokortikoider visades av Solomon 2006 (8). Minskad risk visade Suissa et al (9) för akut hjärtinfarkt som krävde inläggande sjukhusvård och i QUEST-RA studien visade Naranjo (2008) minskad risk över tid för flera DMARD inklusive leflunomid och biologiska läkemedel.

#### Tabell över studier av leflunomids kardiovaskulära effekter

Författare, År	Diagnos	Studie, Design	Resultat
Suissa <i>et al</i> , 2006 (9)	RA	Nested Case Control. Retrospektiv Fall (N=558) Kohort (N=107908)	RR (AMI sjukhusvårdad) 0.28, 95% CI 0.12-0.65 i leflunomid versus obehandlad

Solomon <i>et al</i> , 2006 (8)	RA	Nested Case Control. Prospektiv Fall (N=946) Kohort (N=3501)	OR (AMI+stroke sjukhusvårdad) 1.8, 95% CI 1.1-3.0) i leflunomid, azatioprin, ciklosporin versus mtx
Naranjo <i>et al</i> , 2008 (10)	RA	Cross-Sectional Cohort Study (N=4363) QUEST-RA	HR (myocardial infarction, angina, coronary disease, coronary bypass surgery, and stroke) 0.59; 95% CI 0.43 to 0.79 versus obehandlad
Wolfe <i>et al</i> 2008 (6)	RA	Nested Case Control. Prospektiv Fall (N=283 med AMI totalt, varav 223 med första AMI)) Kohort (N=17738)	OR (AMI) 1.0-1.2 ej signifikant för leflunomid versus obehandlad
Serelis <i>et al</i> , 2011 (7)	RA	Kohort Studie. Retrospektiv (N=325)	HR per 1 år av leflunomid = 1.02, 95% CI 1.00-1.05
Desai <i>et al</i> 2016 (11)		Kohort Studie. Retrospektiv (N=768)	HR 2.2 (95% CI 1.7–2.9) i leflunomid versus mtx

### Hjärtsvikt vid inflammatorisk reumatisk sjukdom och behandling med leflunomid

Det finns inte några uppgifter om ökad risk för hjärtsvikt vid behandling med leflunomid. Det saknas studier specifikt inriktade på detta. Det finns dock enstaka rapporter avseende förekomst av pulmonell arteriell hypertension med möjlig koppling till leflunomid (12, 13).

En sydkoreansk registerstudie indikerar ökad incidens av förmaksflimmer hos RA pat som behandlades med leflunomid jämfört andra RA patienter (justerat OR 1,21; 95 konfidensintervall (KI) 1,09 -1,33) (14). Däremot såg man lägre risk för förmaksflimmer vid behandling med mtx (justerat OR 0,89; 95% KI 0,80 – 0,98) och ingen signifikant skillnad för hydroxyklorokin. Man kan spekulera om detta reflekterar en selektion av sjukare patienter till leflunomid gruppen eller om mtx och eventuellt även hydroxyklorokin har en skyddande effekt. En systematisk review rapporterar ökad risk för förmaksflimmer (OR 1,5; 95% KI 1,16-2,0] hos RA patienter jämfört med icke-RA patienter (15).

### Kardiovaskulär risk eller riskfaktorer vid annan sjukdom och hos personer utan reumatisk sjukdom

Studier avseende detta saknas helt vid sökning i databasen PubMed

### Sammanfattning

- Hypertoni är en vanlig och känd risk faktor och biverkan och skall kontrolleras innan och under behandling

- Samlade studier på området är få och ger ingen entydig bild beträffande kardiovaskulär morbiditet men ger ingen indikation på en tydligt ökad risk hos patienter behandlade med leflunomid.

## Referenser

1. FASS. [www.FASS.se](http://www.FASS.se). 2022.
2. Fragoso YD, Brooks JB. Leflunomide and teriflunomide: altering the metabolism of pyrimidines for the treatment of autoimmune diseases. *Expert review of clinical pharmacology*. 2015;8(3):315-20.
3. Svensk Reumatologisk Förening - Behandlingsriktlinjer. [www.svenskreumatologise/srfs-riktlinjer/](http://www.svenskreumatologise/srfs-riktlinjer/). 2020.
4. Kellner H, Bornholdt K, Hein G. Leflunomide in the treatment of patients with early rheumatoid arthritis--results of a prospective non-interventional study. *Clin Rheumatol*. 2010;29(8):913-20.
5. Baker JF, Sauer B, Teng CC, George M, Cannon GW, Ibrahim S, et al. Initiation of Disease-Modifying Therapies in Rheumatoid Arthritis Is Associated With Changes in Blood Pressure. *Journal of clinical rheumatology : practical reports on rheumatic & musculoskeletal diseases*. 2018;24(4):203-9.
6. Wolfe F, Michaud K. The risk of myocardial infarction and pharmacologic and nonpharmacologic myocardial infarction predictors in rheumatoid arthritis: A cohort and nested case-control analysis. *Arthritis & Rheumatism*. 2008;58(9):2612-21.
7. Serelis J, Panagiotakos DB, Mavrommati M, Skopouli FN. Cardiovascular disease is related to hypertension in patients with rheumatoid arthritis: a greek cohort study. *The Journal of rheumatology*. 2011;38(2):236-41.
8. Solomon DH, Avorn J, Katz JN, Weinblatt ME, Setoguchi S, Levin R, et al. Immunosuppressive medications and hospitalization for cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism*. 2006;54(12):3790-8.
9. Suissa S, Bernatsky S, Hudson M. Antirheumatic drug use and the risk of acute myocardial infarction. *Arthritis and rheumatism*. 2006;55(4):531-6.
10. Naranjo A, Sokka T, Descalzo MA, Calvo-Alen J, Horslev-Petersen K, Luukkainen RK, et al. Cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from the QUEST-RA study. *Arthritis Res Ther*. 2008;10(2):R30.
11. Desai RJ, Solomon DH, Schneeweiss S, Danaei G, Liao KP, Kim SC. Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  Inhibitor Use and the Risk of Incident Hypertension in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Epidemiology*. 2016;27(3):414-22.
12. Lacoste-Palasset T, Chaumais MC, Weatherald J, Savale L, Jaïs X, Price LC, et al. Association between Leflunomide and Pulmonary Hypertension. *Ann Am Thorac Soc*. 2021;18(8):1306-15.
13. Collini V, Driussi M, Nalli C, Baldassi M, Di Poi E, Cereser L, Giuliana F, Patruno V, Stolfo D, Sinagra G, Imazio M. Leflunomide-induced pulmonary arterial hypertension: Case report and review of literature. *J Cardiol Cases*. 2022 Apr 25;26(2):148-150.
14. Kim HW, Han M, Jung I, Ahn SS. New-onset atrial fibrillation in seropositive rheumatoid arthritis: association with disease-modifying anti-rheumatic drugs treatment. *Rheumatology (Oxford)*. 2024 Mar 1;63(3):630-638.
15. Jaiswal V, Roy P, Ang SP, Shama N, Deb N, Taha AM, Rajak K, Sharma A, Halder A, Wajid Z, Agrawal V, Khela H, Biswas M. Association between rheumatoid arthritis and atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *J Arrhythm*. 2024 Jan 23;40(2):203-213.

# Metotrexate

*Anna Södergren 2024-10-07*

### Bakgrund

Mtx godkändes av FDA för RA-behandling 1988 (1). Mtx är en folatanalog som ursprungligen designades för att hämma dihydrofolatreduktas. Reducerat folat är av betydelse för syntes av puriner, pyrimidiner, polyaminer, transmetylering av fosfolipider och proteiner. (1, 2). Flera studier talar för att mtx som konverteras till mtx-polyglutamas retineras intracellulärt och därefter ökar frisättningen av extracellulärt adenosin, vilket förefaller vara kritiskt för funktionen hos mtx (3, 4). Adenosin minskar även renalt blodflöde och bidrar till det övergående minskade njurclearance som ofta observeras vid mtx-behandling. Mekanismen bakom mtxs effekt är fortfarande ofullständigt känd och troligen beroende av flera olika cellulära mekanismer.

Mindre än 50 % av mtx är proteinbundet vilket ger minimal interaktion med flertalet samtidigt administrerade kardioprotektiva farmaka som statiner, aspirin, betablockare och RAS-hämmare

### Kardiovaskulära riskfaktorer vid inflammatorisk reumatisk sjukdom

#### Hypertoni

Panoulas et al (5) fann i en fall-kontrollstudie ingen signifikant skillnad på förekomst av hypertension hos patienter med eller utan mtx-behandling. På senare år finns dock indikationer på en blodtryckssänkande effekt av mtx. När 56 patienter med RA och mtx-behandling jämfördes med 30 patienter med RA men behandling med annan DMARD hade den mtx-behandlade gruppen signifikant lägre systoliskt så väl som diastoliskt blodtryck (6) (7).

#### Lipider

Park et al (8) fann ingen effekt av 1 års mtx-behandling på lipidprofil hos 27 patienter med tidig RA. I motsats till detta fann Georgiadis et al (9) hos 58 patienter med nydiagnostiserad RA signifikant förbättring av lipidprofilen under 1 års mtx-behandling. Dessa patienter behandlades dock även med prednisolon. Förbättringen korrelerade till sjukdomsaktivitet, mätt som SR och CRP. I en mycket liten pilotstudie (10) (n=14+8) behandlades patienter med mtx eller andra DMARDs och/eller diet-intervention i 3 månader. Ingen signifikant skillnad i förändring av lipidprofil sågs i detta lilla material.

#### Insulinresistens

I pilotstudien av Dessein et al (10) utvärderades även insulinresistens. Ingen signifikant skillnad sågs mellan mtx-användare och övriga under 3 månader vare sig på insulinresistens eller vikt. I en metaanalys av 16 publikationer med RA patienter som behandlats med mtx rapporterades data om förekomst av diabetes mellitus typ II (DMII) (11). Sammantaget ses i metaanalysen en viss skyddande effekt av mtx avseende insjuknande i DMII.

Kliniska studier avseende mtxs effekter på traditionella kardiovaskulära riskfaktorer är således få och i de flesta fall små och motsägelsefulla och tillåter inga säkra slutsatser.

## Sammantagen kardiovaskulär risk vid inflammatorisk reumatisk sjukdom

### Kardiovaskulär mortalitet

I den enda studien, publicerad 2000, som visar skadlig effekt av mtx-behandling fann Landewe et al (12) en signifikant riskökning för kardiovaskulär död med 3,4 gånger hos mtx-behandlade RA-patienter. Vid de statistiska beräkningarna förefaller man inte ha tagit hänsyn till inflammatorisk aktivitet hos patienterna vilket gör *confounding by indication* sannolik.

I motsats till detta fann Choi och medarbetare (13) en statistiskt signifikant riskreduktion på 70 % för KV död i en 6-årsuppföljning av patienter med RA. Liknande resultat ses i flera studier vilka är sammanfattande i en metaanalys inkluderande ytterligare 3 studier (14). Där ses en tydlig sammantagen riskreduktion avseende såväl totalmortalitet (HR 0.59 95%KI(0.50;0.71)) som KV mortalitet (HR 0.72 95%KI(0.53;0.97)) hos patienter behandlade med mtx.

### Kardiovaskulär morbiditet

I tre retrospektiva studier jämfördes effekten av mtx hos ”ever” mot ”never users”. I en nested case-control studie (15) hade mtx signifikant skyddande effekt på genomgången koronar, cerebral eller perifer kärlsjukdom. Även Prodanovich (16) fann en signifikant skyddande effekt på KVS av mtx i lågdos i en mycket stor databaskohort omfattande veteraner med RA, en kohort som därmed omfattade 90 % män. I den stora multinationella tvärsnittsstudien QUEST-RA (17) minskade risken för alla kardiovaskulära händelser, för myokardinfarkt (MI) och även för stroke signifikant med antalet år av mtx-förbrukning. Resultat från CORRONA-studien (18) omfattande 10 156 patienter med medianuppföljningstid 22,9 månader sågs dock ingen signifikant effekt på samlad KV sjuklighet eller död. Liknande resultat har setts i Kina, där patienter med kardiovaskulärt event mer sällan använt mtx än de utan kardiovaskulärt event. (19).

Wolfe och Michaud (20) fann i en databas (National Data Bank) omfattande nästan 18 000 patienter med RA, 283 personer som utvecklade MI under en sjuårsperiod. De som använt mtx 6 mån före event uppvisade ett icke signifikant OR på 0.7 vs icke användare. I samma material, men omfattande de 269 patienter som utvecklade stroke, var OR att få stroke 0.77 hos mtx-användarna, men inte heller denna skillnad var statistiskt signifikant (21).

I en studie inriktad på att titta på behandlingen av äldre patienter (samtliga över 65 år) med nydiagnostiserad RA sågs att de som haft behandling med mtx de senaste 12 månaderna hade en lägre risk för KV sjukdom jämfört med dem som inte fått mtx under denna tid (21). Studien visade också att de som fått mtx inom ett år efter diagnos hade lägre risk för KV sjukdom jämfört med dem som fått vänta längre på denna behandling

Ozen et al har sammanställt data från en stor amerikansk databas kallad FORWARD (23). I denna sågs en dosberoende riskreduktion för patienter med RA behandlade med mtx, där doser på mer än 15mg/vecka gav en större riskreduktion än lägre doser. Även lägre doser gav dock en riskreduktion jämfört med de som inte alls använt mtx.

Flera systematiska översiktsartiklar, som inkluderar flera av de här beskrivna studierna, har publicerats. Westlake sammanfattade i sin systematiska översiktsartikel från 2010 omfattande 18 observationella studier, att mtx-användning är associerad till reducerad risk för kardiovaskulära event (24). Två andra systematiska översiktsartiklar omfattade även meta-analyser. I den ena, som förutom nio studier på RA även innefattade en studie avseende polyartrit och en psoriasisstudie, befanns mtx minska risken för KV sjukdom med 21% och MI med 18% (25). En meta-analys från 2015 omfattade 28 studier på patienter med RA och sex på psoriasis/psoriasisartrit och analyserade flera former av antireumatisk behandling.

Mtx reducerade risken för "all cardiovascular events" (RR 0.72; 95% CI 0.57-0.91) och för myokardinfarkt (RR 0.81; CI 0.68-0.96). Liknande resultat sågs i två mer nyligt publicerade metaanalyser som dock endast inkluderade sju respektive 10 studier (26, 27).

Flertalet studier på mtx och psoriasis inkluderar inte patienter med psoriasisartrit och är för få för att utvärdering av specifika terapier kan göras men begränsad evidens finns för att systemisk behandling är associerad med minskad kardiovaskulär risk hos behandlade patienter (28, 29). I den stora veterandatabasen undersökte Prodanovich et al (16) även en psoriasis kohort och fann samma fynd som för RA, d.v.s. signifikant skyddande effekt. Tillägg av folat minskade risken ytterligare. Även en kohortstudie från Hong Kong såg liknande skyddande effekt för allvarlig hjärtkärlhändelse (MACE) hos patienter med psoriasisartrit som vid RA, även om detta endast blev statistiskt signifikant i RA gruppen efter justering för bland annat inflammation (30).

### **Hjärtsvikt vid inflammatorisk reumatisk sjukdom**

Bernatsky (31) fann i en case-kontrollstudie signifikant minskad sannolikhet för att mtx-behandlade patienter skulle ha varit sjukhusvårdade för hjärtsvikt. En annan studie visar på också på minskad inläggningsfrekvens pga hjärtsvikt med 57% vid mtxt-behandling, oberoende av RA-associerade faktorer (32).

I en incidensstudie omfattande 795 pat med RA där 92 utvecklade hjärtsvikt fann Myasedova (33) halverad och statistiskt signifikant MINSKAD risk att insjukna i hjärtsvikt hos mtx-användare. Ahlers et al fann att risken för hjärtsvikt, definierad som diagnos vid sjukhusvård, var ökad med ökad inflammation men att mtxbehandling var associerad med en tydlig minskning av risken för hjärtsvikt (34). I en registerstudie från Korea sågs minskad risk för nyinsjuknande i förmaksflimmer, en stark riskfaktor för senare utveckling av hjärtsvikt, hos patienter med mtxbehandling (35).

### **Kardiovaskulär risk, hjärtsvikt, eller riskfaktorer vid annan sjukdom och hos personer utan reumatisk sjukdom**

En stor randomiserad dubbel-blind studie, CIRT, som har undersökt sekundärprevention av mtx efter kardiovaskulär aterosklerotisk händelse (36). Denna studie avbröts i förtid men gav en medianuppföljningstid på 2,3 år då ingen skyddande effekt avseende ny händelse vid behandling med mtx jämfört med placebo kunde ses (HR: 0.96, 95% KI: 0.79-1.16). Vid denna studie inkluderades samtliga patienter utan krav på inflammatorisk aktivitet vid inklusion, och studien visade inte heller någon sänkning avseende inflammatoriska variabler i denna population. I en annan studie administrerades intravenöst mtx i dosen 0,05mg/kg eller placebo direkt före och sex timmar efter perkutan koronar intervention (PCI) vid ST-höjningsinfarkt (37). Ingen skillnad i infarktstorlek, mätt med enzymutsläpp, kunde ses mellan grupperna. I en studie avseende patienter med hjärtsvikt, utan reumatisk sjukdom, sågs att patienter som fick tillägg av mtx till konventionell hjärtsviktsbehandling förbättrades signifikant mer avseende NYHA funktionsklass, 6-minuts gångtest och livskvalitet efter 12 veckors behandling jämfört med dem som fått placebo (38). Uppföljningstiden avseende denna studie var dock begränsad.

