

Persönliche PDF-Datei für Fiehn C.

Mit den besten Grüßen von Thieme

www.thieme.de

**Neues zur rheumatoiden
Arthritis - Die aktuellen
Sicherheitswarnungen zu
JAK-Inhibitoren**

**arthritis + rheu-
ma - Zeitschrift für
Orthopädie und
Rheumatologie**

2023

252–255

10.1055/a-2041-2127

Dieser elektronische Sonderdruck ist nur für die Nutzung zu nicht-kommerziellen, persönlichen Zwecken bestimmt (z. B. im Rahmen des fachlichen Austauschs mit einzelnen Kolleginnen und Kollegen oder zur Verwendung auf der privaten Homepage der Autorin/des Autors). Diese PDF-Datei ist nicht für die Einstellung in Repositorien vorgesehen, dies gilt auch für soziale und wissenschaftliche Netzwerke und Plattformen.

Copyright & Ownership

© 2023. Thieme. All rights reserved.

Die Zeitschrift *arthritis + rheuma - Zeitschrift für Orthopädie und Rheumatologie* ist Eigentum von Thieme.

Georg Thieme Verlag KG,
Rüdigerstraße 14,
70469 Stuttgart, Germany
ISSN 0176-5167



Thieme

Die aktuellen Sicherheitswarnungen zu JAK-Inhibitoren

Neues zur rheumatoiden Arthritis

Autor
Christoph Fiehn

Institut
Rheumatologie Baden-Baden, Tätigkeitsschwerpunkt
Klinische Immunologie, Baden-Baden

Schlüsselwörter
Rheumatoide Arthritis, Januskinase-Inhibitoren, kardiovas-
kuläre Ereignisse, Thromboembolien, Malignome

Bibliografie
arthritis + rheuma 2023; 43: 252–255
DOI 10.1055/a-2041-2127
ISSN 0176-5167
© 2023. Thieme. All rights reserved.
Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14,
70469 Stuttgart, Germany

ZUSAMMENFASSUNG

Januskinase-Inhibitoren (JAKi) sind wirksame und den biologischen (b)DMARD in ihrer Wirkstärke teilweise überlegene Substanzen zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis (RA). Derzeit sind 4 Substanzen in Deutschland zur Behandlung der RA zugelassen: Tofacitinib, Baricitinib, Upadacitinib und Filgotinib. Die prospektive, kontrollierte Sicherheitsstudie ORAL-SURVEILLANCE, in der Tofacitinib mit TNF-alpha-Inhibitoren verglichen wurde, hat nun Ergebnisse erbracht, welche darauf hinweisen, dass unter der Therapie mit dem JAKi ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse, Thromboembolien und auch bestimmte Malignome, insbesondere Bronchial-Karzinome, bestehen könnte. Betroffen sind davon aber nur Patient*innen > 65 Jahre, aktuelle und ehemalige Raucher*innen sowie im Falle der kardiovaskulären Ereignisse Patient*innen mit einem solchen Ereignis in der Vorgeschichte. Auf der Basis dieser Studie hat der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) aktuelle Empfehlungen zur Verordnung von JAKi formuliert, um das Risiko von schwerwiegenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen zu minimieren. Diese gelten nicht nur für Tofacitinib, sondern für alle oben genannten JAKi, da ein Klasseneffekt vermutet wurde. Die Daten sowie deren Konsequenzen werden in der hier vorliegenden Arbeit diskutiert und bewertet.

JAK-Inhibitoren in der Therapie der RA

In der medikamentösen Behandlung der rheumatoiden Arthritis (RA) haben die seit ca. 6 Jahren in Deutschland zugelassenen Januskinase-Inhibitoren (JAKi) einen festen Stellenwert. Sie werden auch als targeted-synthetic (ts) DMARD bezeichnet. In der aktuell gültigen Fassung der S2e-Leitlinie zur Behandlung der RA ist ihr Einsatz im Therapiealgorithmus gleichwertig mit den biologischen (b) DMARD vorgesehen [1]. Die JAK-Inhibitoren (JAKi) sind sehr effektiv in der Behandlung der RA. Mehrere der derzeit 4 zugelassenen Substanzen in dieser Indikation (Tofacitinib, Baricitinib, Upadacitinib und Filgotinib) haben in Head-to-Head-Studien gezeigt, dass sie in ihrer Wirksamkeit dem TNF-alpha-Inhibitor (TNFi) Adalimumab [2–4] und im Fall von Upadacitinib auch dem T-Zell-Inhibitor Abatacept [5] überlegen sein könnten.

