



Ischemische hartziekten: Ibrutinib

7521

Afkortingen:

ACE-remmer = angiotensine converting enzyme remmer

AF = atriumfibrilleren

AMI = acute myocardinfarct

ARB = angiotensine receptorblokker

BI = betrouwbaarheidsinterval

CLL = chronische lymfatische leukemie

COPD = chronic obstructive pulmonary disease

CYP3A4 = cytochrome P450 3A4

HR = hazard ratio

IC= information component

IC025 = lower end of 95% credibility interval

MI = myocardinfarct

OR = odds ratio

ROR = reporting odds ratio

SmPC = summary of product characteristics

Datum literatuursearch: 06-12-2021

CONCLUSIE

Niet bewaken. De beperkte literatuur laat geen verhoogd risico op ischemische hartziekten door gebruik van ibrutinib zien ten opzichte van andere chemotherapie. In de richtlijnen en SmPC wordt gewezen op voorzichtigheid van gebruik van ibrutinib in het geval dat significante cardiovasculaire comorbiditeiten bestaan. Hiermee lijkt het hebben van een cardiovasculaire voorgeschiedenis, waaronder mogelijk ook ischemische hartziekten, een risicofactor voor het optreden van atriumfibrilleren te zijn waardoor ongecontroleerde boezemfibrilleren als contra-indicatie beschouwd kan worden. Boezemfibrilleren valt echter niet onder deze bewaking. Daarnaast is volgens de SmPC een periodieke klinische controle op cardiale gebeurtenissen zoals hartaritmie en hartfalen bij alle patiënten aangewezen. Dit is voor patiënten met ischemische hartziekten niet anders. Bovenstaande punten tezamen zorgen ervoor dat er onvoldoende bewijs is om te bewaken.

AANVULLENDE OPMERKINGEN

-

PICO

P(atient)	Patiënt met ischemische hartziekte (incl. angina)
I(ntervention)	Ibrutinib
C(omparison / Control)	Placebo
O(utcome)	Risico op verergering/recidief ischemische hartziekten

Zoektermen:

PUBMED:

ibrutinib AND (myocardial infarction OR angina pectoris OR ischemic heart disease)

EMBASE: ibrutinib AND (myocardial infarction OR angina pectoris OR ischemic heart disease)

OVERIG- voldoet niet aan PICO

Er werden geen studies gevonden die voldeden aan de PICO. Hieronder zijn studies naar de invloed van ibrutinib op het ontstaan van cardiovasculaire events opgenomen.

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Avalon et al. Pre-existing cardiovascular disease increases risk of atrial arrhythmia and mortality in cancer patients treated with ibrutinib. <i>Cardio-Oncology</i>. 2021;7(38):1-8 Retrospectief dossieronderzoek	Resultaten • In dit retrospectieve dossieronderzoek werd het risico op het ontstaan van atriumfibrilleren (AF) bij gebruik van ibrutinib onderzocht bij patiënten met (n=69; 32%) en zonder (n=148; 68%) cardiovasculaire voorgeschiedenis (coronaire hartziekte, hartfalen, pulmonaire hypertensie, hartklepziekte, pacemakers e.d.) • De patiënten met een cardiovasculaire voorgeschiedenis hadden significant vaker comorbiditeiten als hypertensie ($p<0,001$), diabetes ($p=0,03$), dyslipidemie ($p<0,001$), COPD ($p=0,023$). Ook gebruikten ze significant vaker statines ($p<0,0001$), bètablokkers ($p=0,001$), ACE-remmers/ARB ($p=0,02$), acetylsalicylzuur ($p<0,001$), CYP3A4 inductoren ($p=0,001$). • Het aantal nieuwe gevallen van AF was significant hoger bij patiënten met vs zonder cardiovasculaire voorgeschiedenis, namelijk 17% vs 7% ($p=0,02$). Ook hadden deze patiënten een toegenomen mortaliteit door alle oorzaken (OR 1,9, 95% BI 1,06-3,41, $p = 0,01$) en een afgenomen overlevingskans (43% vs 54%, $p = 0,04$). Opmerkingen auteurs • <i>Time-to-event</i> kon binnen deze dataset niet achterhaald worden. • De auteurs benoemen dat AF, ondanks dat er geen significant verschil waarneembaar was in ibrutinib discontinuatie, de meest voorkomende oorzaak van discontinuatie was. Opmerkingen KNMP / SHB • Patiënten met een voorgeschiedenis van AF waren geëxcludeerd, aangezien dat juist een van de uitkomstmaten van de studie was.
Abdel-Qadir et al. Cardiovascular risk associated with ibrutinib use in chronic lymphocytic leukemia: a population-based cohort study. <i>J Clin Oncol</i>. 2021 November 1; 39(31): 3453-3462. Populatie cohort studie	Resultaten • Cohort studie waarbij patiënten met chronische lymfatische leukemie (CLL) die met ibrutinib behandeld werden, gematched werden met CLL patiënten die geen ibrutinib ontvingen (n=778 paren). Patiënten werden gematched op eerder meegemaakt AF • Er was geen significant verschil waarneembaar in het risico op beroerte (HR 0,89, 95% BI 0,34-2,29, $p=0,80$) of acute myocard infarct (AMI) (HR 1,23, 95% BI 0,58-2,64). De 3 jaars-cumulatieve incidentie voor beroerte was 1,6% (95% BI 0,6-3,7) voor met ibrutinib behandelde patiënten en 2,1% (95% BI 1,0-3,9) voor de controles ($p=0,60$). Voor AMI was dat 2,1% (95% CI 1,0-3,9) voor met ibrutinib behandelde patiënten en 1,2% (95% BI 0,4-2,6) voor de controles ($p=0,06$). Opmerkingen auteurs • Er kan sprake zijn van residuele confounders doordat bij het matchen mogelijk belangrijke factoren niet zijn meegenomen. Opmerkingen KNMP

