DER ARZNEIMITTELBRIEF

Jg. 42, S. 87; Ausgabe 11 / 2008

Ivabradin – die Entdeckung der Langsamkeit. Die BEAUTIFUL-Studie

Während eines normal langen Lebens schlägt das menschliche Herz ca. 2-3 Milliarden mal. Nach einer häufig zu lesenden Theorie besteht eine inverse semilogarithmische Beziehung zwischen der Ruhe-Herzfrequenz und der Lebenserwartung: Je langsamer das Herz schlägt, desto länger leben wir. Beobachtungen bei Säugetieren scheinen diese Theorie zu bestätigen. Meerschweinchen mit ihrer Herzfrequenz von 160-270/min haben eine Lebenszeit von 4-8 Jahren. Ein Hund mir seiner Herzfrequenz zwischen 110 und 150/min lebt 12-20 Jahre, und ein Elefant kann > 100 Jahre alt werden bei einer Herzfrequenz zwischen 35 und 40/min. Viele kardiologische Studien haben zudem nachgewiesen, dass eine hohe Herzfrequenz in Ruhe (ab 75-80/min) bei Herzkrankheiten allgemein und besonders bei Koronarer Herzkrankheit (KHK) prognostisch ungünstig ist.

Vor dem Hintergrund dieser Beobachtungen sucht nun ein neues Arzneimittel seine Indikation: Ivabradin (Procoralan®, Servier). Diese Substanz hemmt selektiv und spezifisch den Ionenstrom im sog. Funny-Channel (I_f-Inhibitor), der sich im Sinusknoten des Herzens befindet (vgl. 1). Ivabradin senkt bei Menschen mit Sinusrhythmus in Ruhe und unter Belastung die Herzfrequenz um 5-10 Schläge/min. Nach derzeitigem Wissen ist Ivabradin bei Vorhofflimmern unwirksam. Es beeinflusst nicht die intraatriale, atrioventrikuläre oder intraventrikuläre Reizleitung und auch nicht die myokardiale Kontraktilität oder die ventrikuläre Repolarisation (QTc-Zeit).

Die Senkung der Herzfrequenz verringert die Herzarbeit und den myokardialen Sauerstoffverbrauch. Hierdurch entsteht bei KHK ein antianginöser Effekt. Ivabradin hat seit Oktober 2005 die europäische Zulassung für die Behandlung der chronischen stabilen Angina pectoris bei Patienten mit Sinusrhythmus bei Kontraindikationen für bzw. Unverträglichkeit von Betablockern. Es handelt sich also um ein „Reserve-Antianginosum". Ivabradin ist nicht indiziert bei instabilen Koronarsyndromen oder reaktiven bzw. unklaren Sinustachykardien. Da Ivabradin über CYP3A4 verstoffwechselt wird, ist bei gleichzeitiger Anwendung von CYP3A4-Hemmern (z.B. Amiodaron, Verapamil, Diltiazem, Grapefruitsaft, Omeprazol, Simvastatin, Azol-Antimykotia, Makrolidantibiotika etc.) Vorsicht geboten, ebenso in der Schwangerschaft und Stillzeit. Da sich I_f-Kanäle auch in der Netzhaut befinden, kommt es häufig (14,5%) zu visuellen Symptomen (sog. Phosphene: vorübergehende verstärkte Helligkeit in einem begrenzten Bereich des Gesichtsfelds). Die Wirkungen einer Langzeitbehandlung mit Ivabradin auf die Augen sind nicht bekannt. Ein Therapieabbruch sollte in jedem Fall erwogen werden, wenn eine unerwartete Verschlechterung der Sehkraft auftritt. Insbesondere bei Patienten mit Retinitis pigmentosa ist Vorsicht angebracht.

Die größte Studie zu Ivabradin trägt das sehr euphemistische Akronym BEAUTIFUL und wurde kürzlich im Lancet veröffentlicht (2). Die Studie sollte prüfen, ob durch *Hinzufügen von Ivabradin zur*

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

medikamentösen Standardtherapie (Betablocker, ASS) kardiovaskuläre Todesfälle und Morbidität bei stabiler KHK vermindert werden können. Für diese Indikation ist Ivabradin übrigens nicht zugelassen. Es geht offenbar bei dieser Studie um eine Ausweitung der Indikation.