### **Sammanfattning**

- Samlade studier på området, inklusive systematiska reviewer/ metaanalyser, har visat att mtx minskar risken för såväl kardiovaskulär mortalitet som kardiovaskulär morbiditet vid inflammatorisk reumatisk sjukdom, mest välstuderat vid RA.

- Det är dock svårt att värdera om det är den antiinflammatoriska effekten av mtx som är skyddande eller om preparatet i sig har skyddande effekter på kardiovaskulär morbiditet.
- Studier avseende mtxs effekt på individuella kardiovaskulära riskfaktorer är få och små och tillåter inga säkra slutsatser.
- En stor studie på normalbefolkning avseende sekundärprevention visade ingen skyddande effekt avseende behandling med mtx efter aterosklerotiskt event

## Referenser

1. Cash JM, editor. Methotrexate. 1997/11/15 ed1997.
2. van Ede AE, Laan RF, Blom HJ, Boers GH, Haagsma CJ, Thomas CM, et al. Homocysteine and folate status in methotrexate-treated patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2002;41(6):658-65.
3. Montesinos MC, Takedachi M, Thompson LF, Wilder TF, Fernández P, Cronstein BN. The antiinflammatory mechanism of methotrexate depends on extracellular conversion of adenine nucleotides to adenosine by ecto-5'-nucleotidase: findings in a study of ecto-5'-nucleotidase gene-deficient mice. *Arthritis and rheumatism*. 2007;56(5):1440-5.
4. Mangoni AA, Tommasi S, Zinellu A, Sotgia S, Carru C, Piga M, et al. Repurposing existing drugs for cardiovascular risk management: a focus on methotrexate. *Drugs in context*. 2018;7:212557.
5. Panoulas VF, Metsios GS, Pace AV, John H, Treharne GJ, Banks MJ, et al. Hypertension in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47(9):1286-98.
6. Mangoni AA, Baghdadi LR, Shanahan EM, Wiese MD, Tommasi S, Elliot D, et al. Methotrexate, blood pressure and markers of arterial function in patients with rheumatoid arthritis: a repeated cross-sectional study. *Therapeutic advances in musculoskeletal disease*. 2017;9(9):213-29.
7. Woodman RJ, Baghdadi LR, Shanahan ME, Mangoni AA. The Temporal Relationship between Arterial Stiffening and Blood Pressure Is Modified by Methotrexate Treatment in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Frontiers in physiology*. 2017;8:593.
8. Park YB, Choi HK, Kim MY, Lee WK, Song J, Kim DK, et al. Effects of antirheumatic therapy on serum lipid levels in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Am J Med*. 2002;113(3):188-93.
9. Georgiadis AN, Papavasiliou EC, Lourida ES, Alamanos Y, Kostara C, Tselepis AD, et al. Atherogenic lipid profile is a feature characteristic of patients with early rheumatoid arthritis: effect of early treatment--a prospective, controlled study. *Arthritis Res Ther*. 2006;8(3):R82.
10. Dessein PH, Joffe BI, Stanwix AE. Effects of disease modifying agents and dietary intervention on insulin resistance and dyslipidemia in inflammatory arthritis: a pilot study. *Arthritis Res*. 2002;4(6):R12.
11. Baghdadi LR. Effect of methotrexate use on the development of type 2 diabetes in rheumatoid arthritis patients: A systematic review and meta-analysis. *PloS one*. 2020;15(7):e0235637.
12. Landewe RB, van den Borne BE, Breedveld FC, Dijkmans BA. Methotrexate effects in patients with rheumatoid arthritis with cardiovascular comorbidity. *Lancet*. 2000;355(9215):1616-7.
13. Choi HK, Hernan MA, Seeger JD, Robins JM, Wolfe F. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Lancet*. 2002;359(9313):1173-7.

14. Xu J, Xiao L, Zhu J, Qin Q, Fang Y, Zhang JA. Methotrexate use reduces mortality risk in rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2022;55:152031.
15. van Halm VP, Nurmohamed MT, Twisk JW, Dijkmans BA, Voskuyl AE. Disease-modifying antirheumatic drugs are associated with a reduced risk for cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a case control study. *Arthritis Res Ther*. 2006;8(5):R151.
16. Prodanovich S, Ma F, Taylor JR, Pezon C, Fasihi T, Kirsner RS. Methotrexate reduces incidence of vascular diseases in veterans with psoriasis or rheumatoid arthritis. *J Am Acad Dermatol*. 2005;52(2):262-7.
17. Naranjo A, Sokka T, Descalzo MA, Calvo-Alen J, Horslev-Petersen K, Luukkainen RK, et al. Cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from the QUEST-RA study. *Arthritis Res Ther*. 2008;10(2):R30.
18. Greenberg JD, Kremer JM, Curtis JR, Hochberg MC, Reed G, Tsao P, et al. Tumour necrosis factor antagonist use and associated risk reduction of cardiovascular events among patients with rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2011;70(4):576-82.
19. Li C, Wang XR, Ji HJ, Zhang XY, Li XF, Wang LZ, Wang CH, Wang YF, Yang R, Wang GC, Lu X, Zhu P, Chen LN, Jin HT, Liu JT, Liu XY, Sun L, Chen HY, Wei P, Wang JX, Cui LF, Shu R, Liu BL, Zhang ZL, Li GT, Li ZB, Yang J, Li JF, Jia B, Zhang FX, Tao JM, Han SL, Lin JY, Wei MQ, Liu XM, Ke D, Hu SX, Ye C, Yang XY, Li H, Huang CB, Gao M, Lai B, Li XF, Song LJ, Wang Y, Wang XY, Tang YD, Su Y, Mu R, Li ZG. Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis: medications and risk factors in China. *Clin Rheumatol*. 2017 May;36(5):1023-1029.
20. Wolfe F, Michaud K. The risk of myocardial infarction and pharmacologic and nonpharmacologic myocardial infarction predictors in rheumatoid arthritis: a cohort and nested case-control analysis. *Arthritis and rheumatism*. 2008;58(9):2612-21.
21. Nadareishvili Z, Michaud K, Hallenbeck JM, Wolfe F. Cardiovascular, rheumatologic, and pharmacologic predictors of stroke in patients with rheumatoid arthritis: a nested, case-control study. *Arthritis and rheumatism*. 2008;59(8):1090-6.
22. Widdifield J, Abrahamowicz M, Paterson JM, Huang A, Thorne JC, Pope JE, et al. Associations Between Methotrexate Use and the Risk of Cardiovascular Events in Patients with Elderly-onset Rheumatoid Arthritis. *The Journal of rheumatology*. 2019;46(5):467-74.
23. Ozen G, Pedro S, Michaud K. The risk of cardiovascular events associated with disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *The Journal of rheumatology*. 2020.
24. Westlake SL, Colebatch AN, Baird J, Kiely P, Quinn M, Choy E, et al. The effect of methotrexate on cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Rheumatology*. 2010;49(2):295-307.
25. Micha R, Imamura F, Wyler von Ballmoos M, Solomon DH, Hernan MA, Ridker PM, et al. Systematic review and meta-analysis of methotrexate use and risk of cardiovascular disease. *The American journal of cardiology*. 2011;108(9):1362-70.
26. De Vecchis R, Baldi C, Palmisani L. Protective effects of methotrexate against ischemic cardiovascular disorders in patients treated for rheumatoid arthritis or psoriasis: novel therapeutic insights coming from a meta-analysis of the literature data. *Anatolian journal of cardiology*. 2016;16(1):2-9.
27. Sun KJ, Liu LL, Hu JH, Chen YY, Xu DY. Methotrexate can prevent cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: An updated meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(7):e24579.

28. Roubille C, Richer V, Starnino T, McCourt C, McFarlane A, Fleming P, et al. The effects of tumour necrosis factor inhibitors, methotrexate, non-steroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids on cardiovascular events in rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2015;74(3):480-9.
29. Gulliver WP, Young HM, Bachelez H, Randell S, Gulliver S, Al-Mutairi N. Psoriasis Patients Treated With Biologics and Methotrexate Have a Reduced Rate of Myocardial Infarction: A Collaborative Analysis Using International Cohorts. *Journal of cutaneous medicine and surgery*. 2016;20(6):550-4.
30. Meng H, Lam SH, So H, Tam LS. Incidence and risk factors of major cardiovascular events in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis: A population-based cohort study. *Semin Arthritis Rheum*. 2024 Apr;65:152416
31. Bernatsky S, Hudson M, Suissa S. Anti-rheumatic drug use and risk of hospitalization for congestive heart failure in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44(5):677-80.
32. Johnson TM, Sayles HR, Baker JF, George MD, Roul P, Zheng C, et al. Investigating changes in disease activity as a mediator of cardiovascular risk reduction with methotrexate use in rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2021;80(11):1385-92.
33. Myasoedova E, Crowson CS, Nicola PJ, Maradit-Kremers H, Davis JM, 3rd, Roger VL, et al. The influence of rheumatoid arthritis disease characteristics on heart failure. *The Journal of rheumatology*. 2011;38(8):1601-6.
34. Ahlers MJ, Lowery BD, Farber-Eger E, Wang TJ, Bradham W, Ormseth MJ, et al. Heart Failure Risk Associated With Rheumatoid Arthritis-Related Chronic Inflammation. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(10):e014661.
35. Kim HW, Han M, Jung I, Ahn SS. New-onset atrial fibrillation in seropositive rheumatoid arthritis: association with disease-modifying anti-rheumatic drugs treatment. *Rheumatology (Oxford)*. 2024 Mar 1;63(3):630-638
36. Ridker PM, Everett BM, Pradhan A, MacFadyen JG, Solomon DH, Zaharris E, et al. Low-Dose Methotrexate for the Prevention of Atherosclerotic Events. *The New England journal of medicine*. 2019;380(8):752-62.
37. Moreira DM, Lueneberg ME, da Silva RL, Fattah T, Gottschall CAM. Methotrexate Therapy in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: A Randomized Double-Blind, Placebo-Controlled Trial (TETHYS Trial). *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*. 2017;22(6):538-45.
38. Gong K, Zhang Z, Sun X, Zhang X, Li A, Yan J, et al. The nonspecific anti-inflammatory therapy with methotrexate for patients with chronic heart failure. *Am Heart J*. 2006;151(1):62-8.

## **MYKOFENOLAT MOFETIL**

*Helena Tydén*

*24-10-07*

### **Bakgrund**

Mykofenolat mofetil (MMF) är ett immunosuppressivt medel som hämmar purinsyntes och därmed lymfocytproliferation, och använts under många år för att förebygga avstöttningsreaktioner hos transplantationspatienter, men också för behandling av olika reumatologiska sjukdomar. MMF används som induktionsbehandling vid SLE nefrit (1) och är förstahandsbehandling vid membranös SLE nefrit (2). MMF är etablerad för behandling av systemisk skleros (3-5) och myosit (6), samt ANCA-associerad vaskulit (7).

Teoretiskt sett finns många potentiellt anti-aterogena egenskaper hos MMF (9). MMF har visat sig kunna förebygga/minska arterosklerosförekomst i djurmodeller (10-12).

Aktuell indikation i produktinformationen för MMF är: ”Profylax mot akut transplantatavstötning efter allogen njur-, hjärt- eller levertransplantation i kombination med ciklosporin och kortikosteroider”. Den användning som sker av detta preparat inom vår specialitet ligger således utanför den godkända indikationen (13).

### **Kardiovaskulära riskfaktorer vid inflammatorisk reumatisk sjukdom**

Kiani et al undersökte huruvida MMF kan dämpa ateroskleros-utvecklingen mätt som intima-media-tjocklek (IMT) i carotis och kalk i koronar-kärl (CAC) hos patienter med SLE. 187 SLE patienter följdes upp under två års tid, varav 25 individer (12,5%) behandlades med MMF. Minskning av aterosklerosutveckling hos MMF-behandlade patienter kunde inte påvisas (14). Större studier med längre uppföljningstid behövs för att kunna avgöra om MMF kan påverka aterosklerosutveckling vid SLE.

Leuven et al fann att MMF gav minskad ateroskleros i en mus-modell där djuren hade en accelererad åderförkalkning på SLE-basis (15). Mössen som behandlades med MMF hade en minskning av CD4+ T-cellsinfiltrat i aterosklerotiska kärlområden, en minskning av aktiverade CD4+ T-celler och lägre T-cells sekretion av interleukin-10.

Sedan många år har man i studier fått belägg för att det adaptiva immunförsvaret är involverat i patogenesen vid hypertension. Dysfunktionella B-lymfocyter och förekomst av autoantikroppar har visat sig vara associerade med förhöjt blodtryck. MMF behandling minskar antalet B-lymfocyter och därmed förekomst av autoantikroppar. I en nyligen genomförd studie fann man selektiv minskning av CD45R<sup>+</sup> B-celler och efterföljande minskad autoantikroppsproduktion, samt lägre medelartärtryck i en musmodell för SLE efter behandling med MMF. Denna studie indikerar att MMF skulle kunna bidra till minskad hypertension vid SLE genom hämning av B-lymfocyter och autoantikroppsproduktion (16).

I en review artikel dras slutsatsen att MMF, baserat på grundforskningsdata och data från transplanterade patienter (vg se nedan) skulle kunna vara kardiovaskulärt fördelaktigt för SLE patienter (17).

Nyligen genomfördes en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie av lupusnephrit, där man jämförde behandling med obinutuzumab mot placebo som tillägg till standardbehandling (MMF och kortikosteroider). Obinutuzumab är en humaniserad typ II

anti-CD 20 monoklonal antikropp. Under uppföljningstiden på två år rapporterades hypertoni som biverkan hos 5% patienter i placebo-gruppen, som alltså enbart behandlats med MMF och kortikosteroider. Hypertoni som biverkan rapporterades under uppföljningstiden hos 9% patienter i obinutuzumab-gruppen. Ingen ökning av andra kardiovaskulära riskfaktorer, hjärtsvikt eller hjärtkärlsjukdom rapporterades (18). I FASS anges hypertension som en mycket vanlig biverkan.

Effekt och säkerhet vid behandling med MMF eller tacrolimus (TAC) jämfört med azatioprin (AZA) vid remissionsbevarande långtidsbehandling av aktiv lupusnephrit har undersökts i en aktuell studie. De patienter som behandlats med MMF eller TAC som induktionbehandling fortsatte med samma behandling. Patienter som induktionsbehandlats med cyklofosfamid (CYC) erhöll AZA. Median uppföljningstid var 60 månader. Man fann inte någon statistiskt signifikant skillnad mellan grupperna avseende allvarliga biverkningar, hyperlipidemi eller hyperglykemi (19).

I en prospektiv observationsstudie följdes SLE patienter med sjukdomsskov som påbörjade ny SLE behandling under 12 veckor. MMF behandling var associerad med förbättrad HDL funktion efter 12 veckor. Dessutom såg man i logistisk regressionsmodell att MMF, till skillnad från AZA och hydroxiklorokin, var signifikant associerat med förbättring av PREDICTs kardiovaskulära riskprofil (20). PREDICTs kardiovaskulära risk score (Predictors of Risk for Elevated Flares, Damage Progression, and Increased Cardiovascular disease in PATients with SLE), är en kardiovaskulär riskpanel som bla innehåller proinflammatoriskt HDL. En förhöjd PREDICT score är associerat med förhöjd aterosklerosrisk vid SLE (21).

### **Sammantagen kardiovaskulär risk vid inflammatorisk reumatisk sjukdom**

I IMPROVE studien, en öppen, randomiserad, kontrollerad studie, jämförde man MMF och azatioprin som recidivförebyggande behandling vid ANCA-associerad vaskulit. I studien fann man ingen skillnad i kardiovaskulära händelser mellan patienter behandlade med MMF jämfört med azatioprin (22).

I en longitudinell kohortstudie undersöktes kardiovaskulär sjukdomsrisk hos SLE patienter som startade immunsuppressiv behandling för att se om val av immunsuppression kunde påverka den kardiovaskulära sjukdomsrisk. Primärt utfallsmått var första kardiovaskulära händelsen. Patienterna matchades för ett ”propensity score” (PS) för val av immunsuppression, baserat på variabler innefattande demografi, komorbiditet, sjukvårdskonsumtion och annan medicinering. Kardiovaskulär sjukdomsrisk vid behandling med MMF jämfördes med CYC respektive AZA. 680 PS- matchade patientpar behandlade med MMF vs CYC analyserades, liksom 1871 PS- matchade patientpar behandlade med MMF vs AZA. Man fann ingen statistiskt signifikant skillnad i kardiovaskulär sjukdomsrisk mellan MMF och CYC gruppen eller mellan MMF och AZA gruppen. I en 12 månaders intention-to-treat analys fann man lägre CVD risk hos patienter behandlade med MMF jämfört med AZA, vilket skulle antyda en fördel vid långtidsbehandling med MMF. Ytterligare studier av eventuell kardioprotektiv effekt av MMF behandling är nödvändiga (23).

### **Hjärtsvikt vid inflammatorisk reumatisk sjukdom**

Det finns ej beskrivet att risken för hjärtsvikt vid inflammatorisk reumatisk sjukdom ökar vid behandling med MMF, men aktuella studier saknas.