	De controlegroep ontving geen ibrutinib maar werd wel behandeld met chemotherapie.
Salem et al. Cardiovascular toxicities associated with ibrutinib. JACC. 2019 October 1; 74(13):1667-1678. Farmacovigilante database studie	Resultaten - Middels een internationale farmacovigilante database werd een disproportionaliteitsstudie verricht waarin de associatie tussen cardiovasculaire, onverwachte bijwerkingen en ibrutinib onderzocht werd. - Centrale zenuwstelsel ischemische events ROR = 2,2; 95% BI 2,0-2,5, $p < 0,0001$, IC₀₂₅: 0,73. Myocard infarct, IC₀₂₅: -0,11 Opmerkingen auteurs - IC₀₂₅ > 0 is significant. Opmerkingen KNMP - De bronnen waaruit de database is gevormd waren niet homogeen en er waren weinig mogelijkheden om diagnoses te verifiëren aan de hand van bijvoorbeeld klinische tests, laboratorium tests of radiologische bevindingen mogelijk ontbreken of incompleet zijn. Dit kan tot reporting bias hebben geleid.
Sabrie et al. Increased risk of adverse cardiovascular events associated with ibrutinib use in chronic lymphocytic leukemia: a propensity-matched population-based cohort study. JACC. 2020 March 24; 75(11):414-414. Retrospectieve populatie cohort studie	Resultaten - Cohort studie waarbij patiënten met CLL die met ibrutinib behandeld werden, gematched werden met CLL patiënten die chemotherapie zonder ibrutinib ontvingen (n=777 paren) - Ziekenhuisopname wegens beroerte verschilde niet significant tussen de groepen: HR 1,62 (95% BI 0,63-4,18), $p = 0,32$. - Aantal beroertes ibrutinib groep: 11 (1,4%) - Aantal beroertes controlegroep: 7 (0,9%) 1 jaarsrisico: <1% voor beide groepen 2 jaarsrisico: 1,5% (95% BI 0,6-3,0%) voor ibrutinib en 1,2% (95% BI 0,5-2,5%) voor de controlegroep. - Ziekenhuisopname wegens MI verschilde niet significant tussen de groepen: HR 0,96 (95% BI 0,41-2,27), $p = 0,93$. - Aantal beroertes ibrutinib groep: 10 (1,3%) - Aantal beroertes controlegroep: 11 (1,4%) 1 jaarsrisico ibrutinib: 1,3% (95% BI 0,6-2,4%) en 1,1% (95% BI 0,5-2,2%) voor de controlegroep 2 jaarsrisico ibrutinib: 1,5% (95% BI 0,7-2,8%) en 2,1% (95% BI 1,1-3,7%) Opmerkingen KNMP - Betreft een abstract/poster gepresenteerd op World Congress of Cardiology.

