

Arzneimittel im Blickpunkt

Nr. 23 / 2009

Eine Information der Kassenärztlichen Vereinigung Bayerns

Stand: 26. Juni 2009

Verordnungsberatung@kvb.de
www.kvb.de/Praxis/Verordnungen

- **Die Beautiful Studie:
Ivabradin und die Herzfrequenz - je langsamer, desto besser?**



Foto: iStockphoto.com

Nischenindikation bei stabiler Angina Pectoris

Seit Oktober 2005 ist mit Ivabradin ein weiteres Antianginosum mit neuartigem Wirkmechanismus verfügbar. Der Wirkstoff senkt die Herzfrequenz durch Blockade des kardialen If-Kanals, der für die Regulation der Depolarisation und somit die Schrittmacherfunktion des Sinusknotens verantwortlich ist. Das übrige Erregungsleitungssystem des Herzens und die Kontraktilität des Herzmuskels werden dabei nicht beeinflusst. Häufige Nebenwirkungen sind Sehstörungen und verschwommenes Sehen durch Beeinflussung der If-Kanäle der Netzhaut sowie Bradykardien mit teils schwerem Verlauf.

In zwei Zulassungsstudien bei Patienten mit chronisch stabiler koronarer Herzkrankheit und Belastungsangina wurde Ivabradin mit den Standard-Antianginosa Atenolol und Amlodipin verglichen, primärer Endpunkt war die insgesamt tolerierte Zeit unter einer standardisierten Belastung (Fahrradergometrie). Dabei sind 2x 5 mg bzw. 7,5 mg/ Tag Ivabradin einer Atenololdosis von 100 mg/ Tag (im ersten Monat 50 mg/ Tag) nach vier Monaten nicht unterlegen¹. Eine Reduktion kardialer Ereignisse ist im Gegensatz zu Atenolol allerdings nicht belegt.

Im Unterschied zu Amlodipin ist die antiischämische Wirksamkeit moderat, der Nachweis der Gleichwertigkeit gelingt nur aufgrund großzügig definierter Nichtunterlegenheitsgrenzen. Zudem werden keine weiteren Calcium-Antagonisten wie Verapamil oder Diltiazem mit negativ chronotroper Wirkung in vergleichenden Studien untersucht.

Aufgrund der Tatsache, dass eine Unterlegenheit in Bezug auf Amlodipin in den Zulassungsunterlagen nicht hinreichend ausgeschlossen werden kann, wurde auch von den Zulassungsbehörden diskutiert, den Einsatz von Ivabradin auf die Third-line-Therapie nach Gabe von Betablockern und Calcium-Antagonisten zu beschränken².

Die Zulassung wurde letztendlich doch als Second-Line-Therapie zur symptomatischen Behandlung der chronischen stabilen Angina pectoris bei Patienten mit normalem Sinusrhythmus, bei denen Betablocker kontraindiziert sind oder eine Unverträglichkeit für Betablocker vorliegt, erteilt. Dabei wurde das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer Behandlung mit Ivabradin als schlechter angesehen als die Therapie mit Atenolol.

Arzneimittel im Blickpunkt - Die Beautiful Studie: Ivabradin und die Herzfrequenz - je langsamer, desto besser?

26. Juni 2009

Die Kombination mit Amlodipin bringt keinen Behandlungsvorteil und ist auch nicht Bestandteil der Zulassung, andere Kombinationen wurden nicht untersucht.

Die BEAUTIFUL-Studie

Patienten mit koronarer Herzkrankheit und linksventrikulärer Dysfunktion haben ein erhöhtes Risiko, kardiovaskuläre Komplikationen zu erleiden. Zudem ist in dieser Population eine höhere Herzfrequenz mit einer Übersterblichkeit assoziiert.

Studiendesign

Die Beautiful Studie untersuchte bei 10.917 Patienten (> 55 Jahre) mit koronarer Herzkrankheit und linksventrikulärer Dysfunktion (Ejektionsfraktion < 40%), die eine Standardtherapie (Betablocker, ACE-Hemmer, etc.) erhielten, den Effekt einer zusätzlichen Gabe von 2 x 5 mg/ Tag bzw. 2 x 7,5 mg/ Tag Ivabradin (eine Dosisescalation war erlaubt, um einen Ruhepuls von unter 60/Min. zu erreichen) oder Placebo³. Der primäre kombinierte Endpunkt dieser kontrollierten, randomisierten, doppel-blinden Studie setzte sich aus kardiovaskulärem Tod, Hospitalisierung aufgrund eines akuten Myokardinfarkts oder des erstmaligen Auftretens bzw. der Verschlechterung einer Herzinsuffizienz zusammen. Sekundäre Endpunkte waren unter anderem Krankenhauseinweisung, bedingt durch einen Myokardinfarkt sowie koronare Revaskularisation. Die mittlere Beobachtungszeit betrug 19 Monate, die kardiovaskuläre Begleitmedikation bestand aus einer antikoagulativen Therapie (94%), Statinen (74%), ACE-Hemmern oder Angiotensinrezeptorblockern (90%) sowie Betablockern (87%) und Nitraten (43%).