Eingeschlossen wurden Patienten > 55 Jahre mit einer über drei Monate stabilen KHK und eingeschränkter linksventrikulärer Funktion (LVEF 40%, LVEDD > 56 mm). Die Patienten mussten Sinusrhythmus und einen Ruhepuls von mindestens 60/min haben. In den Jahren 2005-2006 wurden an 781 Zentren in 33 Ländern insgesamt 12 473 Patienten gescreent, von denen schließlich 10 917 (87,5%) eingeschlossen wurden. Das mittlere Alter betrug 65,2 Jahre, 37% waren Diabetiker, 88% hatten einen Myokardinfarkt und 52 eine koronare Revaskularisation (PCI, CABG) in der Vorgeschichte. Die Studie ist extrem „männerlastig" (83%).

In einem doppeltblinden Studiendesign erhielt jeweils die Hälfte der Patienten Ivabradin (zweimal 5 mg/d bis maximal zweimal 7,5 mg/d) oder Plazebo, zusätzlich zu ihrer Standardmedikation (87% Betablocker, 44% Nitrate, 90% ACEH/AT-II-RB). Ziel war ein Ruhepuls unter 60/min, jedoch nicht unter 50/min. Um dies zu erreichen, wurde bei den Visiten die Dosierung entsprechend angepasst. Dieses Vorgehen dürfte zumindest teilweise die Verblindung aufgehoben haben, weil nur Ivabradin und nicht Plazebo die Herzfrequenz senkt. Primärer Endpunkt der Studie war eine Kombination von kardiovaskulärem Tod, Krankenhausaufnahme wegen akuten Myokardinfarkts oder Verschlechterung der Herzinsuffizienz. Sekundäre Endpunkte waren u.a. Gesamtletalität und Koronarinterventionen. Ursprünglich war eine 28-monatige Nachbeobachtung vorgesehen. Bei erwarteten Ereignissen von 11% sollten über 9 000 Patienten eingeschlossen werden, um statistisch eine mindestens 19%ige Reduktion der Ereignisse unter Ivabradin nachweisen zu können.

Ergebnisse: Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug dann aber nur 19 Monate. Dies begründen die Autoren, die allesamt Honorare und/oder Forschungsgelder von Servier erhalten haben, damit, dass im Laufe der Studie mehr Ereignisse aufgetreten sind, als erwartet und die statistischen Vorgaben somit vorzeitig erfüllt waren. Zum Zeitpunkt des Ziel-Ereigniswerts waren aber viele Patienten erst wenige Wochen in der Studie. Um diese wenigstens 12 Monate lang zu beobachten, beschloss das Executive Committee der Studie, das ursprüngliche Konzept eines „Event driven trials" zu verlassen und BEAUTIFUL als ein „Time driven trial" weiterzuführen. Bei allem Verständnis für diese Entscheidung bleibt festzuhalten, dass hier das Design während der laufenden Studie verändert und dadurch das Ergebnis möglicherweise beeinflusst wurde.

Die mittlere Ivabradin-Dosis betrug etwa 12 mg/d, 40% der Patienten nahmen die vorgegebene Maximaldosis von zweimal 7,5 mg/d ein. Wegen UAW setzten 28% der Patienten Ivabradin wieder ab (16% in der Plazebo-Gruppe), überwiegend wegen Bradykardie. Ansonsten war die Verträglichkeit gut und ähnlich wie die von Plazebo.

Nach sechs Monaten war die mittlere Herzfrequenz unter Ivabradin um 7,2 Schläge/min niedriger als unter Plazebo. Dieser Effekt fand sich auch nach 12 und 24 Monaten (6/min bzw. 5/min). Trotz dieser signifikanten und anhaltenden Senkung der Herzfrequenz waren die Ergebnisse enttäuschend. Die Intention-to-treat-Analyse ist in Tab. 1 wiedergegeben. In der Gesamtpopulation wurde bei keinem Endpunkt ein signifikant günstiges Ergebnis erreicht.