RICHTLIJNEN

Bron	Resultaten/ opmerkingen
CLL richtlijn 09-06-2021	<i>Ibrutinib geeft een hogere kans op atriumfibrilleren, reeds bekend atriumfibrilleren is echter geen contra-indicatie voor ibrutinib, maar voorzichtigheid is geboden, temeer als er een alternatieve behandeling is. Alhoewel er geen overtuigend bewijs is wordt ook voorzichtigheid geboden in geval van het bestaan van andere cardiale arrhythmieën en/of bij significante cardiovasculaire comorbiditeit. (blz. 42)</i>

Morbus Waldenström richtlijn december 2020	De voornaamste bijwerkingen zijn het risico op bloedingen (een voorgeschiedenis van ernstige bloedingen, of dubbele antistolling kunnen beschouwd worden als een contra-indicatie, en bij elke vorm van antistolling voor –en nadelen zorgvuldig afwegen), op atriumfibrilleren (bij patiënten met leeftijd > 65 en eerder AF grootste risico) of hypertensie (bijvoorbeeld relevant als de patient al een slecht gereguleerde hypertensie heeft). (blz 53) De belangrijkste contra-indicaties voor behandeling met ibrutinib zijn gelijktijdige behandeling met vitamine K antagonisten of dubbele plaatjesremming, of ongecontroleerd boezemfibrilleren. (blz. 72)
Mantelcellymfoom richtlijn 11-10-2017	Geen relevante informatie

SPC

Bron	Resultaten/ opmerkingen
SPC Imbruvica (140/280/420/560 mg en filmomhulde tabletten/harde capsules) 27-12-2021	4.2 Dosering en wijze van toediening <u>Ernstige hartziekte</u> <i>Patiënten met ernstige cardiovasculaire ziekten werden uitgesloten van de klinische studies met IMBRUVICA.</i> 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik <u>Hartaritmie en hartfalen</u> <i>Bij patiënten behandeld met IMBRUVICA zijn atriumfibrilleren, boezemfladder, en gevallen van ventriculaire tachyarritmie en hartfalen gemeld. Gevallen van atriumfibrilleren en boezemfladder zijn 6 in het bijzonder gemeld bij patiënten met cardiale risicofactoren, hypertensie, acute infecties en een voorgeschiedenis van atriumfibrilleren. Zorg voor periodieke klinische controle op cardiale gebeurtenissen zoals hartaritmie en hartfalen bij alle patiënten. Patiënten die symptomen ontwikkelen van aritmie of voor het eerst last krijgen van dyspneu, duizeligheid of flauwvallen, dienen klinisch te worden onderzocht en indien geïndiceerd dient een electrocardiogram (ecg) te worden gemaakt.</i> <i>Bij patiënten die klachten en/of symptomen ontwikkelen van ventriculaire tachyarritmie dient IMBRUVICA tijdelijk gestaakt te worden en dient een grondige evaluatie van de verhouding tussen klinische voordelen en risico's plaats te vinden alvorens de behandeling eventueel te hervatten.</i> <i>Bij patiënten met reeds bestaand atriumfibrilleren die behandeling met anticoagulantia nodig hebben, moeten alternatieve behandelopties voor IMBRUVICA worden overwogen. Bij patiënten die atriumfibrilleren ontwikkelen tijdens de behandeling met IMBRUVICA, moet het risico op trombo-embolische ziekten grondig worden beoordeeld. Bij patiënten met een hoog risico en bij wie alternatieven voor IMBRUVICA niet geschikt zijn, moet een streng gecontroleerde behandeling met anticoagulantia worden overwogen.</i> <i>Patiënten dienen tijdens behandeling met IMBRUVICA te worden gecontroleerd op klachten en symptomen van hartfalen. In enkele van deze gevallen verdween of verbeterde het hartfalen na stopzetten of dosisvermindering van IMBRUVICA.</i>

	Contra-indicatie	Actie	Datum
Beslissing	Nee	Nee	07-04-2022