In der aktuellen Auswertung der Kerndokumentation der deutschen Rheumazentren von 2021 hatten ca. 10 % der Patienten mit RA ein JAKi [6]. In einer Analyse von Krankenkassendaten der Jahre 2017–2018 waren bei Patienten nach einem initialen konventionellen synthetischen (cs)DMARD TNFi mit 52 % am häufigsten gegeben worden, die JAKi kamen aber mit 23,7 % noch vor den sonsti-

gen bDMARD an 2. Stelle [7]. Nach einem ersten bDMARD waren die JAKi sogar die mit großem Abstand am häufigsten gegebene Therapie (bei 76 %). In dieser Analyse hatten die JAKi auch das längste Medikamentenüberleben, d. h. die längste Therapiedauer aller gegebenen DMARD. In einer großen multinationalen Auswertung von 31 846 Patienten aus 19 Registern fanden sich diesbezüglich keine Unterschiede zwischen den JAKi und den bDMARD [8]. Im Vergleich zu den TNFi wurden diese jedoch seltener wegen Ineffektivität und etwas häufiger wegen unerwünschter Wirkungen abgesetzt.

Neue Sicherheitsdaten für JAKi

Es liegen nun aber neue Sicherheitsdaten vor, welche befürchten lassen, dass JAKi wegen unerwünschter Wirkungen für bestimmte Patienten Risiken mit sich bringen. Die wichtigste Studie ist die sogenannte ORAL-SURVEILLANCE-Studie, eine randomisierte, offene Sicherheitsstudie mit dem Vergleich (Ratio 1:1:1) zwischen dem JAKi Tofacitinib in der rheumatologischen Dosierung (2 × 5 mg täglich) und der doppelt so hohen Dosierung (2 × 10 mg, nicht zugelassen zur Behandlung der RA) und den TNFi Adalimumab und Etanercept [9].

Eingeschlossen wurden Patienten mit RA ab einem Alter von 50 Jahren, die zuvor nicht ausreichend auf Methotrexat (MTX) angesprochen hatten und mindestens einen kardiovaskulären Risikofaktor aufwiesen, wie z.B. arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Rauchen oder die Vorgeschichte eines kardiovaskulären Ereignisses. Adalimumab in üblicher Dosierung wurde in USA, Puerto Rico und Kanada, Etanercept im Rest der Welt verwendet. Alle Substanzen wurden auch in Kombination mit MTX gegeben. Insgesamt wurden 4362 Patientinnen und Patienten randomisiert, von denen 31 % über 65 Jahre alt waren. Die Studie war als Endpunktstudie entworfen und primärer Endpunkt war Nichtunterlegenheit von Tofacitinib gegenüber den TNFi im Hinblick auf schwere kardiovaskuläre Ereignisse und Malignome (mit Ausnahme von Nicht-Melanom-Hautkrebs).

Dieser Endpunkt wurde nicht erreicht. Schwere kardiologische Ereignisse traten unter Tofacitinib numerisch häufiger auf, allerdings ohne dass der Unterschied signifikant war. Kardiovaskuläre Ereignisse und Malignome fanden sich häufiger unter Tofacitinib, wobei unter den Malignomen vor allem das Bronchialkarzinom zu nennen ist. Innerhalb der mit Tofacitinib behandelten Patientengruppen waren MACE und venöse Thromboembolien häufiger unter der höheren Dosierung zu beobachten. Eine in der doppelten Dosis von 2×10 mg erhöht gefundene Rate für Gesamt-Mortalität und Lungenembolien führte dazu, dass Patienten aus dieser Dosisgruppe schon während der Studie in die 2×5 mg-Dosierung wechselten.