## Kardiovaskulär risk, hjärtsvikt eller riskfaktorer vid annan sjukdom och hos personer utan reumatisk sjukdom

MMF verkar i allmänhet inte ha någon negativ inverkan på vare sig blodtryck, blodlipidprofil, blodsocker eller det kardiovaskulära systemet som helhet hos transplanterade patienter (24-31). Det kan dock noteras att såväl hyperglykemi som hyperlipidemi, hyperkolestolemi, viktökning och påverkat blodtryck (både hyper- och hypotension) finns rapporterade som biverkningar med en frekvens på  $\geq 1/100$  hos patienter som behandlats med detta läkemedel enligt produktinformationen (13) och att MMF i två observationella studier på levertransplanterade var associerat med post-transplantations diabetes (32) respektive kardiovaskulära events (33). I en annan studie såg man hos levertransplanterade patienter att behandling med MMF och TAC var associerat med lägre kardiovaskulär sjukdomsrisk jämfört med patienter som behandlades med standardbehandling, dvs tacrolimus och steroider (34). Resultaten är således motsägelsefulla.

När det gäller transplantationspatienter har en del jämförande studier med andra preparat genomförts. Det förefaller inte vara någon skillnad avseende kardiovaskulära händelser hos transplantationspatienter som behandlas med Calcineurin-inhibitorer (CNIs) jämfört med patienter som behandlas med MMF(11). MMF-behandling var dock associerat med *lägre* risk för kardiovaskulär dödlighet hos njurtransplanterade diabetes-patienter jämfört med AZA-behandling i en studie (35).

### Sammanfattning

- Det finns begränsade data avseende sammantagen kardiovaskulär risk vid inflammatorisk reumatisk sjukdom och MMF behandling.
- Av experimentella studier samt studier avseende kardiovaskulär risk/risk-faktorer hos transplanterade patienter kan man dra slutsatsen MMF sannolikt inte har någon tydligt negativ inverkan på risken för kardiovaskulär sjukdom men även denna typ av data är begränsad och delvis motsägelsefull.

### Referenser

1. Ginzler EM, Dooley MA, Aranow C, Kim MY, Buyon J, Merrill JT, et al. Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis. *N Engl J Med.* 2005;353(21):2219-28.
2. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, Aringer M, Bajema I, Boletis JN, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(6):736-45.
3. Tashkin DP, Roth MD, Clements PJ, Furst DE, Khanna D, Klerup EC, et al. Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLS II): a randomised controlled, double-blind, parallel group trial. *Lancet Respir Med.* 2016;4(9):708-19.
4. Herrick AL, Pan X, Peytrignet S, Lunt M, Hesselstrand R, Mouthon L, et al. Treatment outcome in early diffuse cutaneous systemic sclerosis: the European Scleroderma Observational Study (ESOS). *Ann Rheum Dis.* 2017;76(7):1207-18.
5. Fernandez-Codina A, Walker KM, Pope JE, Scleroderma Algorithm G. Treatment Algorithms for Systemic Sclerosis According to Experts. *Arthritis Rheumatol.* 2018;70(11):1820-8.

6. Barsotti S, Lundberg IE. Current Treatment for Myositis. *Curr Treatm Opt Rheumatol*. 2018;4(4):299-315.
7. Yates M, Watts RA, Bajema IM, Cid MC, Crestani B, Hauser T, et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(9):1583-94.
8. Moder KG. Mycophenolate mofetil: new applications for this immunosuppressant. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2003;90(1):15-9; quiz 20, 78.
9. van Leuven SI, Kastelein JJ, Allison AC, Hayden MR, Stroes ES. Mycophenolate mofetil (MMF): firing at the atherosclerotic plaque from different angles? *Cardiovasc Res*. 2006;69(2):341-7.
10. Shimizu H, Takahashi M, Takeda S, Inoue S, Fujishiro J, Hakamata Y, et al. Mycophenolate mofetil prevents transplant arteriosclerosis by direct inhibition of vascular smooth muscle cell proliferation. *Transplantation*. 2004;77(11):1661-7.
11. Gibson WT, Hayden MR. Mycophenolate mofetil and atherosclerosis: results of animal and human studies. *Ann N Y Acad Sci*. 2007;1110:209-21.
12. von Vietinghoff S, Koltsova EK, Mestas J, Diehl CJ, Witztum JL, Ley K. Mycophenolate mofetil decreases atherosclerotic lesion size by depression of aortic T-lymphocyte and interleukin-17-mediated macrophage accumulation. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(21):2194-204.
13. FASS 2020 [Available from: <https://www.fass.se/lakare>].
14. Kiani AN, Magder LS, Petri M. Mycophenolate mofetil (MMF) does not slow the progression of subclinical atherosclerosis in SLE over 2 years. *Rheumatol Int*. 2012;32(9):2701-5.
15. van Leuven SI, Mendez-Fernandez YV, Wilhelm AJ, Wade NS, Gabriel CL, Kastelein JJ, et al. Mycophenolate mofetil but not atorvastatin attenuates atherosclerosis in lupus-prone LDLr(-/-) mice. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(3):408-14.
16. Taylor EB, Ryan MJ. Immunosuppression With Mycophenolate Mofetil Attenuates Hypertension in an Experimental Model of Autoimmune Disease. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(3).
17. Stojan G, Petri M. Atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2013;62(3):255-62.
18. Furie RA, Aroca G, Cascino MD, Garg JP, Rovin BH, Alvarez A, et al. B-cell depletion with obinutuzumab for the treatment of proliferative lupus nephritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(1):100-7.
19. Zhang QY, Xing P, Ren H, Chen XN, Xie JY, Zhang W, et al. Mycophenolate mofetil or tacrolimus compared with azathioprine in long-term maintenance treatment for active lupus nephritis. *Front Med-Prc*. 2022.
20. McMahon M, Skaggs B, Grossman J, Wong WK, Sahakian L, Chen W, et al. Comparison of PREDICTS atherosclerosis biomarker changes after initiation of new treatments in patients with SLE. *Lupus Sci Med*. 2019;6(1):e000321.
21. McMahon M, Skaggs BJ, Grossman JM, Sahakian L, Fitzgerald J, Wong WK, et al. A panel of biomarkers is associated with increased risk of the presence and progression of atherosclerosis in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(1):130-9.
22. Hiemstra TF, Walsh M, Mahr A, Savage CO, de Groot K, Harper L, et al. Mycophenolate mofetil vs azathioprine for remission maintenance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010;304(21):2381-8.

23. Choi MY, Li D, Feldman CH, Yoshida K, Guan H, Kim SC, et al. Comparative risks of cardiovascular disease events among SLE patients receiving immunosuppressive medications. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(8):3789-98.
24. Marcen R. Immunosuppressive drugs in kidney transplantation: impact on patient survival, and incidence of cardiovascular disease, malignancy and infection. *Drugs*. 2009;69(16):2227-43.
25. Morales JM. Influence of the new immunosuppressive combinations on arterial hypertension after renal transplantation. *Kidney Int Suppl*. 2002(82):S81-7.
26. Spagnoletti G, Citterio F, Favi E, Rossi E, Delreno F, De Santis I, et al. Cardiovascular risk profile in kidney transplant recipients treated with two immunosuppressive regimens: tacrolimus and mycophenolate mofetil versus everolimus and low-dose cyclosporine. *Transplant Proc*. 2009;41(4):1175-7.
27. Morales JM, Dominguez-Gil B. Impact of tacrolimus and mycophenolate mofetil combination on cardiovascular risk profile after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(12 Suppl 3):S296-303.
28. Boots JM, Christiaans MH, van Hooff JP. Effect of immunosuppressive agents on long-term survival of renal transplant recipients: focus on the cardiovascular risk. *Drugs*. 2004;64(18):2047-73.
29. Ichimaru N, Yamanaka K, Kato T, Kakuta Y, Abe T, Imamura R, et al. Risk factors and incidence for lipid abnormalities in kidney transplant patients. *Transplant Proc*. 2015;47(3):672-4.
30. Montero N, Pascual J. Immunosuppression and Post-transplant Hyperglycemia. *Curr Diabetes Rev*. 2015;11(3):144-54.
31. Schmeding M, Kiessling A, Neuhaus R, Heidenhain C, Bahra M, Neuhaus P, et al. Mycophenolate mofetil monotherapy in liver transplantation: 5-year follow-up of a prospective randomized trial. *Transplantation*. 2011;92(8):923-9.
32. Hara Y, Kawagishi N, Nakanishi W, Tokodai K, Nakanishi C, Miyagi S, et al. Prevalence and risk factors of obesity, hypertension, dyslipidemia and diabetes mellitus before and after adult living donor liver transplantation. *Hepatol Res*. 2015;45(7):764-70.
33. Albeldawi M, Aggarwal A, Madhwal S, Cywinski J, Lopez R, Egtesad B, et al. Cumulative risk of cardiovascular events after orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl*. 2012;18(3):370-5.
34. Cuervas-Mons V, Herrero JJ, Gomez MA, Gonzalez-Pinto I, Serrano T, de la Mata M, et al. Impact of tacrolimus and mycophenolate mofetil regimen vs. a conventional therapy with steroids on cardiovascular risk in liver transplant patients. *Clin Transplant*. 2015;29(8):667-77.
35. David KM, Morris JA, Steffen BJ, Chi-Burris KS, Gotz VP, Gordon RD. Mycophenolate mofetil vs. azathioprine is associated with decreased acute rejection, late acute rejection, and risk for cardiovascular death in renal transplant recipients with pre-transplant diabetes. *Clin Transplant*. 2005;19(2):279-85.

# NSAID, COXIBER

Anna Södergren

2024-11-11

### Bakgrund

Icke-steroida anti-inflammatoriska läkemedel (NSAID) är en stor grupp läkemedel med det gemensamma att de hämmar cyklooxygenasenzymerna (cox 1 och 2) mer eller mindre specifikt. Hämmningen av cox 2 ger en hämning av prostagladinsyntesen och därmed minskade inflammationssymtom, medan hämning av cox 1 snarare bidrar till påverkan på magtarmslemhinna samt trombocytfunktion. På senare år har en grupp preparat utvecklats med en specificitet för hämning av cox 2, sk coxiber.

Såväl NSAID-preparat samt coxiber används i stor utsträckning som smärtstillning hos patienter med reumatologisk sjukdom. Hos dessa har de mycket god effekt på smärta och stelhet. Att denna typ av läkemedel kan vara sammankopplad med en ökad risk för kardiovaskulär sjukdom (KVS) uppmärksammades i samband med att rofecoxib (Vioxx) fick dras in pga denna riskökning [1]. Sedan dess har detta område uppmärksammats i ökande utsträckning. Samtliga i Sverige nu godkända coxiber samt diklofenak har kontraindikationen kronisk hjärtsvikt (NYHA II-IV) samt etablerad ischemisk hjärtsjukdom, perifer kärlsjukdom och/eller cerebrovaskulär sjukdom [2]. I Sverige har dessutom övriga godkända NSAID-preparat kontraindikationen svår hjärtsvikt (NYHA IV) [2]. Mekanismen för den ökade risken för KVS debatteras, men skulle kunna förklaras med ökad risk för trombos vid en obalans mellan den cox-1-beroende tromboxansyntesen i trombocyter och den cox-2-beroende prostacyklinsyntesen i endotelet [3]. Vidare torde en blodtrycksökning, genom påverkan av prostaglandiner vilket ger en minskning av njurgenomblödning och glomerulär filtrationshastighet, ge en ökad risk för KVS på sikt [4].

Olika NSAID-preparat har något olika verkningsmekanism och därmed också olika biverkningsprofil både avseende KV risk och andra biverkningar. Flertalet NSAID, inklusive naproxen, och coxiber ger en protrombotisk obalans i prostaglandin-tromboxan-sytemet vilken kvarstår mellan doserna. Naproxen inhiberar bildningen av tromboxan och inhiberar även aggregationen av blodplättar och har så lång halveringstid att substansens skyddande effekt kvarstår mellan doserna, men vid lägre doser än maxdos blir även naproxen protrombotiskt [5]. Noteras bör dock att vissa NSAID-preparat och coxiber snarast motverkar acetylsalicylsyrans skyddande effekt vid ökad KV risk [5, 6]. Denna interaktion är störst för mer cox 1-specifika preparat och en studie finner också att interaktionen är signifikant för naproxen och ibuprofen men inte för etoricoxib och meloxicam [6]. Det finns dock indikationer på att denna interaktion kan sakna praktisk betydelse hos patienter med RA [7] men ger en märkbar riskökning för KVS hos patienter med artros som kombinerar naproxen med acetylsalicylsyra [8].

### Kardiovaskulära riskfaktorer vid inflammatorisk reumatisk sjukdom

NSAID kan ge ökad ödemtendens, och baserat på kunskap från studier på normalpopulation ska även patienter med inflammatorisk reumatisk sjukdom och högt blodtryck monitoreras noggrant vid förskrivning av NSAID-preparat [9]. En studie visar också en större utsättningsfrekvens pga hypertoni hos artritpatienter som behandlas med högdos etoricoxib jämfört med diklofenak, men ingen skillnad i lågdosgrupperna [10]. Det bör också tas i

beaktande att NSAID förbättrar rörligheten hos patienter med reumatisk sjukdom vilken kan motverka den negativa effekt dessa läkemedel kan ha på vissa KV riskfaktorer.

### **Sammantagen kardiovaskulär risk vid inflammatorisk reumatisk sjukdom**

I MEDAL-studien följdes över 17 000 individer med artritsjukdom i vardera gruppen under nästan 1 års tid. Här jämfördes etoricoxib 60 eller 90 mg/dag med diklofenak 50 mgx3/dag eller 75 mgx2/dag [10]. Man fann inte någon skillnad avseende KV event mellan grupperna. Liknande resultat har vistats i flera jämförande studier där celecoxib jämfördes med andra NSAID hos patienter med RA. I två studier gjordes direkta jämförelser mellan grupperna där ingen skillnad i KVS kunde ses mellan behandlingsgrupperna efter justering [11, 12]. När risken för stroke undersöktes sågs en riskökning hos patienter med RA behandlade med icke-selektiva NSAID, däremot sågs inte denna riskökning för dem som behandlats med celecoxib [13].

En annan studie inkluderade 923 patienter med nydiagnostiserad artritsjukdom vilka följdes under ca 10 år. Sjuttio procent av dessa behandlades med någon NSAID vid något tillfälle under studietiden, det vanligaste NSAID-preparatet var diklofenak. Denna studie visar snarast en lägre risk för död pga KVS hos patienter som någonsin varit behandlade med NSAID jämfört med patienter som aldrig använt NSAID [14]. De fann dock ingen relation mellan behandlingstiden för NSAID och riskreduktionen för KVS. En brittisk registerstudie fann att patienter med RA eller SLE under behandling med NSAID inte hade ökad risk för hjärtinfarkt jämfört med patienter utan dessa diagnoser och utan NSAID [15]. De fann dock att RA eller SLE patienter som nyligen avslutat NSAID-behandling hade klart ökad risk för hjärtinfarkt jämfört med patienter utan dessa diagnoser och utan NSAID. En brittisk studie baserad på journaluppgifter fann inte ökad risk för KVS hos RA patienter behandlade med NSAID jämfört med dem utan NSAID [16]. Om patienter med naproxen uteslöts ökade riskestimatet något men var fortsatt inte signifikant. Ytterligare en registerbaserad studie från Danmark visar på en ökad risk för KVS hos patienter med RA exponerade för någon NSAID, men denna risk var i absoluta tal mindre än för matchade kontroller utan RA där individer exponerade för NSAID hade en 51% ökad risk för KVS jämfört med icke-exponerade [17]. Av de undersökta NSAID-preparaten visade endast diklofenak och rofecoxib en signifikant ökad risk för KVS hos patienter med RA, för exponerade jämför med oexponerade. Endast ibuprofen visade på en dosberoende ökad risk inom RA-gruppen. En taiwanesisk retrospektiv kohortstudie jämförde topikala NSAID med per oral NSAID hos 46 017 patienter med RA [18]. De fann att patienter med topikala NSAID hade signifikant lägre risk för KVS än patienter med per orala NSAID. En studie från Danmark som sammanställt självrapporterade data avseende läkemedelsbehandling hos patienter med RA såg ingen skillnad mellan behandling med opioider eller NSAID, i vare sig sammantagen MACE eller någon av dess komponenter såsom hjärtinfarkt och stroke [19].

En meta-analys avseende ett flertal läkemedels risk för KVS vid RA visar på att, i de inkluderade studierna, står rofecoxib i stort sett helt för den ökade risken för KVS som kunde ses för NSAID-behandling [20]. Mer nyligt publicerade meta-analyser visar på att poolad riskratio inte är signifikant ökad vare sig för behandling med celecoxib eller konventionella NSAID respektive att samtliga analyserade NSAID-preparat, inklusive coxiber, är likvärdiga avseende risk för KVS hos patienter med RA [21, 22]. En översiktsartikel drar till och med slutsatsen att NSAID, inklusive coxiber, kan minska risken för KVS hos patienter med kroniska inflammatoriska sjukdomar [23].