Die Auswertung basierte auf einer Intention-to-treat Analyse und die Studie war ausreichend gepowert, um einen Behandlungsunterschied zwischen beiden Gruppen nachzuweisen. Aufgrund des frühzeitigen Erreichens der kalkulierten benötigten Ereignisse wurde das Studiendesign dahingehend verändert, dass auch die zuletzt eingeschlossenen Patienten mindestens über einen Zeitraum von wenigstens zwölf Monaten nachbeobachtet werden konnten (ursprünglich waren 18 Monate geplant). Die Abweichung des Studiendesigns von dem vorab festgelegten Auswertungsplan gemäß Studienprotokoll könnte die Ergebnisse beeinflusst haben.

Ergebnisse

Die Patienten waren im Durchschnitt 65,2 Jahre alt, die mittlere Herzfrequenz zu Studienbeginn lag bei 71,6/ min und die durchschnittliche Ivabradin Dosis betrug nach der Titrationsphase 12,36 mg/ Tag. Die Dosisescalation dürfte teilweise zu einer Entblindung beigetragen haben, da Placebo die Herzfrequenz nicht senkt; dieser Informationsbias könnte möglicherweise für mangelnde Beobachtungsgleichheit gesorgt haben.

Obwohl die mittlere Herzfrequenz nach sechs Monaten unter Ivabradin Gabe um 7,2/ min. vs. Placebo sinkt und der Unterschied bis zum Studienende erhalten bleibt, wird weder der primäre noch einer der sekundären Endpunkte durch Ivabradin signifikant günstig beeinflusst, die kardiovaskuläre Mortalität ist unter Ivabradin sogar numerisch leicht erhöht.

Die Verträglichkeit in beiden Populationen ist vergleichbar, allerdings brechen mehr Patienten im Ivabradin- Arm die Therapie aufgrund von Bradykardien ab, 20% der Patienten zeigen dabei einen symptomatischen Verlauf (siehe Tabelle 1).

In der Literatur werden unterschiedliche Werte für den kritischen Schwellenwert, ab dem das kardiovaskuläre Risiko steigt, beschrieben, die von 70 – 80/ min reichen⁴. Aus diesem Grund wurde in einer Subgruppenanalyse die Population mit einer Herzfrequenz > 70/ min. untersucht.

Auch hier bringt Ivabradin keinen Behandlungsvorteil vs. Placebo bezüglich des primären Endpunktes, lediglich zwei sekundäre Endpunkte – Hospitalisierung wegen Myokardinfarkt und koronare Revaskularisation – treten unter Verum seltener auf.

Allerdings war die Subgruppenanalyse nicht - wie in der Veröffentlichung behauptet - vordefiniert, sondern ist erst nach Studienbeginn geplant worden⁵, was aus dem Methodikteil hervorgeht.

Angaben über die verabreichte Dosis der β -Blocker fehlen, so dass man nicht ausschließen kann, dass ein Effekt in der Subgruppe der Patienten mit hoher Herzfrequenz womöglich durch zu geringe Dosierung zu Stande kommt.

Die BEAUTIFUL-Studie liefert somit nur sehr eingeschränkte Informationen zum Nutzen einer Zusatztherapie mit Ivabradin, zumal der eigentliche primäre Endpunkt der Studie durch die Therapie mit Ivabradin nicht signifikant beeinflusst wurde. Die Ergebnisse der nachträglichen Subgruppenanalysen können daher höchstens als hypothesengenerierend betrachtet werden, bedürfen aber der Bestätigung in adäquaten klinischen Studien, um abzusichern, dass es sich nicht um zufällige Effekte handelt, die durch multiples Testen in verschiedenen Subgruppen zu Stande kamen.

Tabelle 1: Ergebnisse: primäre und sekundäre Endpunkte sowie unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW)

Ereignis	Ivabradin (n= 5.479)	Placebo (n= 5.438)	HR (95% KI)	p- Wert
Primärer kombinierter Endpunkt	15,4%	15,3%	1,00 (0,91 – 1,10)	0,94*
Kardiovaskuläre Mortalität	8,6%	8,0%	1,07 (0,94 – 1,22)	0,32*
Hospitalisierung aufgrund von Myokardinfarkt oder instabiler AP	5,5%	5,8%	0,95 (0,81 – 1,11)	0,50*
Koronare Revaskularisation	2,8%	3,4%	0,83 (0,67 – 1,02)	0,078*
UAW				
Studienabbrüche:	28%	16%	-	-
davon wg. Bradykardien	13%	2%	-	-