Zur Verdeutlichung der Ergebnisse wird die „Number Needed to Harm (NNH)“ angegeben: So müsste man 567 Patienten über 1 Jahr mit Tofacitinib 2×5 mg/d und 319 Patienten über 1 Jahr mit Tofacitinib 2×10 mg/d behandeln, um im Vergleich zu einer TNF-Blocker-Therapie ein zusätzliches kardiovaskuläres Ereignis zu beobachten. Bezogen auf die Malignome müssten 276 bzw. 275 Patienten über 1 Jahr mit Tofacitinib 2×5 mg/d bzw. 2×10 mg/d behandelt werden, um im Vergleich zu einer TNF-Blocker-Therapie eine zusätzliche Tumorerkrankung zu beobachten.

Ein erhöhtes Risiko für beide Entitäten findet sich für Männer über 65 Jahre, aktive Raucher und die Einnahme von ASS. Das Risiko für Malignome ist ebenfalls bei Männern über 65 Jahren, aktiven bzw. früheren Rauchern erhöht.

Inzwischen publizierte Post-hoc-Analysen aus der Studie geben weitere Einblicke. So konnte nachgewiesen werden, dass eine höhere Rate an MACE unter der Standarddosis Tofacitinib von 2×5 mg im Vergleich zu TNFi nur bei einer schon vorbekannten koronaren Herzerkrankung (KHK), nicht aber ohne diese Erkrankung zu finden war [10]. Die NNH pro Jahr lag bei anamnestischer KHK bei 80, bei einer nicht vorbekannten KHK hingegen bei 434. In einer Nachanalyse der Malignom-Fälle zeigte sich, dass eine höhere Rate unter Tofacitinib im Vergleich zu TNFi erst all-

mählich zunehmend nach dem 18. Monat der Studie zu beobachten war [11]. Man sollte ergänzen, dass die eingeschlossene Studienpopulation außergewöhnlich hohe kardiovaskuläre Risiken hatte. So hatten 17 % Diabetes mellitus, 28 % waren Raucher*innen (im Mittel 35 Jahre Nikotinkonsum) und 67 % hatten eine arterielle Hypertonie [9].

Erneuerte Empfehlungen

Auf der Basis der Ergebnisse der ORAL SURVEILLANCE-Studie hat der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) nun aktuelle Empfehlungen zur Verordnung von JAKi formuliert, um das Risiko von schwerwiegenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen zu minimieren [12]. Die EMA hat dabei im Analogieschluss die nur mit Tofacitinib bei RA erarbeiteten Daten auf die anderen 3 JAKi sowie auf alle mit JAKi behandelten Erkrankungen übertragen, auch wenn konkrete Daten hierzu bisher fehlen. Diese Risiken betreffen das gehäufte Auftreten von kardiovaskulären Erkrankungen, Thrombosen, Malignomen und Infektionen. Daraufhin wurden die Fachinformationen zu den o. g. 4 in der Rheumatologie eingesetzten JAKi entsprechend aktualisiert.

Patient*innen mit spezifischen Risiken für die o. g. Nebenwirkungen sollten demnach nur dann mit JAKi behandelt werden, wenn keine geeignete Therapiealternative zur Verfügung steht. Zudem sollte bei Risikopatienten versucht werden, im Falle einer Therapie mit JAKi, deren Dosis wenn möglich zu reduzieren.

Die betrifft folgende Gruppen an Patient*innen:

- Patient*innen ab dem 65. Lebensjahr
- Patient*innen mit erhöhtem Risiko für schwere kardiovaskuläre Komplikationen, d. h. mit bereits durchgemachtem Herzinfarkt, zerebrovaskulärem Insult oder bekannter peripherer arterieller Verschlusskrankheit oder sonstiger klinisch bedeutsamer Arteriosklerose
- Raucher*innen oder Ex-Raucher*innen (Zeit oder Menge nicht genauer spezifiziert)
- Patient*innen mit erhöhtem Malignomrisiko auch über das Rauchen hinaus. Dies betrifft in erster Linie Patient*innen mit bekannter bzw. behandelter maligner Erkrankung sowie Patient*innen mit besonderen Risiken für eine maligne Erkrankung wie z. B. erbliche Risiken oder besondere Exposition gegenüber Kanzerogenen