Avseende patienter med ankyloserande spondylit (AS) eller spondartirter (SpA) visar en

svensk registerbaserad kohortstudie ingen signifikant skillnad i risk, efter justering för riskfaktorer, för aterosklerotiska händelser hos patienter exponerade för ingen NSAID, etoricoxib eller celecoxib jämfört med exponering för oselektiva NSAID [24]. Inte heller fanns någon statistisk signifikant skillnad i risk för aterosklerotiska händelser när de olika NSAID-preparaten (ibuprofen, indometacin, ketoprofen, naproxen) jämfördes mot diklofenak. Liknade resultat ses i en registerbaserad studie från Taiwan, där risken för KVS inte var signifikant skild för patienter med AS behandlade med NSAID jämfört med patienter med AS men utan NSAID [25]. I denna studie sågs en trend att en längre, och regelbunden, behandling snarast ger en minskad risk för KVS hos patienter med AS. I en koreansk studie noteras däremot en statistisk signifikant ökad risk för KVS hos patienter med AS som använt högdos NSAID jämfört med dem som använt lågdos NSAID, för såväl sammantagen kardiovaskulär sjukdom som ischemisk hjärtsjukdom eller stroke separat [26].

En Cochrane-genomgång från 2013 visar på avsaknaden av ordentliga jämförande studier mellan olika NSAID hos patienter med reumatologisk sjukdom och en ökad risk för KVS [27]. De rekommenderar försiktighet vid förskrivning av NSAID preparat till patienter med  $\geq 2$  KV riskfaktorer men konstaterar att detta råd baseras på studier på normalbefolkning. I EULARs rekommendationer om KVS noteras som en av de tio rekommendationerna att ”effekten av NSAID-preparat och coxiber på den kardiovaskulära risken är inte väl undersökt och behöver studeras vidare, ändå ska vi vara försiktiga vid förskrivning av dessa särskilt för patienter med KVS eller flera KV riskfaktorer” [28] (förf. översättning).

### **Hjärtsvikt vid inflammatorisk reumatisk sjukdom**

Det finns en känd ökad risk för hjärtsvikt vid all typ av NSAID-behandling genom att NSAID ger en ökad risk för vätskeretention och förhöjt blodtryck [29]. Däremot visar en meta-analys från 2008 med sex studier inkluderande patienter med artritdiagnos ingen ökad risk för hjärtsvikt vid NSAID behandling jämfört med patienter utan sådan behandling (OR 1.14; 95% CI 0.85-1.53) [30]. MEDAL-studien inkluderade patienter med artros eller RA och jämförde etoricoxib med diklofenak avseende risk för utveckling av hjärtsvikt [31]. Den visade ingen skillnad i risk för att utveckla hjärtsvikt mellan de två diagnosgrupperna, däremot sågs en trend för ökad risk för hjärtsvikt vid behandling med den högsta dosen etoricoxib, såväl hos patienter med RA som med artros. En delpublicering från denna studie visade att NT-proBNP kan användas för att värdera patienternas risk för framtida hjärthändelse, framför allt hjärtsvikt [32]. I dessa publikationer påpekas att många reumatiska sjukdomar i sig har en ökad risk för hjärtsvikt jämfört med normalbefolkningen vilken ska beaktas. Dock sågs i en studie från Danmark som sammanställt självrapporterade data avseende läkemedelsbehandling hos patienter med RA såg ingen skillnad mellan behandling med opioider eller NSAID, avseende frekvens av hjärtsvikt [19].

Avseende patienter med AS sågs i en koreansk studie inkluderande nästa 20 000 patienter en högre risk för hjärtsvikt hos de patienter som använt högdos NSAID jämfört med dem som använt lågdos NSAID [26].

### **Kardiovaskulär risk, hjärtsvikt eller riskfaktorer vid annan sjukdom och hos personer utan reumatisk sjukdom**

Flera observationella studier har analyserat den kardiovaskulära risken avseende NSAID-preparat. Mest studerat är diklofenak, ibuprofen och naproxen. En dansk studie analyserade data ifrån 1 028 437 friska individer, vilka hämtade ut recept på läkemedel men inte hade varit på sjukhus under 5 år [33]. En signifikant ökad risk för död eller hjärtinfarkt noterades hos individer som fått diklofenak, men inte för ibuprofen eller naproxen. Liknade resultat ses

även i en färsk studie avseende registerdata från samma land [34]. Även en kanadensisk observationell studie på 48 566 patienter med hjärtsjukdom anger att risken för hjärtinfarkt, stroke eller död jämfört med icke-användare är ökad för diklofenak, men inte för ibuprofen eller naproxen [35]. Däremot visar en kohortstudie ifrån Tennessee på 610 001 personer utan allvarlig sjukdom ingen skillnad i kardiovaskulära händelser mellan diklofenak, ibuprofen och naproxen [36]. En studie visar till och med på en skyddande effekt av naproxen där patienter behandlade med naproxen under en längre tid hade en minskad risk för hjärtinfarkt jämfört med patienter behandlade med andra NSAID (OR 0,64 95%KI [0,48;0,86]) [37]. En populationsbaserad matchad fall-kontrollstudie från Finland drog slutsatsen att alla NSAID ger en liten ökad risk för hjärtinfarkt [38]. De fann att pågående behandling med de olika NSAID gav snarlik riskökning för hjärtinfarkt (OR för de olika NSAID: indometacin: 1,7, ibuprofen 1,59, diklofenak 1,48, naproxen 1,33, piroxicam: 1,43, ketoprofen: 1,26, nabumeton: 1,24 [icke signifikant], meloxicam: 1,46, etoricoxib: 2,11, celecoxib: 1,23 [icke signifikant]). En registerstudie från Taiwan fann att det är skillnad mellan olika NSAID avseende risken för KVS, med högst risk för intravenösa NSAID-preparat [39]. De fann en riskökning för insjuknande i hjärtinfarkt för celecoxib, ketorolak, ibuprofen, diklofenak och indometacin, men inte för naproxen, ketoprofen eller meloxicam. En registerbaserad fall-kontroll studie fann dock att en ökning i KVS inte kommer den första månaden av NSAID-behandling utan snarare efter några månaders användning [40]. De visade också att naproxen hade minst ökning av KVS medan diklofenak hade störst sådan ökning. En annan brittisk registerbaserad studie inkluderande 8700 fall med hjärtinfarkt och 34000 kontroller fann inte någon skillnad i risken för KVS för de olika NSAID-preparaten [15]. Jämfört med patienter som aldrig använt NSAID var risken för förstagångshändelse av hjärtinfarkt hos patienter som någonsin behandlats med NSAID lika. Däremot fann de en signifikant ökad risk för hjärtinfarkt de närmast 59 dagarna efter avslutad NSAID-behandling (dag 1-29: OR 1,52 95%KI [1,33;1,74], dag 30-5 : OR 1,44 95%KI [1,21;1,70]). Denna riskökning var också störst för dem med längsta behandlingstiden.

Liknande resultat ses avseende hjärtsvikt där risken för död efter diagnos med hjärtsvikt var ökad för samtliga NSAID, med ett HR (95%KI) för död på 1,75 (1,63-1,88) för celecoxib, 1,31 (1,25-1,37), för ibuprofen, 2,08 (1,95-2,21) för diklofenak, 1,22 (1,07-1,39) för naproxen och 1,28 (1,21-1,35) för övriga NSAID [41]. En mer nyligen publicerad meta-analys visar dock på en ökad risk för hjärtsvikt framförallt för konventionella NSAID RR (95%KI): 1,35 (1,15-1,57) som inte är lika tydlig för selektiva coxiber (1,03 [ 0,92-1,16]). En meta-analys avseende risken för förvärrad hjärtsvikt visar att även denna är ökad för samtliga studerade NSAID (poolad RR [95%KI]: 1,39 [1,20;1,62]) [42]. Detta stämmer väl med de kontraindikationer som finns för preparaten (se Bakgrund).

Avseende coxiber har antalet studier jämförande coxiber och NSAID-preparat exploderat efter Vioxx-skandalen. Flera av dessa jämför celecoxib med alla övriga NSAID eller ett urval av övriga NSAID. Vid jämförelser mellan celecoxib och ibuprofen, diklofenak eller naproxen ses en lika hög risk i bägge grupperna [43-46]. I en stor studie, där syftet var att undersöka den skyddande effekten vid kolonpolyper, fann man en ökad frekvens KVS hos patienter behandlade med celecoxib. Jämfört med placebobehandlade patienter hade patienter behandlade med celecoxib 200 mgx2/dag i 2-3 år ett HR 2,3 och de behandlade med celecoxib 400mgx2/dag ett HR 3,4 för KVS [47]. Den studien avbröts i förtid pga den ökade risken för KVS.

Flera systematiska översikter respektive meta-analyser anger att risken för hjärtinfarkt utifrån de inkluderade studierna är tydligt ökad för diklofenak, osäker avseende celecoxib, men inte

ökad för ibuprofen, naproxen [48-53]. Detta stöds även av en nyligen publicerad dansk studie på nästan 60 000 patienter med gikt [54]. En genomgång av Europeiska läkemedelsverket (EMA) publicerad 2012 drar slutsatsen att alla NSAID ska användas i så låg dos som möjligt och under så kort period som möjligt [55]. Vidare drar EMA slutsatsen att diklofenak verkar ha betydligt högre risk för KVS än naproxen och även högre än ibuprofen. Detta innebär att diklofenak, i likhet med coxiberna, blir kontraindicerat hos patienter med etablerad KVS [56].

## Sammanfattning

- Alla idag godkända coxiber samt diklofenak är i Sverige kontraindicerade hos patienter med kronisk hjärtsvikt samt vid etablerad kardiovaskulär sjukdom. I Sverige har dessutom övriga godkända NSAID-preparat kontraindikationen svår hjärtsvikt
- All behandling med NSAID-preparat eller coxiber ska ske med så låg dos som möjligt under kortast möjliga tid och patientens behov av symtomlindring och svar på behandlingen ska utvärderas regelbundet
- Avseende effekt på kardiovaskulära riskfaktorer finns studier som konkluderar att alla NSAID-preparat och coxiber bör förskrivas med försiktighet till patienter med en ökad kardiovaskulär risk (t.ex. stark hereditet, hypertoni, hyperlipidemi, diabetes mellitus eller rökning), men inga direkta studier på de olika riskfaktorerna
- Avseende sammantagen effekt på kardiovaskulär risk är samtliga NSAID-preparat och coxiber behäftade med en mer eller mindre ökad risk för kardiovaskulär sjukdom vid studier på normalbefolkning. Vad gäller patienter med reumatologiska sjukdomar finns ännu inte tillräckliga data, men det finns inga belägg för att dagens förskrivningsmönster är skadligt utifrån ett kardiovaskulärt perspektiv
- Den ökade kardiovaskulära risken med NSAID-preparat och coxiber kvarstår flera veckor efter avslutad behandling hos patienter med reumatisk sjukdom
- Hos patienter behandlade med acetylsalicylsyra på grund av ökad kardiovaskulär risk bör eventuella interaktioner beaktas noga. Flertalet NSAID-preparat, mest studerat för naproxen och ibuprofen, kan minska acetylsalicylsyrans skyddande effekt.
- För de NSAID som inte har kontraindikationen hjärtsvikt verkar det ändå finnas en riskökning för förvärrad hjärtsvikt hos normalbefolkning. Denna är inte lika tydlig hos patienter med reumatisk sjukdom där en större underliggande risk för hjärtsvikt kan finnas

## Referenser

1. Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R, Davis B, et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. *The New England journal of medicine*. 2000;343(21):1520-8, 2 p following 8.
2. FASS. 2020.
3. Garcia Rodriguez LA, Tacconelli S, Patrignani P. Role of dose potency in the prediction of risk of myocardial infarction associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the general population. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;52(20):1628-36.
4. Salvo F, Antoniazzi S, Duong M, Molimard M, Bazin F, Fourier-Reglat A, et al. Cardiovascular events associated with the long-term use of NSAIDs: a review of randomized controlled trials and observational studies. *Expert opinion on drug safety*. 2014;13(5):573-85.
5. Bolten WW. Problem of the atherothrombotic potential of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Annals of the rheumatic diseases*. 2006;65(1):7-13.

6. Meek IL, Vonkeman HE, Kasemier J, Movig KL, van de Laar MA. Interference of NSAIDs with the thrombocyte inhibitory effect of aspirin: a placebo-controlled, ex vivo, serial placebo-controlled serial crossover study. *European journal of clinical pharmacology*. 2013;69(3):365-71.
7. Solomon DH, Libby P, Yeomans ND, Wang Q, Wolski KE, Nissen SE, et al. The potential benefits of aspirin for primary cardiovascular prevention in rheumatoid arthritis: a secondary analysis of the PRECISION Trial. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(8):1364-9.
8. Wei J, Zeng C, Lane NE, Li X, Lei G, Zhang Y. Interactions of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs and Aspirin and Risk of Cardiovascular Disease in Patients With Osteoarthritis. *Am J Epidemiol*. 2023 Sep 1;192(9):1432-1448.
9. Nurmohamed MT, van Halm VP, Dijkmans BA. Cardiovascular risk profile of antirheumatic agents in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Drugs*. 2002;62(11):1599-609.
10. Cannon CP, Curtis SP, FitzGerald GA, Krum H, Kaur A, Bolognese JA, et al. Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. *Lancet*. 2006;368(9549):1771-81.
11. Hirayama A, Tanahashi N, Daida H, Ishiguro N, Chachin M, Sugioka T, et al. Assessing the cardiovascular risk between celecoxib and nonselective nonsteroidal antiinflammatory drugs in patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*. 2014;78(1):194-205.
12. Solomon DH, Husni ME, Wolski KE, Wisniewski LM, Borer JS, Graham DY, et al. Differences in Safety of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs in Patients With Osteoarthritis and Patients With Rheumatoid Arthritis: A Randomized Clinical Trial. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ)*. 2018;70(4):537-46.
13. Chen YR, Hsieh FI, Chang CC, Chi NF, Wu HC, Chiou HY. Effect on Risk of Stroke and Acute Myocardial Infarction of Nonselective Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs in Patients With Rheumatoid Arthritis. *The American journal of cardiology*. 2018;121(10):1271-7.
14. Goodson NJ, Brookhart AM, Symmons DP, Silman AJ, Solomon DH. Non-steroidal anti-inflammatory drug use does not appear to be associated with increased cardiovascular mortality in patients with inflammatory polyarthritis: results from a primary care based inception cohort of patients. *Annals of the rheumatic diseases*. 2009;68(3):367-72.
15. Fischer LM, Schlienger RG, Matter CM, Jick H, Meier CR. Discontinuation of nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy and risk of acute myocardial infarction. *Archives of internal medicine*. 2004;164(22):2472-6.
16. Grigoriou A, Ibrahim F, Chaabo K, Scott DL, Steer S, Galloway J. Cardiovascular risk with NSAIDs in rheumatoid arthritis: an analysis using routinely collected data. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(4):763-4.
17. Lindhardtsen J, Gislason GH, Jacobsen S, Ahlehoff O, Olsen AM, Madsen OR, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a nationwide cohort study. *Annals of the rheumatic diseases*. 2014;73(8):1515-21.
18. Lin TC, Solomon DH, Tedeschi SK, Yoshida K, Kao Yang YH. Comparative Risk of Cardiovascular Outcomes Between Topical and Oral Nonselective NSAIDs in Taiwanese Patients With Rheumatoid Arthritis. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(11).
19. Ozen G, Pedro S, Michaud K. Major adverse cardiovascular events and mortality with opioids versus NSAIDs initiation in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2023 Nov;82(11):1487-1494.

20. Roubille C, Richer V, Starnino T, McCourt C, McFarlane A, Fleming P, et al. The effects of tumour necrosis factor inhibitors, methotrexate, non-steroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids on cardiovascular events in rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2015;74(3):480-9.
21. van Walsem A, Pandhi S, Nixon RM, Guyot P, Karabis A, Moore RA. Relative benefit-risk comparing diclofenac to other traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase-2 inhibitors in patients with osteoarthritis or rheumatoid arthritis: a network meta-analysis. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:66.
22. Cheng BR, Chen JQ, Zhang XW, Gao QY, Li WH, Yan LJ, et al. Cardiovascular safety of celecoxib in rheumatoid arthritis and osteoarthritis patients: A systematic review and meta-analysis. *PloS one*. 2021;16(12):e0261239.
23. Braun J, Baraliakos X, Westhoff T. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cardiovascular risk - a matter of indication. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2020;50(2):285-8.
24. Kristensen LE, Jakobsen AK, Askling J, Nilsson F, Jacobsson LT. Safety of Etoricoxib, Celecoxib, and Nonselective Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs in Ankylosing Spondylitis and Other Spondyloarthritis Patients: A Swedish National Population-Based Cohort Study. *Arthritis care & research*. 2015;67(8):1137-49.
25. Tsai WC, Ou TT, Yen JH, Wu CC, Tung YC. Long-term frequent use of non-steroidal anti-inflammatory drugs might protect patients with ankylosing spondylitis from cardiovascular diseases: a nationwide case-control study. *PloS one*. 2015;10(5):e0126347.
26. Kim JW, Yoon JS, Park S, Kim H, Lee JS, Choe JY. Risk of cardiovascular disease with high-dose versus low-dose use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2024 Jul 15;83(8):1028-1033.
27. Marks JL, van der Heijde DM, Colebatch AN, Buchbinder R, Edwards CJ. Pain pharmacotherapy in patients with inflammatory arthritis and concurrent cardiovascular or renal disease: a Cochrane systematic review. *J Rheumatol Suppl*. 2012;90:81-4.
28. Peters MJ, Symmons DP, McCarey D, Dijkmans BA, Nicola P, Kvien TK, et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2010;69(2):325-31.
29. Schmidt M, Lamberts M, Olsen AM, Fosbøll EL, Niessner A, Tamargo J, et al. Cardiovascular safety of non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs: review and position paper by the working group for Cardiovascular Pharmacotherapy of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2016;2(2):108-18.
30. Scott PA, Kingsley GH, Scott DL. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and cardiac failure: meta-analyses of observational studies and randomised controlled trials. *Eur J Heart Fail*. 2008;10(11):1102-7.
31. Krum H, Curtis SP, Kaur A, Wang H, Smugar SS, Weir MR, et al. Baseline factors associated with congestive heart failure in patients receiving etoricoxib or diclofenac: multivariate analysis of the MEDAL program. *Eur J Heart Fail*. 2009;11(6):542-50.
32. Ruff CT, Morrow DA, Jarolim P, Ren F, Contant CF, Kaur A, et al. Evaluation of NT-proBNP and high sensitivity C-reactive protein for predicting cardiovascular risk in patients with arthritis taking longterm nonsteroidal antiinflammatory drugs. *The Journal of rheumatology*. 2011;38(6):1071-8.
33. Fosbøl E, Køber L, Torp-Pedersen C, Gislason G. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs among healthy individuals. *Expert opinion on drug safety*. 2010;9(6):893-903.

