

Ibrutinib: neue Ergebnisse zu kardiovaskulären Nebenwirkungen unter „Real-World“-Bedingungen [CME]

Zusammenfassung: Die Behandlung von Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie und anderen B-Zell-Lymphomen mit dem BTK-Inhibitor Ibrutinib ist überproportional häufig mit dem Auftreten oder der Verschlechterung einer bereits bestehenden arteriellen Hypertonie sowie weiteren, teilweise schweren bis hin zu lebensbedrohlichen kardiovaskulären Nebenwirkungen assoziiert, z.B. Vorhofflimmern und ventrikuläre Arrhythmien, höhergradige AV-Blockierungen, Herzversagen, Blutungsereignisse. Diese Nebenwirkungen treten meist in den ersten 6 Monaten nach Beginn der Behandlung auf. Auf einige dieser Nebenwirkungen, z.B. kardiale Reizleitungsstörungen und Herzversagen, wird derzeit in der Fachinformation nicht hingewiesen. Ärzte sollten diese kardiovaskulären Nebenwirkungen kennen, ihre Patienten darüber bei Beginn einer Therapie mit Ibrutinib gründlich aufklären und sie während der ersten 6 Monate regelmäßig hinsichtlich kardiovaskulärer Nebenwirkungen untersuchen. Ob Ibrutinib für die längerfristige Therapie der unbehandelten chronischen lymphatischen Leukämie, insbesondere angesichts der häufig älteren Patienten mit möglicherweise kardiovaskulären Risikofaktoren, ein besonders gut geeigneter Wirkstoff ist, muss aufgrund dieser gravierenden Nebenwirkungen bezweifelt werden. Aktuell laufende Studien zu neueren BTK-Inhibitoren (z.B. Acalabrutinib, Zanubrutinib) werden zeigen, ob diese weniger kardiovaskuläre Nebenwirkungen haben.

Wir haben in den letzten Jahren wiederholt über Ibrutinib, einen Inhibitor der Bruton Tyrosinkinase (BTK) berichtet, der 2014 von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) zunächst für die Behandlung von Patienten mit rezidivierender oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie der B-Zellreihe (B-CLL) als Monotherapie oder in Kombination mit Chemo-/Immuntherapie (Bendamustin und Rituximab) zugelassen wurde (vgl. 1). Inzwischen hat Ibrutinib auch eine Zulassung für weitere Anwendungsgebiete erhalten: als Monotherapie für das rezidivierte oder refraktäre Mantelzell-Lymphom (MCL), als Monotherapie oder in Kombination mit Rituximab für den Morbus Waldenström (MW) sowie als Monotherapie oder in Kombination mit Obinutuzumab zur Behandlung von Patienten mit nicht vorbehandelter B-CLL (2; vgl. 3). Bereits im Jahr 2014 wurde Ibrutinib von Analysten ein Blockbusterstatus mit einem jährlichen Umsatz von 4,5 Mrd. US-\$ weltweit im Jahr 2019 prophezeit (vgl. 1). Ob sich diese Prognose erfüllt hat, wissen wir noch nicht. Unabhängig davon ist Ibrutinib jedoch der kommerziell mit Abstand erfolgreichste neue Wirkstoff zur Behandlung der B-CLL und anderer B-Zell-Lymphome. Mit Nettokosten für die Gesetzliche Krankenversicherung in Höhe von 218,5 Mio. €

Inhalt

Ibrutinib: neue Ergebnisse zu kardiovaskulären Nebenwirkungen unter „Real-World“-Bedingungen.	1
Herzinsuffizienz mit erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion: kein Vorteil von Sacubitril/Valsartan versus Valsartan	3
Welche Wirkstoffgruppe für die Monotherapie der arteriellen Hypertonie?	4
LDL-Cholesterin nach Schlaganfall: Vergleich zweier unterschiedlicher Therapieziele.	5
Eigenblut-Injektionen sind bei Rupturen der Achillessehne nicht wirksamer als Plazeboinjektionen	7
Leserbrief: Lysetherapie bei Patienten mit akutem ischämischem Schlaganfall unter Antikoagulation mit Dabigatran	7

Dosisangaben ohne Gewähr.

gehörte Ibrutinib 2018 in Deutschland bereits zu den 30 umsatzstärksten Arzneimitteln. Die Verordnungen stiegen auf 878,9 definierte Tagesdosen (angegeben in Tsd.), was einer Steigerung um knapp 30% gegenüber 2017 entspricht (4). Gründe hierfür sind neben der guten Wirksamkeit, vor allem bei Patienten mit prognostisch ungünstigen genetischen Veränderungen (z.B. 17p-Deletion, TP53-Mutation, keine Mutationen im IgHV Gen) – meist im Vergleich mit Zytostatika und/oder gegen das CD20-Antigen gerichteten monoklonalen Antikörpern (z.B. Rituximab) – auch die Ausweitung der Anwendungsgebiete und intensive Marketingstrategien, die für die Zukunft u.a. einen Paradigmenwechsel infolge „Chemotherapie-freier“ Behandlung der B-CLL suggerieren.

Während in den ersten klinischen Studien mit Ibrutinib vorwiegend Nebenwirkungen wie Diarrhö, Fatigue, Infektionen der oberen Atemwege sowie eine verstärkte Blutungsneigung berichtet wurden (vgl. 1), hat inzwischen das häufige Auftreten einer arteriellen Hypertonie, aber auch anderer kardiovaskulärer Nebenwirkungen unter einer Therapie mit Ibrutinib verstärkte Aufmerksamkeit bei Hämatologen und Kardiologen erregt (5-10). Bereits 2017 und 2018 wurde anlässlich der Jahreskongresse der American Society of Hematology (ASH) in Postern darüber berichtet, dass Patienten unter „Real-World“-Bedingungen, die wegen einer B-CLL mit Ibrutinib behandelt worden waren, eine deutlich höhere Inzidenz für das Auftreten einer arteriellen Hypertonie und von Vorhofflimmern aufwiesen als Patienten, die andere Wirkstoffe zur Behandlung der CLL erhielten (9, 10).

Inzwischen sind Ergebnisse der Analyse der weltweit größten Datenbank von gemeldeten Nebenwirkungen sowie eines der zuvor genannten Poster als Vollpublikationen veröffentlicht worden (5, 7).