Darüber hinaus wird empfohlen, JAKi bei Patient*innen mit erhöhtem Risiko für venöse thromboembolische Erkrankungen, die nicht zu den o. g. Risikogruppen gehören, nur mit besonderer Vorsicht einzusetzen. Hierunter fallen zunächst solche Patient*innen, die bereits eine venöse Thrombose oder eine Lungenembolie erlitten haben, insbesondere wenn sie nicht mehr antikoaguliert sind. Zudem ist die Indikation zum Einsatz von JAKi bei Patient*innen mit angeborenen Thrombophilien oder in Pha-

► **Tab. 1** Evidenz zur Erhöhung des kardiovaskulären Risikos durch JAKi.

Substanz	Name	Sicherheitshinweise im Label	Aus prospektiven Studien- daten von Sicherheitsstudien	Aus Register- und sonstigen „Real-Life“-Daten	Aus Phase-II + III- Zulassungsstudien
Tofacitinib	Xeljanz	+	+	–	–
Baricitinib	Olumiant	+	noch nicht abgeschlossen	(+) erhöhtes venöses Thromboserisiko [23]	–
Upadacitinib	Rinvoq	+	keine erfolgt	–	–
Filgotinib	Jyseleca	+	keine erfolgt	–	–

sen von krankheits- oder therapieassoziiertem erhöhtem Thrombembolierisiko besonders streng zu stellen.

In dem aktuellen Update der EULAR-Empfehlungen zur Behandlung der RA wurden die neuen Erkenntnisse schon berücksichtigt [13]. JAKi sollen in diesen Empfehlungen nur nach der Berücksichtigung der o. g. Risiken erwogen werden.

Auch die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) hat eine aktuelle und sehr detaillierte Stellungnahme zu der Problematik der JAKi herausgegeben, welche auch die hier vorgestellten Daten zusammenfasst [14]. In dieser Stellungnahme wird auch die Problematik diskutiert, dass die aktive RA selbst, wie auch eine Therapie mit Glukokortikoiden, ein deutlich erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre und thrombembolische Komplikationen [15–17] und ein erhöhtes Risiko für Lymphome [18] und weitere Malignome [19] mit sich bringt. Dabei ist das Risiko der kardiovaskulären Ereignisse stark mit der Krankheitsaktivität der RA über die Zeit assoziiert [16, 20]. Bei den Malignomen wird das vermutet. Wie oben dargelegt sind JAKi sehr wirksame und in ihrer Wirkstärke u. U. manchen bDMARD überlegene Substanzen [2–5]. Die Reduktion des Risikos durch eine möglichst optimale Kontrolle der Krankheitsaktivität unter Verzicht von Glukokortikoiden durch JAKi muss also möglichen negativen Effekten dieser Substanzklasse auf das CV-Risiko entgegengestellt werden. Schließlich muss bei der Interpretation der ORAL-SURVEILLANCE-Studie berücksichtigt werden, dass für TNFi in verschiedenen Untersuchungen ein deutlicher protektiver kardiovaskulärer Effekt nachgewiesen wurde [21]. Die in der Studie untersuchte Kontrollgruppe war also in dieser Hinsicht deutlich bevorteilt.

Es gibt auch weitere Kritikpunkte an der ORAL SURVEILLANCE-Studie. So ist bisher nicht bekannt, wie aktiv und konsequent die kardiovaskulären Risikofaktoren der Patient*innen behandelt worden waren. Ob sich die Ergebnisse daher auf Patient*innen mit einem adäquaten Risikomanagement für CV-Ereignisse übertragen lassen, ist ungeklärt. Auch die Ausweitung der Warnhinweise von Tofacitinib auf alle 4 zugelassenen JAKi, für die es ja keine ähnlichen Studienergebnisse gibt, kann man als unverhältnismäßig kritisieren.