34. Schmidt M, Sorensen HT, Pedersen L. Diclofenac use and cardiovascular risks: series of nationwide cohort studies. *BMJ (Clinical research ed)*. 2018;362:k3426.
35. Ray WA, Varas-Lorenzo C, Chung CP, Castellsague J, Murray KT, Stein CM, et al. Cardiovascular risks of nonsteroidal antiinflammatory drugs in patients after hospitalization for serious coronary heart disease. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2009;2(3):155-63.
36. Roumie CL, Choma NN, Kaltenbach L, Mitchel EF, Jr., Arbogast PG, Griffin MR. Non-aspirin NSAIDs, cyclooxygenase-2 inhibitors and risk for cardiovascular events—stroke, acute myocardial infarction, and death from coronary heart disease. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2009;18(11):1053-63.
37. Rahme E, Pilote L, LeLorier J. Association between naproxen use and protection against acute myocardial infarction. *Archives of internal medicine*. 2002;162(10):1111-5.
38. Helin-Salmivaara A, Virtanen A, Vesalainen R, Gronroos JM, Klaukka T, Idanpaan-Heikkila JE, et al. NSAID use and the risk of hospitalization for first myocardial infarction in the general population: a nationwide case-control study from Finland. *European heart journal*. 2006;27(14):1657-63.
39. Shau WY, Chen HC, Chen ST, Chou HW, Chang CH, Kuo CW, et al. Risk of new acute myocardial infarction hospitalization associated with use of oral and parenteral non-steroidal anti-inflammation drugs (NSAIDs): a case-crossover study of Taiwan's National Health Insurance claims database and review of current evidence. *BMC cardiovascular disorders*. 2012;12:4.
40. Garcia Rodriguez LA, Gonzalez-Perez A. Long-term use of non-steroidal anti-inflammatory drugs and the risk of myocardial infarction in the general population. *BMC medicine*. 2005;3:17.
41. Gislason GH, Rasmussen JN, Abildstrom SZ, Schramm TK, Hansen ML, Fosbøl EL, et al. Increased mortality and cardiovascular morbidity associated with use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in chronic heart failure. *Archives of internal medicine*. 2009;169(2):141-9.
42. Ungprasert P, Srivali N, Kittanamongkolchai W. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of heart failure exacerbation: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Intern Med*. 2015;26(9):685-90.
43. White WB, Faich G, Whelton A, Maurath C, Ridge NJ, Verburg KM, et al. Comparison of thromboembolic events in patients treated with celecoxib, a cyclooxygenase-2 specific inhibitor, versus ibuprofen or diclofenac. *The American journal of cardiology*. 2002;89(4):425-30.
44. MacDonald TM, Hawkey CJ, Ford I, McMurray JJV, Scheiman JM, Hallas J, et al. Randomized trial of switching from prescribed non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs to prescribed celecoxib: the Standard care vs. Celecoxib Outcome Trial (SCOT). *European heart journal*. 2017;38(23):1843-50.
45. Nissen SE, Yeomans ND, Solomon DH, Luscher TF, Libby P, Husni ME, et al. Cardiovascular Safety of Celecoxib, Naproxen, or Ibuprofen for Arthritis. *The New England journal of medicine*. 2016;375(26):2519-29.
46. Johnsen SP, Larsson H, Tarone RE, McLaughlin JK, Norgard B, Friis S, et al. Risk of hospitalization for myocardial infarction among users of rofecoxib, celecoxib, and other NSAIDs: a population-based case-control study. *Archives of internal medicine*. 2005;165(9):978-84.
47. Solomon SD, McMurray JJ, Pfeffer MA, Wittes J, Fowler R, Finn P, et al. Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. *The New England journal of medicine*. 2005;352(11):1071-80.

48. Kearney P, Baigent C, Godwin J, Halls H, Emberson J, 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 (Clinical research ed)*. 2006;332(7553):1302-8.
49. Trelle S, Reichenbach S, Wandel S, Hildebrand P, Tschannen B, Villiger PM, et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed)*. 2011;342:c7086.
50. Bhalra N, Emberson J, Merhi A, Abramson S, Arber N, Baron JA, et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2013;382(9894):769-79.
51. McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase: a systematic review of the observational studies of selective and nonselective inhibitors of cyclooxygenase 2. *JAMA*. 2006;296(13):1633-44.
52. Scott PA, Kingsley GH, Smith CM, Choy EH, Scott DL. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and myocardial infarctions: comparative systematic review of evidence from observational studies and randomised controlled trials. *Annals of the rheumatic diseases*. 2007;66(10):1296-304.
53. Pirlamarla P, Bond RM. FDA labeling of NSAIDs: Review of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in cardiovascular disease. *Trends Cardiovasc Med*. 2016;26(8):675-80.
54. Bech-Drewes A, Bonnesen K, Hauge EM, Schmidt M. Cardiovascular safety of using non-steroidal anti-inflammatory drugs for gout: a Danish nationwide case-crossover study. *Rheumatol Int*. 2024 Jun;44(6):1061-1069
55. Assessment report for Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) and cardiovascular risk. 2012. Contract No.: EMEA/H/A-5(3)/1319.
56. Läkemedelsverket. Information från Läkemedelsverket nr 4. 2013;24(4).

## RITUXIMAB

Carl Turesson 2024-11-03

### Bakgrund

Rituximab (en kimär monoklonal antikropp mot CD20 antigen på B-lymfocyter) är registrerad för behandling av svår aktiv RA med otillfredställande utfall av behandling som innefattar en eller flera TNF-hämmare, samt av de ANCA (anti-neutrofila cytoplasmatiska antikroppar) associerade vaskulitsjukdomarna granulomatös polyangit (GPA) och mikroskopisk polyangit (MPA). Utöver dessa reumatologiska indikationer är preparatet registrerat för behandling av non-Hodgkins lymfom och kronisk lymfatisk leukemi. Rituximab är inte registrerat för behandling av SLE, och flera placebokontrollerade studier visade inte någon säker effekt vid denna indikation. Det finns dock omfattande erfarenhet, och även observationella data (1), som talar för god effekt av rituximab hos vissa patienter med terapirefraktär SLE nefrit.

Erfarenheter av allvarlig försämring av hjärtsvikt hos rituximab-behandlade patienter med lymfom har lett till att rituximab enligt FASS har svår hjärtsvikt (NYHA grad IV) och annan allvarlig, okontrollerad hjärtsjukdom, som kontraindikation. FASS rekommenderar en noggrann uppföljning av patienter med RA och känd hjärtsjukdom som behandlas med rituximab.

### Kardiovaskulära riskfaktorer vid inflammatorisk reumatisk sjukdom

Det saknas systematiska studier av effekter på blodtryck, glukostolerans och fetma. Flera mindre studier har undersökt effekten på lipider. Flera studier indikerar stegring av framför allt HDL-kolesterol och apo-A1 vid behandling med rituximab (2-5), vilket skulle kunna ha anti-aterogena effekter (6).

Experimentella studier talar för att statinbehandling kan leda till förändringar i cellmembranens lipidinnehåll som leder till ett sämre svar på anti-CD20 behandling (7). En holländsk registerstudie rapporterade ett sämre utfall av rituximab-behandling för RA patienter som stod på statinbehandling efter 6 månader, men inte efter 3 månader, jämfört med dem som inte stod på statiner (8). I en sammanställning av data från kliniska prövningar med rituximab vid RA fann man dock inte något sämre kliniskt utfall hos patienter med samtidig statinbehandling (9).

### Sammanfattningen kardiovaskulär risk vid inflammatorisk reumatisk sjukdom

Det vetenskapliga underlaget när det gäller kardiovaskulär risk för patienter som behandlas med rituximab mot RA är begränsat. I en systematisk översikt konstaterade man att antalet kardiovaskulära händelser inte är ökat hos rituximab-behandlade patienter jämfört med placebo i randomiserade kliniska studier (10). I en sammanställning av samtliga tillgängliga data från kliniska prövningar av rituximab vid RA innefattades 3595 patienter som erhållit i medeltal 4 behandlingsomgångar med rituximab och följts upp i upp till 11 år (11). Incidensen av hjärtinfarkt hos dessa patienter var 0.39/100 person-år, vilket ligger i paritet med eller något under tidigare publicerade data från en jämförelsekohort utan biologisk behandling i det brittiska RA-registret (12).

En stor amerikansk observationsstudie (FORWARD) visade inte någon signifikant skillnad i risken för kardiovaskulära händelser hos patienter med RA som erhållit behandling med rituximab jämfört med dem som behandlats med konventionella syntetiska DMARDs (13). I en analys baserad på register i de nordiska länderna fann man inte några konsistenta skillnader i risken för akut koronart syndrom mellan RA-patienter som behandlats med olika biologiska DMARDs (14). Vid långtidsuppföljning såg man högre risk för akut koronart syndrom under behandling med infliximab, abatacept eller rituximab jämfört med etanercept (som var den vanligaste behandlingen) – möjligen relaterat till selektion av patienter med komplicerad eller terapirefraktär sjukdom.

### **Hjärtsvikt vid inflammatorisk reumatisk sjukdom**

En systematisk litteraturoversikt indikerade inte någon ökad risk för hjärtsvikt hos patienter med RA (15) eller ANCA-associerade vaskulit (16) som behandlats med rituximab.

### **Kardiovaskulär risk, hjärtsvikt eller riskfaktorer vid annan sjukdom och hos personer utan reumatisk sjukdom**

Det finns fallrapporter om patienter med hematologiska maligniteter och känd hjärtsvikt (17), känt akut koronart syndrom (18) eller kända riskfaktorer för kranskärlssjukdom (18) som insjuknat med allvarliga kardiovaskulära händelser i samband med behandlingsstart av rituximab. Akut cytokinfrisättningsyndrom, orsakat av omfattande B-cellsönderfall hos tumörpatienter, har föreslagits som en bakomliggande mekanism (17).

Studier av patienter med diffust, storcelligt B-cellslymfom har totalt sett inte visat någon sämre effekt av rituximab hos patienter med pågående statinbehandling (19), men en studie talade för att statiner hade betydelse för utfall av rituximab-behandling i subgruppen utan germinalcenter (20).

### **Sammanfattning**

- Rituximab är kontraindicerat vid svår hjärtsvikt och annan okontrollerad hjärtsjukdom. Noggrann uppföljning rekommenderas vid behandling av patienter med känd hjärtsjukdom.
- I kliniska prövningar, där patienter med hjärtsjukdom enligt ovan exkluderats, finns inte några data som indikerar ökad risk för kardiovaskulära händelser eller hjärtsvikt vid behandling med rituximab. Begränsade data från observationsstudier visar inte någon skillnad i kardiovaskulär risk jämfört med konventionella syntetiska DMARD-preparat.
- Rituximab förefaller ha en positiv effekt på lipidprofilen som är snarlik den som ses vid behandling med TNF-hämmare.
- Det finns teoretiskt och experimentellt underlag för att statiner skulle kunna motverka effekten av rituximab, och begränsade kliniska data som stöder detta. Detta underlag är för begränsat för att leda till några specifika rekommendationer för patienter där såväl behandling med rituximab som med statiner är aktuell.

### **Referenser**

1. Gunnarsson I, Jonsdottir T. Rituximab treatment in lupus nephritis--where do we stand? *Lupus*. 2013;22(4):381-9.
2. Kerekes G, Soltesz P, Der H, Veres K, Szabo Z, Vegvari A, et al. Effects of rituximab treatment on endothelial dysfunction, carotid atherosclerosis, and lipid profile in rheumatoid arthritis. *Clinical rheumatology*. 2009;28(6):705-10.

3. Ajeganova S, Fiskesund R, de Faire U, Hafstrom I, Frostegard J. Effect of biological therapy on levels of atheroprotective antibodies against phosphorylcholine and apolipoproteins in rheumatoid arthritis - a one year study. *Clinical and experimental rheumatology*. 2011;29(6):942-50.
4. Raterman HG, Levels H, Voskuyl AE, Lems WF, Dijkmans BA, Nurmohamed MT. HDL protein composition alters from proatherogenic into less atherogenic and proinflammatory in rheumatoid arthritis patients responding to rituximab. *Annals of the rheumatic diseases*. 2013;72(4):560-5.
5. Mathieu S, Pereira B, Dubost JJ, Lusson JR, Soubrier M. No significant change in arterial stiffness in RA after 6 months and 1 year of rituximab treatment. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2012;51(6):1107-11.
6. Naerr GW, Rein P, Saely CH, Drexel H. Effects of synthetic and biological disease modifying antirheumatic drugs on lipid and lipoprotein parameters in patients with rheumatoid arthritis. *Vascular pharmacology*. 2016;81:22-30.
7. Deans JP, Li H, Polyak MJ. CD20-mediated apoptosis: signalling through lipid rafts. *Immunology*. 2002;107(2):176-82.
8. Arts EE, Jansen TL, Den Broeder A, Vonkeman HE, Dutmer E, Van de Laar MA, et al. Statins inhibit the antirheumatic effects of rituximab in rheumatoid arthritis: results from the Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring (DREAM) registry. *Annals of the rheumatic diseases*. 2011;70(5):877-8.
9. Lehane PB, Lacey S, Hessey EW, Jahreis A. Effect of concomitant statins on rituximab efficacy in patients with rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2014;73(10):1906-8.
10. Novikova DS, Popkova TV, Nasonov EL. The effect of anti-B-cell therapy on the development of atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. *Current pharmaceutical design*. 2012;18(11):1512-8.
11. van Vollenhoven RF, Fleischmann RM, Furst DE, Lacey S, Lehane PB. Longterm Safety of Rituximab: Final Report of the Rheumatoid Arthritis Global Clinical Trial Program over 11 Years. *The Journal of rheumatology*. 2015;42(10):1761-6.
12. Dixon WG, Watson KD, Lunt M, Hyrich KL, Silman AJ, Symmons DP. Reduction in the incidence of myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis who respond to anti-tumor necrosis factor alpha therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis and rheumatism*. 2007;56(9):2905-12.
13. Ozen G, Pedro S, Michaud K. The risk of cardiovascular events associated with disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis care & research*. 2020.
14. Delcoigne B, Ljung L, Provan SA, Glinborg B, Hetland ML, Grøn KL, et al. Short-term, intermediate-term and long-term risks of acute coronary syndrome in cohorts of patients with RA starting biologic DMARDs: results from four Nordic countries. *Annals of the rheumatic diseases*. 2022;81(6):789-97.
15. Tavakolpour S, Alesaeidi S, Darvishi M, GhasemiAdl M, Darabi-Monadi S, Akhlaghdoust M, et al. A comprehensive review of rituximab therapy in rheumatoid arthritis patients. *Clinical rheumatology*. 2019;38(11):2977-94.
16. Ayan G, Esatoglu SN, Hatemi G, Ugurlu S, Seyahi E, Melikoglu M, et al. Rituximab for anti-neutrophil cytoplasmic antibodies-associated vasculitis: experience of a single center and systematic review of non-randomized studies. *Rheumatology international*. 2018;38(4):607-22.
17. Nikolaidis LA. When cancer and heart failure cross paths: a case report of severe cardiorenal compromise associated with the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab

in a patient with dilated cardiomyopathy. Congestive heart failure (Greenwich, Conn). 2001;7(4):223-7.

18. Armitage JD, Montero C, Benner A, Armitage JO, Bociek G. Acute coronary syndromes complicating the first infusion of rituximab. *Clinical lymphoma & myeloma*. 2008;8(4):253-5.

19. Koo YX, Tan DS, Tan IB, Tai DW, Ha T, Ong WS, et al. Effect of concomitant statin, metformin, or aspirin on rituximab treatment for diffuse large B-cell lymphoma. *Leukemia & lymphoma*. 2011;52(8):1509-16.

20. Song MK, Chung JS, Lee GW, Cho SH, Hong J, Shin DY, et al. Statin use has negative clinical impact on non-germinal center in patients with diffuse large B cell lymphoma in rituximab era. *Leukemia research*. 2015;39(2):211-5.