Modifiziert nach Fox, K., et al. (BEAUTIFUL = The morBidity-mortality EvAlUaTion of the I(f) inhibitor ivabradine in patients with coronary disease and left ventricULar dysfunction): Lancet 2008, 372, 807. HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; * alle Ergebnisse sind statistisch nicht signifikant

Verordnungszahlen in Bayern

Eine Analyse der Rezept-Abrechnungsdaten der GKV aus dem Jahr 2007/ 2008 zeigt, dass Ivabradin trotz seines Status als Nischentherapeutikum bereits merklich in der Versorgung von Patienten mit chronisch stabiler Angina Pectoris Fuß gefasst hat. So hat sich die Anzahl der Verordnungen - basierend auf durchschnittlichen Tagesdosen (DDD, Daily Defined Dose) – in diesem Zeitraum annähernd vervierfacht (DDD 1. HJ 2007: 64.883; DDD 2. HJ 2008: 258.584), wobei fraglich ist, ob die Prävalenz in der Zielpopulation in dem selben Maße zugenommen hat. Die Zahlen lassen eher vermuten, dass eine Komedikation mit β -Blockern zu dem Verordnungsanstieg beiträgt; so haben im vierten Quartal 2008 mehr als ein Fünftel der Patienten, die Ivabradin erhalten zusätzlich einen Betablocker verordnet bekommen.

Eine Kombination ist nicht zulassungskonform, außerdem gibt es dafür keinen Wirksamkeitsnachweis.

Aufgrund des enormen Preisunterschiedes – eine DDD Ivabradin ist bis zu 22-fach teurer als die Standardtherapie mit β -Blockern oder Calcium- Antagonisten (siehe Tabelle 2) – ist Ivabradin unter Berücksichtigung des Wirtschaftlichkeitsgebotes nur dann einzusetzen, wenn eine Behandlung mit den etablierten Therapieoptionen nicht in Frage kommt.

Tabelle 2: Kosten/ DDD verschiedener Wirkstoffe zur Behandlung der chronisch stabilen Angina Pectoris

Wirkstoff	Kosten/ DDD
Ivabradin	2,44 €
Atenolol	0,25 €
Amlodipin	0,11 €
Diltiazem	0,49 €
Verapamil	0,38 €

Quelle: KVB, Analyse Rezeptabrechnungsdaten GKV Q4/ 2008

Fazit:

- Die Aussagekraft der BEAUTIFUL-Studie, die den Effekt von Ivabradin bei Patienten mit Koronarer Herzkrankheit und linksventrikulärer Dysfunktion im Vergleich zu Placebo untersuchte, ist aufgrund methodischer Bedenken eingeschränkt (verkürzte Nachbeobachtungszeit, mögliche Mängel bezüglich Beobachtungsgleichheit, keine Angaben zur Dosierung der Komedikation sowie ungeplante Post- hoc- Analyse).
- Ivabradin weist in der Gesamtpopulation vs. Placebo keinen Behandlungsvorteil auf.
- Bei der untersuchten Medikation – Ivabradin zusammen mit einem Betablocker - handelt es sich um den Versuch einer Indikationserweiterung. Für diese Indikation ist Ivabradin jedoch nicht zugelassen.
- Analysen aus der ambulanten Versorgung im Bereich der gesetzlichen Krankenversicherung in Bayern legen nahe, dass gleichwohl ein bedeutsamer Anteil an Patienten mit dieser Kombination therapiert wird, bei der es sich um eine Off- Label- Anwendung handelt und für die es keinen Nutzenbeleg gibt.
- Aufgrund der unmäßig hohen Tagestherapiekosten ist Ivabradin gegenüber den bewährten Therapieprinzipien unter Wirtschaftlichkeitsaspekten als Reserve- Antianginosum einzustufen.

Literatur:

- [1] Tardif JC, Ford I, Tendera M, Bourassa MG, Fox K; INITIATIVE Investigators. Eur. Heart J. 2005; 26: 2529-36.
- [2] EPAR Procoralan 2005: Abrufbar unter:
<http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/procoralan/procoralan.htm>
- [3] Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Ferrari R; BEAUTIFUL Investigators. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2008, 372, 807.
- [4] Reil JC, Böhm M. BEAUTIFUL results--the slower, the better? Lancet. 2008 Sep 6;372(9641):779-80.
- [5] Fox K, Ferrari R, Tendera M, Steg PG, Ford I. Rationale and design of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ivabradine in patients with stable coronary artery disease and left ventricular dysfunction: the morbidity-mortality Evaluation of the If inhibitor ivabradine in patients with coronary disease and left ventricular dysfunction (BEAUTIFUL) Study. Am Heart J 2006; 152: 860–66.