Die Ergebnisse der ORAL-SURVEILLANCE-Studie stehen in einem auffälligen Widerspruch zu dem Fehlen von allen

Signalen für ein erhöhtes kardiovaskuläres oder Malignom-Risiko in dem Studienprogramm der JAKi [14]. Das gleiche gilt für fast alle Auswertungen von Registern. Beispielhaft sei das deutsche RABBIT-Register genannt [22], welches auch bei getrennter Auswertung der Subgruppe der Patienten mit einem erhöhten CV-Risiko analog der Einschlusskriterien der ORAL-SURVEILLANCE-Studie keine Risikoerhöhung nachweisen konnte (► **Tab. 1**).

Das Ausbleiben von Signalen auf eine erhöhte Rate von kardiovaskulären Ereignissen durch JAKi in den klinischen Studien und Registern könnte dafür sprechen, dass die dort eingeschlossenen Patienten in ihrem kardiovaskulären Risiko besser kontrolliert und geschützt waren.

Eine Ausnahme ist jedoch eine Kohortenstudie mit Auswertung von Patientendaten aus 14 unterschiedlichen „Real-World“-Datenbanken aus Registern und Versicherungsdaten. 7606 Patient*innen wurden statistisch mit TNFi-behandelten Patient*innen verglichen [23]. Unter Baricitinib war die Inzidenzrate thrombembolischer Ereignisse mit 1,51 (CI 1,10; 2,08) im Vergleich zu TNFi signifikant höher als unter TNF. Die Gesamtzahl der schweren kardiovaskulären Ereignisse (MACE) und schweren Infektionen war numerisch, aber nicht signifikant, unter Baricitinib ebenfalls erhöht.

FAZIT

Zusammenfassend haben die Ergebnisse der ORAL-SURVEILLANCE-Studie den Fokus auf mögliche Risiken der Therapie mit JAKi gelenkt. Diese gelten wie oben erläutert für eine spezifische und gut definierte Patientengruppe. Da die JAKi eine hochwirksame Medikamentengruppe zur Behandlung der RA und in ihrer Wirkung den bDMARD teilweise überlegen sind, ist ihr Einsatz außerhalb der o. g. Population an Patienten immer noch eine wichtige Bereicherung der Therapie der RA. Dies auch unter Berücksichtigung der Tatsache, dass die aktive, nicht ausreichend behandelte RA oder Glukokortikoid-Gaben als stärkste kardiovaskuläre Risikofaktoren bei diesen Patient*innen gelten.

Interessenkonflikt

Referenten- und/oder Beraterhonorare von AbbVie, AstraZeneca, BMS, Celgene, Celltrion, Galapagos, Janssen, Lilly, MSD, Medac, Novartis, Pfizer, Roche, Sanofi und UCB.

Autor



Christoph Fiehn

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Christoph Fiehn
Rheumatologie Baden-Baden
Tätigkeitsschwerpunkt Klinische Immunologie
Beethovenstr. 2, 76530 Baden-Baden
Deutschland
c. fiehn@rheuma-badenbaden.de