## SULFASALAZIN

Anna Södergren 2024-10-10

### Bakgrund

Sulfasalazin (ssz) har indikationerna RA, ulcerös colit, Mb Crohn samt pyoderma gangraenosum. (1). Ssz används även som behandling av andra inflammatoriska reumatiska sjukdomar, framförallt ankyloserande spondylit (AS) och reaktiv artrit. Efter per oralt intag spjälkas Ssz av tarmbakterierna i kolon till två huvudmetaboliter, sulfapyridin och mesalazin (1). Sulfapyridin absorberas snabbt, och metaboliseras därefter till inaktiv metabolit. Mesalazin absorberas i mindre grad där ca 75%, stannar i kolon och utsöndras med faeces. Trots detta anses ssz huvudsakliga effekt medieras via en antiinflammatorisk verkan av mesalazin. En immunosuppressiv effekt är påvisad genom hämning av lymfocyt- och granulocytmetabolismen såväl som hämning av olika enzymssystem via alla tre metaboliterna (sulfasalazin, sulfapyridin, mesalazin).

### Kardiovaskulära riskfaktorer vid inflammatorisk reumatisk sjukdom

Ett fåtal studier finns publicerade som studerar sszs påverkan på olika kardiovaskulära riskfaktorer. I en studie där monoterapi med ssz jämförs med en kombination av ssz, mtx och prednisolon (COBRA) sågs en minskad risk för behandlad hypertoni i monoterapigruppen jämfört med kombinationsgruppen ( $p < 0.05$ ) (2). I en annan studie sågs inte heller någon effekt på blodtrycket under 48 veckor hos RA patienter behandlade med ssz som monoterapi (3).

### Sammantagen kardiovaskulär risk vid inflammatorisk reumatisk sjukdom

Det finns ett fåtal tillgängliga studier där sambandet mellan ssz och KVS studeras. Solomon et al fann ingen skillnad i KVS mellan mtx-behandlade patienter med RA jämfört med patienter med RA som behandlats med övriga DMARD, inkl ssz (7). I en annan studie hade patienter som behandlats med ssz en icke signifikant riskreduktion för KVS jämför med patienter som aldrig behandlats med något DMARD (8). Efter justering för flertalet traditionella KV-riskfaktorer samt flera RA relaterade faktorer blev dock riskreduktionen signifikant (OR [95%KI] 0.37 [0.14-0.99]). I COBRA-studien sågs ingen skillnad i KVS mellan patienter som behandlats med endast ssz och patienter som behandlats med kombinationsterapi (2). Avseende patienter med AS så är det visat på en skyddande effekt av ssz avseende sammantagen risk för kardiovaskulärt event, även efter justering för andra variabler (9).

I en multicenterstudie med registerdata hade patienter med RA som behandlats med ssz en signifikant minskad risk att insjukna i KVS sammantaget (HR [95%KI] 0.91/år med ssz behandling [0.87-0.96]) (10). Efter justering för traditionella KV riskfaktorer samt sjukdomsaktivitet sågs även en minskad risk att insjukna i hjärtinfarkt (HR [95%KI] 0.82/år [0.69-0.98]) samt stroke (HR [95%KI] 0.90/år [0.79-1.03]). En registerstudie från Taiwan inkluderade patienter med AS visar ingen skadlig effekt avseende sammantaget KVS (HR [95% CI] 0.78 [0.58–1.06]) (11). I denna studie sågs en lägre risk för KVS med de högsta doserna Ssz hos patienter med AS (HR [95% CI] 0.65 [0.43–0.998]), vilket inte sågs för patienter som förskrivits ssz för andra diagnoser. Liknande resultat ses även i en senare publikation från samma databas. (12)

## Hjärtsvikt vid inflammatorisk reumatisk sjukdom

Det saknas publicerade studier som specifikt redovisar resultat avseende risken för hjärtsvikt hos patienter behandlade med ssz i monoterapi.

## Kardiovaskulär risk, hjärtsvikt, eller riskfaktorer vid annan sjukdom och hos personer utan reumatisk sjukdom

Det finns inga tillgängliga studier avseende KVS som primär utfallsvariabel vid övriga sjukdomar där ssz har indikation. Däremot finns studier på surrogatmarkörer för KVS där en randomiserad dubbelblind studie inte fann någon effekt av sex veckors behandling med ssz på endotelfunktionen hos patienter med koronarsjukdom (13). De konstaterade också att tolerabiliteten för preparatet var mycket låg inom denna patientgrupp.

## Sammanfattning

- Ett fåtal studier visar ingen eller en viss skyddande effekt av ssz avseende kardiovaskulär sjukdom
- Ssz verkar inte påverka kardiovaskulära riskfaktorer negativt, men detta är inte väl studerat
- Inga studier finns som visar på en ökad kardiovaskulär sjuklighet med ssz
- Svårighet att studera ssz ensamt då det oftast ges i kombinationsbehandling med andra DMARD

## Referenser

1. FASS. 2022.
2. van Tuyl LH, Boers M, Lems WF, Landewe RB, Han H, van der Linden S, et al. Survival, comorbidities and joint damage 11 years after the COBRA combination therapy trial in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(5):807-12.
3. Proudman SM, Conaghan PG, Richardson C, Griffiths B, Green MJ, McGonagle D, et al. Treatment of poor-prognosis early rheumatoid arthritis. A randomized study of treatment with methotrexate, cyclosporin A, and intraarticular corticosteroids compared with sulfasalazine alone. *Arthritis Rheum*. 2000;43(8):1809-19.
4. Baskan BM, Sivas F, Aktekin LA, Dogan YP, Ozoran K, Bodur H. Serum homocysteine level in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int*. 2009;29(12):1435-9.
5. Wei JC, Jan MS, Yu CT, Huang YC, Yang CC, Tsou HK, et al. Plasma homocysteine status in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol*. 2007;26(5):739-42.
6. Gonzalez-Lopez L, Sanchez-Hernandez JD, Aguilar-Chavez EA, Cota-Sanchez AR, Lopez-Olivo MA, Villa-Manzano AI, et al. Hyperhomocysteinemia in ankylosing spondylitis: prevalence and association with clinical variables. *Rheumatol Int*. 2008;28(12):1223-8.
7. Solomon DH, Avorn J, Katz JN, Weinblatt ME, Setoguchi S, Levin R, et al. Immunosuppressive medications and hospitalization for cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006;54(12):3790-8.
8. van Halm VP, Nurmohamed MT, Twisk JW, Dijkmans BA, Voskuyl AE. Disease-modifying antirheumatic drugs are associated with a reduced risk for cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a case control study. *Arthritis Res Ther*. 2006;8(5):R151.
9. Shi LH, Lam SHM, So H, Meng H, Tam LS. Impact of inflammation and anti-inflammatory therapies on the incidence of major cardiovascular events in patients with

ankylosing spondylitis: A population-based study. *Semin Arthritis Rheum.* 2024 Aug;67:152477.

10. Naranjo A, Sokka T, Descalzo MA, Calvo-Alen J, Horslev-Petersen K, Luukkainen RK, et al. Cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from the QUEST-RA study. *Arthritis Res Ther.* 2008;10(2):R30.

11. Tam H-W, Yeo K-J, Leong P-Y, Chen C-H, Li Y-C, Ma C-M, et al. Sulfasalazine might reduce risk of cardiovascular diseases in patients with ankylosing spondylitis: A nationwide population-based retrospective cohort study. *International Journal of Rheumatic Diseases.* 2017;20(3):363-70.

12. Kao CM, Wang JS, Ho WL, Ko TM, Chen HM, Lin CH, Huang WN, Chen YH, Chen HH. Factors Associated with the Risk of Major Adverse Cardiovascular Events in Patients with Ankylosing Spondylitis: A Nationwide, Population-Based Case-Control Study. *Int J Environ Res Public Health.* 2022 Mar 30;19(7):4098.

13. Tabit CE, Holbrook M, Shenouda SM, Dohadwala MM, Widlansky ME, Frame AA, et al. Effect of sulfasalazine on inflammation and endothelial function in patients with established coronary artery disease. *Vasc Med.* 2012;17(2):101-7.

# TNF-hämning

*Esin Beste Yilmaz 2024-11-04*

### Bakgrund

Tumörnekrosfaktorn (TNF, TNF-alfa) är en av de mest aktiva cytokinerna i patogenesen vid RA och även spondylartriter. De TNF-inhibitorer (TNFi) som nu är indicerade mot RA och spondylartriter inkluderar etanercept, adalimumab, infliximab, golimumab och certolizumab pegol. Utöver dess (TNF) effekter vid inflammation är TNF även en aktiv cytokin vid den aterosklerotiska processen och därför har hypoteser ofta framförts om att TNF-inhibitorer skulle kunna motverka utvecklingen av ateroskleros vid RA, förutom att minska den inflammatoriska bördan.

### Kardiovaskulära riskfaktorer vid inflammatorisk reumatisk sjukdom

#### Blodtryck

En metaanalys som inkluderade 11 kliniska studier med 6321 individer visade en signifikant ökning av risken för hypertoni hos patienter med RA som behandlas med TNFi. I subgruppsanalyser sågs en signifikant ökad risk för hypertoni endast i certolizumab-gruppen. (OR 3.62, 95% CI 1.50-8.73, P = .0002) (1). En registerstudie från Republiken Korea med 996 patienter har inte visat någon ökad incidens av hypertoni hos RA patienter som behandlas med infliximab, etanercept, golimumab eller adalimumab. (2)

#### Lipider

En selektion av studier som analyserade effekten av TNFi på lipidnivåer redovisas i tabellen nedan (Tabell 1). En meta-analys av 13 studier som rapporterade lipidnivåer under TNFi-behandling visade ökade nivåer av total kolesterol och triglycerider, medan LDL var oförändrat. (3). Nyligen publicerades en sekundär analys av TARGET-trial som visade en ökning av total kolesterol, HDL och LDL hos patienter som behandlades med TNFi, med en mer uttalad ökning av HDL. (4) Hos patienter med RA finns fenomenet "lipidparadoxen" som eventuellt kan vara en bakomliggande faktor för ökande nivåer av total kolesterol och HDL vilket påvisats i flera studier. (Tabell 1)

**Tabell 1: En selektion av studier avseende effekten av TNFi på lipider.**

Studiedesign	TNFi preparat	Resultat
33 RA patienter, 2 veckor Double blind RCT (5)	Adalimumab	HDL ↑ LDL och Triglycerid ↔
52 RA patienter, 24 månader prospektiv (6)	Infliximab	HDL och total kolesterol ↓ LDL/HDL ↑ Total kolesterol/HDL ↑ LDL ↑
24 RA, 26 AS, 10 PsA patienter, 6 månader, prospektiv (7)	Infliximab	HDL ↑ Total kolesterol ↑
55 RA patienter, prospektiv studie med matchade friska kontroller (8)	Infliximab	Total kolesterol, LDL, HDL ↑ (2 veckor-6 månader) Total kolesterol, LDL, HDL ↔ Triglycerid ↑ (jämför med basvärde efter 6 månader)
14 patienter med RA, 3 månader, prospektiv (9)	Adalimumab	Total kolesterol, LDL, HDL ↑ Triglycerid ↔

33 RA patienter, 24 veckor, prospektiv (10)	Adalimumab, Infliximab, Etanercept	Total kolesterol, LDL, triglycerid ↔ HDL ↑ (TG/HDL, LDL/HDL ↓)
30 RA, 29 AS, 6 PsA patienter, 1 år, prospektiv (11)	Infliximab, Etanercept	Total kolesterol, LDL ↑ HDL, triglycerid ↔
23 RA patienter, 3 månader, prospektiv (12)	Adalimumab, Infliximab, Etanercept	HDL ↔ (transient stegring vid 2 veckor) Total kolesterol, LDL, triglycerid ↔
152 RA, 90 PsA, 69 AS patienter, 24 månader, retrospektiv (13)	Adalimumab, Infliximab, Etanercept	Total kolesterol, triglycerid ↑ LDL, HDL ↔
16 RA patienter, 6 månader, prospektiv (14)	Etanercept	Total kolesterol, LDL, HDL, triglycerid ↔
230 AS patienter, 52 veckor, prospektiv (15)	Adalimumab, Etanercept	Total kolesterol, LDL, HDL ↑ T.kol./HDL ↔
1081 RA patienter, 52/24 veckor, patienter i 2 RCT (16)	Golimumab	Total kolesterol, LDL, HDL ↑ T.kol./HDL ↔
210 RA patienter, 24 veckor, RCT (17)	Etanercept	Total kolesterol, LDL, HDL, triglycerid ↔
29 utav 49 RA patienter initierats med TNFi, 6 månader, prospektiv (18)	Adalimumab, Infliximab, Etanercept, Golimumab	Total kolesterol, HDL ↑
Meta-analys, 13 studier (3)	Adalimumab, Infliximab, Etanercept, Golimumab, Certolizumab	Total kolesterol, triglycerid ↑ LDL ↔ HDL: kontroversiella resultat i inkluderade studier, vg se referensen
61 utav 122 RA patienter initieras med TNFi, 6 månader, randomiserad, prospektiv (4)	Adalimumab, Infliximab, Etanercept, Golimumab, Certolizumab	Total kolesterol, LDL, HDL ↑ Triglycerid ↔

### Insulinresistens och metabola syndromet

I en metaanalys som analyserade totalt 8 studier med sammanlagd 210 RA patienter, visades ökad insulinkänslighet (med Quicki-index) och minskad insulinresistens (med HOMA-index) i den samlade analysen. [19]. I en retrospektiv registerstudie analyserade forskarna bl a TNFi effekt på HbA1c och visade en mindre minskning i jämförelse med mtx- och metformin-grupperna. (20)

### Subklinisk aterosklerosutveckling och endotel-dysfunktion

Behandling med TNFi har i flera studier förbättrat endotelberoende vasodilatation [21-26]. Flesta av dessa studier är på patienter med RA. För variabler som speglar mer strukturella aterosklerosförändringar har vissa studier inte påvisat några signifikanta skillnader [22, 25, 27-32]. Andra studier har visat en signifikant förbättring [33-36] och en studie har visat försämring [37].

I en prospektiv studie observerades en förbättring av brachialartär FMD (flow mediated vasodilatation) och PWV (arterial pulse wave velocity), men ingen förändring avseende ccIMT (common carotid artery intima-media thickness) hos 36 RA-patienter och 17 AS-patienter som behandlades med etanercept eller certolizumab i 6 månader. (38)

Flera studier har visat positiva fynd gällande andra markörer för endotelaktivering och kärl-dysfunktion. En studie vid RA visade minskad serumkoncentration av nitrater omedelbart efter jämfört med före infliximabinfusion, vilket indikerar hämning av inducerbart kväveoxidsyntetas (iNOS)[39]. Två små studier visade att TNFi-behandling kan förbättra aortas elasticitet och minska inflammation och stelhet i aortan hos RA-patienter. [40, 41].

I en studie av patienter med psoriasis eller PsA (n=319) observerades minskad aterosklerosprogression (karotisplaque undersökt med ultraljud) associerad till TNFi-behandling hos män [42]. En studie med RA-patienter (n=21) och spondartritpatienter (n=19) visade förlängd QT- tid bland de individer som behandlades med TNFi (etanercept eller infliximab) [43]. Å andra sidan, visade en studie med AS-patienter (n=21), som behandlades med infliximab, ett förkortat QT-intervall efter 6 månaders behandling [44].

## **Sammantagen kardiovaskulär risk vid inflammatorisk reumatisk sjukdom**

Många studier har analyserat risk för kardiovaskulära händelser/sjukdomar kopplade till TNFi vid RA. Tabellen nedan sammanfattar publicerade studier avseende relativ risk för KV event och ischemisk hjärtsjukdom och TNFi behandling. (Tabell 2). Data från the British Society for Rheumatology Biologics Register analyserades och visade 63 AMI från kohorten av 8 670 TNFi-behandlade individer (13 233 personår) och 17 AMI hos andra DMARD-behandlade (2 170 individer, 2 893 personår) [45]. Efter justering för ålder, kön, sjukdomsaktivitet, BMI, sociala faktorer, tidigare kardiovaskulär komorbiditet och läkemedel vid baseline var risken likartad i grupperna. De som svarade bra på TNFi hade dock en lägre risk (justerad incidenskvot på 0.36 (95% CI 0.19–0.69)). Detta tyder på att minskad inflammation snarare än TNFi i sig är viktig för riskminskningen.

Senare data från samma register (2001–2009) visade en lägre risk för hjärtinfarkt kopplad till TNFi, justerad HR 0.61 (95% CI 0.41 till 0.89) [46]. Flera observationella studier (45–48) och kohortstudier (48, 50) hittade inte någon signifikant koppling mellan TNFi vid RA och kardiovaskulär risk, men några kohort-/registerstudier visade minskad risk med TNFi. (51–55) Den svenska ARTIS-studien analyserade risken för hjärt-kärlhändelser bland 6864 individer med RA som började TNFi 2001–2012; 47 akuta koronara syndrom observerades (instabil angina eller myokardinfarkt). De med god respons på behandlingen hade halverad risk jämfört med de som inte svarade på behandlingen, medan de med måttlig respons hade en liknande risk som icke-svarande [56].

Andra studier indikerar att TNFi, genom att dämpa inflammation, kan bromsa utvecklingen av ateroskleros och därmed potentiellt minska förekomsten av hjärtinfarkter och stroke hos patienter med inflammatoriska sjukdomar som RA och AS (57, 58, 59). TARGET studien analyserade vaskulär inflammation med PET-CT efter 24 veckors behandling med TNFi och trippel-behandling med cDMARDs och visade att behandlingarna minskade vaskulära inflammationen lika effektivt (59). En metaanalys visade att TNFi är kopplade till en minskning av MACE och cerebrovaskulära händelser hos patienter med inflammatorisk reumatisk sjukdom, psoriasis och IBD, vilket mer sannolikt beror på hämmarnas effekt på systemisk inflammation (60). För patienter med AS är skyddseffekten av TNFi mindre konsekvent (58). Även om TNFi kan minska KV-risken genom att kontrollera inflammation, varierade den exakta riskreduktionen beroende på andra faktorer, såsom sjukdomsaktivitet och traditionella kardiovaskulära riskfaktorer. En retrospektiv studie av Kwon et al. visade IPTW-analysen ingen signifikant skillnad i förekomsten av kardiovaskulär sjukdom mellan grupperna som exponerats för TNFi och TNFi-naiva. (58) En amerikanskt veteranstudie visade däremot minskad kardiovaskulär risk för radiografisk axial spondylartrit med TNFi. (IPTW-adjusted HRs var 0.27 (95 % CI 0.20–0.38) för MI risk, 0.39 (95 %C I 0.31–0.48) för stroke och 0.66 (95 % CI 0.44–1.0) för VTE) (61)

Viss forskning antyder en direkt kardiovaskulär fördel med TNFi, oberoende av inflammation. En studie som använde naturliga och kontrollerade effektanalyser visade att

TNFi kan ge ett skydd mot kardiovaskulära händelser jämfört med enbart mtx, men författarna konkluderade att dämpa sjukdomsaktivitet och att minska inflammationsbörda är av större vikt (62). I en meta-analys publicerad 2015 analyserades relativa risker för olika kardiovaskulära event: RR 0.59 (0.36 till 0.97) för myokardinfarkt, RR 0.57 (0.35 till 0.92) för stroke och RR 0.30 (0.15 till 0.57) för MACE associerat till TNFi behandling vid RA [57].

## Hjärtsvikt vid inflammatorisk reumatisk sjukdom

Värderingen av risken för hjärtsvikt eller försämring av hjärtsvikt vid TNFi behandling är komplex. Initiala förväntan att TNFi kunde vara en behandling för hjärtsvikt har övergetts efter att två olika receptorer av TNF (TNFR1 och TNFR2) visades ha olika effekter på bl a systolisk funktion, hjärtats remodelering, inflammation och oxidativ stress i hjärtat. (63) I en systematisk utvärdering konkluderas att lindrig till måttlig (NYHA klass I-II) hjärtsvikt inte utgör kontraindikation för terapi med TNFi [64]. Vid allvarligare grad av hjärtsvikt ska TNFi undvikas eller endast användas i samråd med kardiolog. Asymtomatisk myokarddysfunktion utan manifest hjärtsvikt, observerad med ekokardiografi eller förhöjt pro-BNP, föreföll snarare förbättras än försämras av terapi med TNFi [64], och i en studie noterades minskad vänsterkammarmassa efter etanerceptbehandling [65], men fler studier behövs. Vid ekokardiografi-screening i en klinikbaserad RA-kohort (n=157) var hjärtsvikt, framförallt diastolisk hjärtsvikt vanligt, men ingen association till någon specifik behandlingsregim observerades [66]. I en prospektiv studie analyserades systolisk och diastolisk hjärtfunktion hos RA patienter inför och sex månader efter start av TNFi (adalimumab, etanercept, certolizumab, golimumab); ingen förändring i systolisk funktion har observerats. Av 30 patienter som fullföljde uppföljningen med mätning av diastolisk funktion hade en patient en grad 1 diastolisk dysfunktion och en patient hade grad 2. Jämfört med basala mätningar har en patient blivit försämrad från normal funktion till grad 1 dysfunktion. (67) I en kohortstudie med äldre RA patienter (1002 patienter med TNFi behandling och 5 593 patienter med mtx) analyserades risk för sjukhusinläggning p.g.a. hjärtsvikt. Justerad HR för sjukhusinläggning för hjärtsvikt var 1.70 (95 % CI 1.07-2.69) för TNFi behandlade, jämfört med mtx behandlade. Vid tidigare känd hjärtsvikt var justerad HR för död 4.19 (95 % CI 1.48-11.89) och man konkluderar att TNF-hämning kan öka risken för sjukhusvård och försämring av hjärtsvikt hos äldre med RA [68]. I en tysk prospektiv registerkohort med RA-patienter (18-75 år), 2757 TNFi behandlade och 1491 behandlade med konventionell DMARD, analyserades risken för incident hjärtsvikt under tre år. Högre DAS28 under uppföljningen ökade risken för hjärtsvikt; HR 1.47 (95 % CI 1.07-2.02). En kvarstående, icke-signifikant riskökning relaterad till behandling med TNFi kunde ses; justerad HR 1.66 (95 % CI 0.67-4.1). Detta balanserades dock av bättre behandlingseffekt och om man tog hänsyn till baslinjekarakteristika minskade risken relaterad till TNFi till 0.70 (95 % CI 0.27-1.84) [69]. I en amerikansk försäkringsdatabas jämfördes individer som fått TNFi i tillägg till mtx (n=11587) med individer som fått tillägg med ett icke-biologiskt DMARD (n=8656) utan att någon association mellan TNFi och risk för sjukhusinläggning för hjärtsvikt kunde observeras [70].

## Kardiovaskulär risk, hjärtsvikt, eller riskfaktorer vid annan sjukdom och hos personer utan reumatisk sjukdom

En holländsk registerstudie utvärderade risken för KV event efter TNFi behandling för psoriasis (n event=10, antal person-år i registret 409) och man noterar samma incidens bland patienter som i populationen [71]. I en observationell studie från Kanada (n event =13) var biologisk terapi (ustekinumab eller TNFi) inte signifikant associerat med risk för akut

myokardinfarkt (AMI) [72] och i en annan liten kanadensisk kohort observerades ingen association med kardiovaskulära event [73]. I två studier utgående från PSOLAR studien, med över 12 000 inkluderade individer med psoriasis, observerades ingen ökad risk för kardiovaskulära event för individer med biologisk terapi jämfört med de som fått annan immunmodulerande behandling [74, 75]. Variabler associerade med metabola syndromet har i enstaka studier visats kunna påverkas positivt med TNFi. I en studie randomiserades 56 personer med metabola syndromet till behandling med etanercept 50 mg/v eller placebo i 4 veckor. CRP var primärt endpoint och sjönk i etanerceptgruppen ( $-2.4 \pm 0.4$  vs  $0.5 \pm 0.7$  mg/L,  $p < 0,001$ ) men ej i gruppen som fått placebo. Även en reduktion av fibrinogen och en tendens till minskning av IL-6 noterades.

Adiponektin steg signifikant i den etanerceptbehandlade gruppen. Inga effekter på BMI, midje-stuss-kvot, totalt kroppsfett, visceral fettväv eller insulinkänslighet kunde noteras. Total kolesterol, triglycerider och LDL förblev oförändrade, men en tendens till minskning av HDL sågs i etanerceptgruppen ( $-0.03 \pm 0.03$  vs  $0.05 \pm 0.03$  mmol/L,  $p = 0.06$ ) jämfört med placebogruppen [76]. En studie visade att infliximab minskade hjärtskador och visade en bättre återhämtning i djurmodeller av hjärtinfarkt genom att öka pro-regenerativa immunresponser (77).

## Sammanfattning

- TNFi har positiva effekter på vissa kardiovaskulära riskfaktorer, såsom endotelberoende vasodilatation, och möjligen också insulinresistens vid RA.
- TNFi har i de flesta studier haft en ogynnsam eller neutral effekt på lipidprofilen.
- Certolizumab har visats ha en möjlig ökad risk för hypertoni i en meta-analys.
- TNFi sammantagna effekt på kardiovaskulär risk är svårbedömd p.g.a. skillnader i design mellan studier t.ex. avseende patientpopulation och möjligheten att justera för confounders. Flera studier tyder dock på att inflammationsdämpningen av TNFi kan vara förenlig med mindre kardiovaskulär risk.
- TNFi kan vara associerade med en risk för försämring av befintlig hjärtsvikt, och är därför kontraindicerade för behandling av patienter med måttlig eller svår hjärtsvikt (NYHA klass III/IV). De ska även användas med försiktighet vid lindrig hjärtsvikt (NYHA klass I/II).
- I några studier har en lägre risk för koronarsjukdom observerats hos individer med bra behandlingssvar på TNFi, vilket skulle kunna tala för att en eventuell positiv effekt av TNFi på risken för koronarsjukdom medieras av effekten på sjukdomsaktivitet, snarare än av effekter specifika för läkemedelsgruppen.
- Avseende effekten vid andra sjukdomar än RA är data otillräckliga.

**Tabell 2 : Studier av TNFi och kardiovaskulära event**

Författare	Studiedesign	Antal Event /Outcome	Justerad RR (95 % CI)
Jacobsson, et al [78]	Kohort	98 första kardiovaskulär händelse	0.46 (0.25-0.85)
Suissa, et al [79]	Nested fall- kontroll	558 första AMI	1.3 (0.92-1.83)
Solomon, et al [80]	Nested fall- kontroll	438 AMI, 639 stroke	1.7 (0.5-5.7) för AMI, 1,5 för stroke

Dixon, et al [45]	Kohort	80 AMI	0.81 (0.47-1.38)
Carmona, et al [81]	Kohort	KV mortalitet , 24 fall	0.58 (0.24-1.41)
Setoguchi, et al [68].	Kohort, >65 år	286 Hjärtsvikt, sjukhusinläggning	1.70 (1.07-2.69)
Listing, et al [69].	Kohort	25 Incident hjärtsvikt	1.66 (0.67-4.1)
Wolfe and Michaud [82]	Nested fall- kontroll	255 AMI	1.1 (0.8-1.5)
Naranjo, et al [52]	Tvärsnitt	140 AMI	0.42 (0.21-0.81)
Greenberg, et al [51]	Kohort	82 KV event	0.39 (0.19-0.82)
Al-Aly, et al [49]	Kohort	1460 KV event	0.96 (0.89-1.04)
Ljung, et al [50]	Kohort, tidig RA	198 Akut koronart syndrom	0.8 (0.52-1.24)
Solomon, et al [48]	Kohort	82 KV event	0.71 (0.52-0.97)
Desai, et al [47]	Nested fall- kontroll, tidig RA	279 KV event	0.92 (0.59–1.44)
Ljung, et al [53]	Kohort	221 Akut koronart syndrom	0.8 (0.7-0.95)
Bili, et al [54]	Kohort	46 Akut koronart syndrom och/eller revaskularisering	0.46 (0.22–0.95)
Low, et al [46]	Kohort	252 Myokardinfarkt	0.61 (0.41-0.89)
Kang, et al [83]	Kohort	632 Myokardinfarkt, stroke/TIA och CABG	0.86 (0.73–1.01) (abatacept jfr. TNFi)
Jin, et al [84]	Samma kohort som ovanstående Kang, et al.	660 Myokardinfarkt, stroke/TIA och CABG	0.79 (0.67–0.92) (abatacept jfr. TNFi)
Lee, et al [86]	Kohort <sup>6</sup>	561 KV event	0.85 (0.76-0.95)

Xie, et al [85]	Kohort	>3800 KV event	1.10 (95% CI 0.80-1.51) etanercept jfr. tocilizumab  1.33 (95% CI 0.99-1.80) adalimumab jfr. tocilizumab  1.61 (95% CI 1.22-2.12) infliximab jfr. tocilizumab
Galajda, et al (60)	Meta-analys	na	0.62, 95% CI 0.46–0.84  TNFi vs cDMARDs
Liew, et al (61)	Kohort (AxSpa)	Totalt 12512 (4175 MI, 6899 Stroke)	0.27 (95 % CI 0.20–0.38) för MI  0.39 (95 %C I 0.31–0.48) för stroke
Tanaka, et al (55)	Kohort	59 KV event	0.61 (95% CI 0.15, 1.07)

### Referenser:

1. Zhao Q, Hong D, Zhang Y, Sang Y, Yang Z, Zhang X. Association between anti-TNF therapy for rheumatoid arthritis and hypertension: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Apr;94(14):e731.
2. Kim SK, Kwak SG, Choe JY. Association between biologic disease modifying antirheumatic drugs and incident hypertension in patients with rheumatoid arthritis: Results from prospective nationwide KOBIO Registry. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Feb;99(9):e19415.
3. Daïen CI, Duny Y, Barnetche T, Daurès JP, Combe B, Morel J. Effect of TNF inhibitors on lipid profile in rheumatoid arthritis: a systematic review with metaanalysis. *Ann Rheum Dis*. 2012 Jun;71(6):862-8.
4. Liao, K.P., Rist, P., Giles, J. et al. Impact of RA treatment strategies on lipids and vascular inflammation in rheumatoid arthritis: a secondary analysis of the TARGET randomized active comparator trial. *Arthritis Res Ther*. 26, 123 (2024).
5. Popa C, Netea MG, Radstake T, Van der Meer JW, Stalenhoef AF, van Riel PL, Barerra P. Influence of anti-tumour necrosis factor therapy on cardiovascular risk factors in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2005 Feb;64(2):303-5.
6. Dahlqvist SR, Engstrand S, Berglin E, Johnson O. Conversion towards an atherogenic lipid profile in rheumatoid arthritis patients during long-term infliximab therapy. *Scand J Rheumatol*. 2006 Mar-Apr;35(2):107-11.
7. Spanakis E, Sidiropoulos P, Papadakis J, Ganotakis E, Katsikas G, Karvounaris S, et al. Modest but sustained increase of serum high density lipoprotein cholesterol levels in patients with inflammatory arthritides treated with infliximab. *J Rheumatol*. 2006 Dec;33(12):2440-6.
8. Popa C, van den Hoogen FH, Radstake TR, Netea MG, Eijsbouts AE, den Heijer M, et al. Modulation of lipoprotein plasma concentrations during long-term anti-TNF therapy in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007 Nov;66(11):1503-7.

9. Bergström U, Jovinge S, Persson J, Jacobsson LTH, Turesson C. Effects of Treatment with Adalimumab on Blood Lipid Levels and Atherosclerosis in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Curr Ther Res Clin Exp*. 2018 Jul 23;89:1-6.
10. Corrado A, Colia R, Rotondo C, Sanpaolo E, Cantatore FP. Changes in serum adipokines profile and insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF- $\alpha$ . *Curr Med Res Opin*. 2019 Dec;35(12):2197-2205.
11. Garcês SP, Parreira Santos MJ, Vinagre FM, Roque RM, da Silva JA. Anti-tumour necrosis factor agents and lipid profile: a class effect? *Ann Rheum Dis*. 2008 Jun;67(6):895-6.
12. Sandoo A, van Zanten JJ, Toms TE, Carroll D, Kitas GD. Anti-TNF $\alpha$  therapy transiently improves high density lipoprotein cholesterol levels and microvascular endothelial function in patients with rheumatoid arthritis: a pilot study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2012 Jul 23;13:127.
13. Hassan S, Milman U, Feld J, Eder L, Lavi I, Cohen S, Zisman D. Effects of anti-TNF $\alpha$  treatment on lipid profile in rheumatic diseases: an analytical cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2016 Nov 10;18(1):261.
14. Senel S, Cobankara V, Taskoylu O, Karasu U, Karapinar H, Erdis E, et al. The safety and efficacy of etanercept on cardiac functions and lipid profile in patients with active rheumatoid arthritis. *J Investig Med*. 2012 Jan;60(1):62-5.
15. Heslinga SC, Peters MJ, Ter Wee MM, van der Horst-Bruinsma IE, van Sijl AM, Smulders YM, et al. Reduction of Inflammation Drives Lipid Changes in Ankylosing Spondylitis. *J Rheumatol*. 2015 Oct;42(10):1842-5.
16. Kirkham BW, Wasko MC, Hsia EC, Fleischmann RM, Genovese MC, Matteson EL, Liu H, Rahman MU. Effects of golimumab, an anti-tumour necrosis factor- $\alpha$  human monoclonal antibody, on lipids and markers of inflammation. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jan;73(1):161-9.
17. Deodhar A, Bitman B, Yang Y, Collier DH. The effect of etanercept on traditional metabolic risk factors for cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2016 Dec;35(12):3045-3052.
18. Papamichail GV, Markatseli TE, Georgiadis AN, Xydis VG, Milionis H, Drosos AA, et al. The effects of biologic agents on cardiovascular risk factors and atherosclerosis in rheumatoid arthritis patients: a prospective observational study. *Heart Vessels*. 2022 Dec;37(12):2128-2136.
19. Burska AN, Sakthiswary R, Sattar N. Effects of Tumour Necrosis Factor Antagonists on Insulin Sensitivity/Resistance in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015 Jun 25;10(6):e0128889.
20. Mantravadi S., George M., Brensinger C., Du M., Baker J.F., Ogdie A. Impact of tumor necrosis factor inhibitors and methotrexate on diabetes mellitus among patients with inflammatory arthritis. *BMC Rheumatol* 4, 39 (2020).
21. Gonzalez-Juanatey C, Llorca J, Sanchez-Andrade A, Garcia-Porrúa C, Martín J, Gonzalez-Gay MA. Short-term adalimumab therapy improves endo-thelial function in patients with rheumatoid arthritis refractory to infliximab. *Clin Exp Rheumatol*. 2006 May-Jun;24(3):309-12.
22. Komai N, Morita Y, Sakuta T, Kuwabara A, Kashihara N. Anti-tumor necrosis factor therapy increases serum adiponectin levels with the improvement of endothelial dysfunction in patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 2007;17(5):385-90. doi: 10.1007/s10165-007-0605-8.
23. Hürlimann D, Forster A, Noll G, Enseleit F, Chenevard R, Distler O, et al. Anti-tumor necrosis factor-alpha treatment improves endothelial function in patients with rheumatoid arthritis. *Circulation*. 2002 Oct 22;106(17):2184-7.