Literatur

- [1] Fiehn C, Holle J, Iking-Konert C et al. S2e-Leitlinie: Behandlung der rheumatoiden Arthritis mit krankheitsmodifizierenden Medikamenten. *Z Rheumatol* 2018; 77(Suppl 2): 35–53
- [2] Taylor PC, Keystone EC, van der Heijde D et al. Baricitinib versus placebo or adalimumab in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2017; 376: 652–662
- [3] Fleischmann R, Pangan AL, Song IH et al. Upadacitinib versus Placebo or Adalimumab in Patients with Rheumatoid Arthritis and an Inadequate Response to Methotrexate: Results of Phase 3, Double-Blind, Randomized Controlled Trial. *Arthritis Rheum* 2019; 71: 1788–1800
- [4] Combe B, Kivitz A, Tanaka Y et al. 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; 80: 848–858
- [5] Rubbert-Roth A, Enejosa J, Pangan AL et al. Trial of Upadacitinib or Abatacept in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med* 2020; 383: 1511–1521
- [6] Thiele K, Albrecht K, Kopplin N, Callhoff J. Deutsches Rheuma-Forschungszentrum (DRFZ) Berlin, Programmbereich Epidemiologie und Versorgungsforschung. Standardpräsentation 2021, Daten aus der Kerndokumentation. <https://www.drffz.de/wp-content/uploads/ergebnisse-kerndokumentation-2021>
- [7] Fiehn C, Zinke S, Haas JS et al. Real-world treatment persistence in patients with rheumatoid arthritis initiating DMARDs in Germany – a health insurance claims data analysis. *Z Rheumatol* 2023; Feb. 09
- [8] Lauper K, Iudici M, Mongin D et al. Effectiveness of TNF-inhibitors, abatacept, IL6- inhibitors and JAK-inhibitors in 31846 patients with rheumatoid arthritis in 19 registers from the 'JAK-pot' collaboration. *Ann Rheum Dis* 2022; 81: 1358–1366
- [9] Ytterberg SR, Bhatt DL, Mikuls TR et al. Cardiovascular and Cancer Risk with Tofacitinib in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med* 2022; 386: 316–326
- [10] Charles-Schoeman C, Buch MH, Dougados M et al. 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; 82: 119–129
- [11] Curtis JR, Yamaoka K, Chen YH et al. Malignancy risk with tofacitinib versus TNF inhibitors in rheumatoid arthritis: results from the open-label, randomised controlled ORAL Surveillance trial. *Ann Rheum Dis* 2023; 82: 331–343
- [12] European Medicine Agency. Januskinase Inhibitors. <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-confirms-measures-minimise-risk-serious-side-effects-janus-kinase-inhibitors-chronic>; abgerufen am 9. Mai 2023
- [13] Smolen JS, Landewé RBM, Bergstra SA et al. EULAR Recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease modifying antirheumatic drugs: 2022 update. *Ann Rheum Dis* 2023; 82: 3–18
- [14] Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie. Januskinase-Inhibitoren (JAKi) – wie ist mit den neuen Verordnungseinschränkungen umzugehen? Empfehlungen der DGRh. [https://dgrh.de/Start/Publikationen/Empfehlungen/Medikation/Januskinase-Inhibitoren-\(JAKi\)](https://dgrh.de/Start/Publikationen/Empfehlungen/Medikation/Januskinase-Inhibitoren-(JAKi)); abgerufen am 9. Mai 2023
- [15] England BR, Thiele GM, Anderson DR, Mikuls TR. Increased cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: mechanisms and implications. *BMJ* 2018; 361: k1036. doi: 10.1136/bmj.k1036
- [16] Molander V, Bower H, Frisell T, Askling J. Risk of venous thromboembolism in rheumatoid arthritis, and its association with disease activity: a nationwide cohort study from Sweden. *Ann Rheum Dis* 2021; 80: 169–175
- [17] Ocon AJ, Reed G, Pappas DA et al. Short-term dose and duration-dependent glucocorticoid risk for cardiovascular events in glucocorticoid-naive patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2021; 80: 1522–1529
- [18] Askling J, Forede CM, Baecklund E et al. Haematopoietic malignancies in rheumatoid arthritis: lymphoma risk and characteristics after exposure to tumour necrosis factor antagonists. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 1414–1420
- [19] Simon TA, Thompson A, Gandhi KK et al. Incidence of malignancy in adult patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Arthritis Res Ther* 2015; 17: 212
- [20] Yoshimura M, Fujieda Y, Sugawara M et al. Disease activity as a risk factor for venous thromboembolism in rheumatoid arthritis analysed using time-averaged DAS28CRP: a nested case-control study. *Rheumatol Int* 2022; 42: 1939–1946
- [21] Barnabe C, Martin B-J, Ghali WA. Systematic review and meta-analysis: antitumor necrosis factor α therapy and cardiovascular events in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res* 2011; 63: 522–529
- [22] Meissner Y, Albrecht K, Kekow J et al. Risk of cardiovascular events under Janus Kinase Inhibitors in patients with rheumatoid arthritis: Observational data from the German RABBIT register. *Ann Rheum Dis* 2022; 81(Suppl 1): 86–87 (Abstr. OP0135)
- [23] Salinas CA, Louder A, Polinski J et al. 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; 10: 201–223