24. Booth AD, Jayne DR, Kharbanda RK, McEniery CM, Mackenzie IS, Brown J, Wilkinson IB. Infliximab improves endothelial dysfunction in systemic vasculitis: a model of vascular inflammation. *Circulation*. 2004 Apr 13;109(14):1718-23.
25. Mäki-Petäjä KM, Hall FC, Booth AD, Wallace SM, Yasmin, Bearcroft PW, Harish S, et al. Rheumatoid arthritis is associated with increased aortic pulse-wave velocity, which is reduced by anti-tumor necrosis factor-alpha therapy. *Circulation*. 2006 Sep 12;114(11):1185-92.
26. Deyab G, Hokstad I, Whist JE, Smastuen MC, Agewall S, Lyberg T, et al. Methotrexate and anti-tumor necrosis factor treatment improves endothelial function in patients with inflammatory arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2017 Oct 17;19(1):232.
27. Bergström U, Jovinge S, Persson J, Jacobsson LTH, Turesson C. Effects of Treatment with Adalimumab on Blood Lipid Levels and Atherosclerosis in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Curr Ther Res Clin Exp*. 2018 Jul 23;89:1-6.
28. Mathieu S, Pereira B, Couderc M, Rabois E, Dubost JJ, Soubrier M. No significant changes in arterial stiffness in patients with ankylosing spondylitis after tumour necrosis factor alpha blockade treatment for 6 and 12 months. *Rheumatology (Oxford)*. 2013 Jan;52(1):204-9.
29. Van Doornum S, McColl G, Wicks IP. Tumour necrosis factor antagonists improve disease activity but not arterial stiffness in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2005 Nov;44(11):1428-32.
30. Gonzalez-Juanatey C, Llorca J, Garcia-Porrúa C, Martin J, Gonzalez-Gay MA. Effect of anti-tumor necrosis factor alpha therapy on the progression of subclinical atherosclerosis in severe rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006 Feb 15;55(1):150-3.
31. Angel K, Provan SA, Hammer HB, Mowinckel P, Kvien TK, Atar D. Changes in arterial stiffness during continued infliximab treatment in patients with inflammatory arthropathies. *Fundam Clin Pharmacol*. 2011 Aug;25(4):511-7.
32. Capkin E, Karkucak M, Kiris A, Durmus I, Karaman K, Karaca A, Tosun M, Ayar A. Anti-TNF- $\alpha$  therapy may not improve arterial stiffness in patients with AS: a 24-week follow-up. *Rheumatology (Oxford)*. 2012 May;51(5):910-4.
33. Giles JT, Post WS, Blumenthal RS, Polak J, Petri M, Gelber AC, et al. Longitudinal predictors of progression of carotid atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2011 Nov;63(11):3216-25. doi: 10.1002/art.30542.
34. Ferrante A, Giardina AR, Ciccía F, Parrinello G, Licata G, Avellone G, et al. Longterm anti-tumour necrosis factor therapy reverses the progression of carotid intima-media thickness in female patients with active rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2009 Dec;30(2):193-8.
35. Angel K, Provan SA, Gulseth HL, Mowinckel P, Kvien TK, Atar D. Tumor necrosis factor-alpha antagonists improve aortic stiffness in patients with inflammatory arthropathies: a controlled study. *Hypertension*. 2010 Feb;55(2):333-8.
36. Galarraga B, Khan F, Kumar P, Pullar T, Belch JJ. Etanercept improves inflammation-associated arterial stiffness in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2009 Nov;48(11):1418-23.
37. Pieringer H, Stuby U, Pohanka E, Biesenbach G. Augmentation index in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis treated with infliximab. *Clin Rheumatol*. 2010 Jul;29(7):723-7.
38. Végh E, Kerekes G, Pusztai A, Hamar A, Szamosi S, Vánca A, et al. Effects of 1-year anti-TNF- $\alpha$  therapy on vascular function in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int*. 2020 Mar;40(3):427-436.
39. Gonzalez-Gay MA, Garcia-Unzueta MT, Berja A, Vazquez-Rodriguez TR, Miranda-Fillooy JA, Gonzalez-Juanatey C, et al. Short-term effect of anti-TNF-alpha therapy on nitric oxide

- production in patients with severe rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2009 May-Jun;27(3):452-8.
40. Vizzardi E, Cavazzana I, Sciatti E, Bonadei I, D'Aloia A, Tincani A, et al. Evaluation of ascending aorta wall in rheumatoid arthritis by tissue and strain Doppler imaging during anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  therapy. *Clin Cardiol*. 2014 Dec;37(12):738-43.
41. Mäki-Petäjä KM, Elkhawad M, Cheriyan J, Joshi FR, Ostör AJ, Hall FC, et al. Antitumor necrosis factor- $\alpha$  therapy reduces aortic inflammation and stiffness in patients with rheumatoid arthritis. *Circulation*. 2012 Nov 20;126(21):2473-80.
42. Eder L, Joshi AA, Dey AK, Cook R, Siegel EL, Gladman DD, Mehta NN. Association of Tumor Necrosis Factor Inhibitor Treatment With Reduced Indices of Subclinical Atherosclerosis in Patients With Psoriatic Disease. *Arthritis Rheumatol*. 2018 Mar;70(3):408-416.
43. DI Franco M, Paradiso M, Ceccarelli F, Scrivo R, Spinelli FR, Iannuccelli C, Valesini G. Biological drug treatment of rheumatoid arthritis and spondyloarthritis: effects on QT interval and QT dispersion. *J Rheumatol*. 2012 Jan;39(1):41-5.
44. Senel S, Cobankara V, Taskoylu O, Guclu A, Evrengul H, Kaya MG. Effect of infliximab treatment on QT intervals in patients with ankylosing spondylitis. *J Investig Med*. 2011 Dec;59(8):1273-5.
45. Dixon WG, Watson KD, Lunt M, Hyrich KL; British Society for Rheumatology Biologics Register Control Centre Consortium, Silman AJ, Symmons DP; British Society for Rheumatology Biologics Register. Reduction in the incidence of myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis who respond to anti-tumor necrosis factor alpha therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum*. 2007 Sep;56(9):2905-12.
46. Low AS, Symmons DP, Lunt M, Mercer LK, Gale CP, Watson KD, et al; British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis (BSRBR-RA) and the BSRBR Control Centre Consortium. Relationship between exposure to tumour necrosis factor inhibitor therapy and incidence and severity of myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017 Apr;76(4):654-660.
47. Desai RJ, Rao JK, Hansen RA, Fang G, Maciejewski M, Farley J. Tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibitor treatment and the risk of incident cardiovascular events in patients with early rheumatoid arthritis: a nested case-control study. *J Rheumatol*. 2014 Nov;41(11):2129-36.
48. Solomon DH, Curtis JR, Saag KG, Lii J, Chen L, Harrold LR, et al. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: comparing TNF- $\alpha$  blockade with nonbiologic DMARDs. *Am J Med*. 2013 Aug;126(8):730.e9-730.e17.
49. Al-Aly Z, Pan H, Zeringue A, Xian H, McDonald JR, El-Achkar TM, et al. Tumor necrosis factor- $\alpha$  blockade, cardiovascular outcomes, and survival in rheumatoid arthritis. *Transl Res*. 2011 Jan;157(1):10-8.
50. Ljung L, Simard JF, Jacobsson L, Rantapää-Dahlqvist S, Askling J; Anti-Rheumatic Therapy in Sweden (ARTIS) Study Group. Treatment with tumor necrosis factor inhibitors and the risk of acute coronary syndromes in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2012 Jan;64(1):42-52.
51. Greenberg JD, Kremer JM, Curtis JR, Hochberg MC, Reed G, et al; CORRONA Investigators. Tumour necrosis factor antagonist use and associated risk reduction of cardiovascular events among patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011 Apr;70(4):576-82.
52. Naranjo A, Sokka T, Descalzo MA, Calvo-Alén J, Hørslev-Petersen K, Luukkainen RK, et al; QUEST-RA Group. Cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from the QUEST-RA study. *Arthritis Res Ther*. 2008;10(2):R30.

53. Ljung L, Askling J, Rantapää-Dahlqvist S, Jacobsson L; ARTIS Study Group. The risk of acute coronary syndrome in rheumatoid arthritis in relation to tumour necrosis factor inhibitors and the risk in the general population: a national cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2014 Jun 18;16(3):R127.
54. Bili A, Tang X, Pranesh S, Bozaite R, Morris SJ, Antohe JL, Kirchner HL, Wasko MC. Tumor necrosis factor  $\alpha$  inhibitor use and decreased risk for incident coronary events in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014 Mar;66(3):355-63.
55. Tanaka Y, Kishimoto M, Sonomoto K, Amano K, Harigai M, Onofrei A, et al. Methotrexate, Tofacitinib, and Biologic Disease-Modifying Antirheumatic Drug Safety and Effectiveness Among Patients with Rheumatoid Arthritis in Japan: CorEvitas Registry Observational Study. *Rheumatology and therapy [Internet]*. 2024 Oct;11(5):1237–53.
56. Ljung L, Rantapää-Dahlqvist S, Jacobsson LT, Askling J. Response to biological treatment and subsequent risk of coronary events in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2016 Dec;75(12):2087-2094.
57. Roubille C, Richer V, Starnino T, McCourt C, McFarlane A, Fleming P, et al.. The effects of tumour necrosis factor inhibitors, methotrexate, non-steroidal antiinflammatory drugs and corticosteroids on cardiovascular events in rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2015 Mar;74(3):480-9.
58. Kwon C. O., Park M-C. Effect of tumor necrosis factor inhibitors on risk of cardiovascular disease in patients with axial spondylarthritis.
59. Solomon DH, Giles JT, Liao KP TARGET Trial Consortium, et al. Reducing cardiovascular risk with immunomodulators: a randomised active comparator trial among patients with rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2023;82:324-330.
60. Galajda NÁ, Meznerics FA, Mátrai P, et al. Reducing cardiovascular risk in immune-mediated inflammatory diseases: Tumour necrosis factor inhibitors compared to conventional therapies-A systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2024;38(6):1070-1088.
61. Liew JW, Treu T, Park Y, Ferguson JM, Rosser MA, Ho Y-L, et al. The association of TNF inhibitor use with incident cardiovascular events in radiographic axial spondyloarthritis. *Seminars in arthritis and rheumatism [Internet]*. 2024 Oct;68:152482.
62. Yoshida K, Harrold LR, Middaugh N, et al. Examining the potential direct cardiovascular benefit of tumor-necrosis factor inhibitor in rheumatoid arthritis: Natural and controlled direct effect analyses. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2023;32(4):407-415.
63. Hamid T, Gu Y, Ortines RV, et al. Divergent tumor necrosis factor receptor-related remodeling responses in heart failure: role of nuclear factor-kappaB and inflammatory activation. *Circulation*. 2009;119(10):1386-1397.
64. Heslinga SC, Van Sijl AM, De Boer K, Van Halm VP, Nurmohamed MT. Tumor necrosis factor blocking therapy and congestive heart failure in patients with inflammatory rheumatic disorders: a systematic review. *Curr Med Chem*. 2015;22(16):1892-902.
65. Daïen CI, Fesler P, du Cailar G, Daïen V, Mura T, Dupuy AM, et al. Etanercept normalises left ventricular mass in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2013 Jun;72(6):881-7.
66. Schau T, Gottwald M, Arbach O, Seifert M, Schöpp M, Neuß M, et al. Increased Prevalence of Diastolic Heart Failure in Patients with Rheumatoid Arthritis Correlates with Active Disease, but Not with Treatment Type. *J Rheumatol*. 2015 Nov;42(11):2029-37.
67. Baniaamam M, Handoko ML, Agca R, Heslinga SC, Konings TC, van Halm VP, et al. The Effect of Anti-TNF Therapy on Cardiac Function in Rheumatoid Arthritis: An Observational Study. *J Clin Med*. 2020 Sep 29;9(10):3145.

68. Setoguchi S, Schneeweiss S, Avorn J, Katz JN, Weinblatt ME, Levin R, et al. Tumor necrosis factor-alpha antagonist use and heart failure in elderly patients with rheumatoid arthritis. *Am Heart J*. 2008 Aug;156(2):336-41.
69. Listing J, Strangfeld A, Kekow J, Schneider M, Kapelle A, Wassenberg S, et al. Does tumor necrosis factor alpha inhibition promote or prevent heart failure in patients with rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum*. 2008 Mar;58(3):667-77.
70. Solomon DH, Rassen JA, Kuriya B, Chen L, Harrold LR, Graham DJ, et al. Heart failure risk among patients with rheumatoid arthritis starting a TNF antagonist. *Ann Rheum Dis*. 2013 Nov;72(11):1813-8.
71. van Lümig PP, Driessen RJ, Berends MA, Boezeman JB, van de Kerkhof PC, de Jong EM. Safety of treatment with biologics for psoriasis in daily practice: 5-year data. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012 Mar;26(3):283-91.
72. Gulliver WP, Randell S, Gulliver S, Connors S, Bachelez H, MacDonald D, et al. Do Biologics Protect Patients With Psoriasis From Myocardial Infarction? A Retrospective Cohort. *J Cutan Med Surg*. 2016 Nov;20(6):536-541.
73. Kim WB, Qiang J, Yeung J. MACEs Not Associated With the Use of Biologic Therapy for Psoriasis in Real-World Clinical Practice: A Canadian Multicenter Retrospective Study. *J Cutan Med Surg*. 2016 Jul;20(4):352-3.
74. Gottlieb AB, Kalb RE, Langley RG, Krueger GG, de Jong EM, Guenther L, et al. Safety observations in 12095 patients with psoriasis enrolled in an international registry (PSOLAR): experience with infliximab and other systemic and biologic therapies. *J Drugs Dermatol*. 2014 Dec;13(12):1441-8.
75. Bissonnette R, Kerdel F, Naldi L, Papp K, Galindo C, Langholff W, et al. Evaluation of Risk of Major Adverse Cardiovascular Events With Biologic Therapy in Patients With Psoriasis. *J Drugs Dermatol*. 2017 Oct 1;16(10):1002-1013.
76. Bernstein LE, Berry J, Kim S, Canavan B, Grinspoon SK. Effects of etanercept in patients with the metabolic syndrome. *Arch Intern Med*. 2006 Apr 24;166(8):902-8.
77. Livia C, Inglis S, Crespo-Diaz R, et al. Infliximab Limits Injury in Myocardial Infarction. *J Am Heart Assoc*. 2024;13(9):e032172.
78. Jacobsson LT, Turesson C, Gülfe A, Kapetanovic MC, Petersson IF, Saxne T, et al. Treatment with tumor necrosis factor blockers is associated with a lower incidence of first cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2005 Jul;32(7):1213-8.
79. Suissa S, Bernatsky S, Hudson M. Antirheumatic drug use and the risk of acute myocardial infarction. *Arthritis Rheum*. 2006 Aug 15;55(4):531-6.
80. Solomon DH, Avorn J, Katz JN, Weinblatt ME, Setoguchi S, Levin R, Schneeweiss S. Immunosuppressive medications and hospitalization for cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006 Dec;54(12):3790-8.
81. Carmona L, Descalzo MA, Perez-Pampin E, Ruiz-Montesinos D, Erra A, Cobo T, Gómez-Reino JJ; BIOBADASER and EMECAR Groups. All-cause and causespecific mortality in rheumatoid arthritis are not greater than expected when treated with tumour necrosis factor antagonists. *Ann Rheum Dis*. 2007 Jul;66(7):880-5.
82. Wolfe F, Michaud K. The risk of myocardial infarction and pharmacologic and nonpharmacologic myocardial infarction predictors in rheumatoid arthritis: a cohort and nested case-control analysis. *Arthritis Rheum*. 2008 Sep;58(9):2612-21.
83. Kang EH, Jin Y, Brill G, Lewey J, Paterno E, Desai RJ, Kim SC. Comparative Cardiovascular Risk of Abatacept and Tumor Necrosis Factor Inhibitors in Patients With Rheumatoid Arthritis With and Without Diabetes Mellitus: A Multidatabase Cohort Study. *J Am Heart Assoc*. 2018 Jan 24;7(3):e007393.

84. Jin Y, Kang EH, Brill G, Desai RJ, Kim SC. Cardiovascular (CV) Risk after Initiation of Abatacept versus TNF Inhibitors in Rheumatoid Arthritis Patients with and without Baseline CV Disease. *J Rheumatol*. 2018 Aug;45(9):1240-1248.
85. Xie F, Yun H, Levitan EB, Muntner P, Curtis JR. Tocilizumab and the Risk of Cardiovascular Disease: Direct Comparison Among Biologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs for Rheumatoid Arthritis Patients. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019 Aug;71(8):1004-1018.
86. Lee JL, Sinnathurai P, Buchbinder R, Hill C, Lassere M, March L. Biologics and cardiovascular events in inflammatory arthritis: a prospective national cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2018 Aug 7;20(1):171.

## **Tidigare författare**

Detta dokument är tidigare skrivet och omarbetat av ett flertal medarbetare vilka här uppmärksammas i bokstavsordning utifrån efternamn

Aleksandra Antovic

Helena Forsblad d'Élia

Dan Henrohn

Marie Holmqvist

Marika Kvarnström

Dag Leonard

Lotta Ljung

Eva Rehnberg

Anna Vikerfors

Solveig Wållberg Jonsson