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

Daher wurden nun Subgruppen analysiert. Dabei ist bemerkenswert, dass die Subgruppe „Patienten mit Ausgangs-Herzfrequenz > 70/min" in der gesamten Veröffentlichung als vordefiniert bezeichnet wird. Demgegenüber ist aber im Methodikteil zu lesen, dass diese Gruppe erst definiert wurde, als die Studie bereits lief. Somit handelt es sich wohl eher um eine versteckte Posthoc-Analyse. Diese Subgruppe der Patienten mit einer Ausgangs-Herzfrequenz > 70/min (49,4% aller Patienten, davon 84% mit Betablocker) ist insofern interessant, weil es die einzige ist, bei der sich ein gewisser zusätzlicher Nutzen von Ivabradin im Vergleich mit der Standardtherapie fand. Diese Patienten erreichten zwar auch nicht seltener den primären Endpunkt, jedoch wurden im Nachbeobachtungszeitraum weniger Patienten wegen Myokardinfarkten ins Krankenhaus aufgenommen und weniger Revaskularisationen durchgeführt (vgl. Tab. 1). Bei allen anderen zehn untersuchten Subgruppen (Diabetiker, Frauen, alte Patienten etc.) fand sich kein Vorteil von Ivabradin. Eine statistische Adaptation der Ergebnisse für multiples Testen wurde offenbar nicht durchgeführt. Man kann Datensätze so oft zerlegen und testen bis schließlich doch ein statistischer Unterschied herauskommt.

An der Studie muss als „not beautiful" kritisiert werden, dass die verwendeten Dosierungen der Betablocker nicht angegeben sind. Die Subgruppe mit einer Herzfrequenz > 70/min könnten ja solche Patienten sein, bei denen der Betablocker zu niedrig dosiert war. Für das Verständnis der Studie ist dies eine unerlässliche Information.

Das überwiegend negative Ergebnis der BEAUTIFUL-Studie wird in den Presseaussendungen von Servier als Erfolg beworben. Der errechneten Risikoreduktion von 36% (Myokardinfarkt) und 30% (Revaskularisationen) in der besagten Subgruppe stehen jedoch eine Number needed to treat von 56 bzw. 83 über 19 Monate und außerdem sehr hohe Kosten gegenüber. Noch wichtiger ist aber der Hinweis, dass Ivabradin in der untersuchten und beworbenen Indikation gar nicht zugelassen ist (s.o.).

Fazit: Die Ergebnisse der BEAUTIFUL-Studie mit Ivabradin sind nach unserer Einschätzung kärglich und können den Einsatz des neuen Präparats weder bei instabiler noch bei stabiler KHK begründen. Auch für den Ablauf der Studie (interkurrente Verkürzung der Nachbeobachtungszeit, keine echte Verblindung möglich) und für die Darstellung der Ergebnisse (versteckte Post-hoc-Analyse, keine Angaben zur Betablockerdosis) ist kein Schönheitspreis zu verleihen. Die Tagestherapiekosten für Ivabradin betragen etwa 2,50 EUR (Metoprolol etwa 0,30 EUR).

Literatur

1. AMB 2008, **42**, 01. Link zur Quelle
2. Fox, K., et al. (BEAUTIFUL = The mor**B**idity-mortality **E**v**A**l**U**a**T**ion of the **I(f)** inhibitor ivabradine in patients with coronary disease and left ventric**UL**ar dysfunction): Lancet 2008, **372**, 807. Link zur Quelle

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

Tabelle 1
Ergebnisse der BEAUTIFUL-Studie (nach 2)

Ergebnisse	Alle Patienten (n = 10 917)			Herzfrequenz > 70/min (n = 5 392)		
	Ivabradin	Plazebo	p	Ivabradin	Plazebo	p
Kardiovask. Letalität o. Krankenh.-Aufnahme (%)	15,4	15,3	0,94	17,2	18,5	0,91
Gesamtletalität (%)	10,4	10,1	0,55	12,3	12,0	0,82
Kardiovaskuläre Letalität (%)	8,6	8,0	0,32	10,0	9,8	0,82
Aufnahme wegen Herzinsuffizienz (%)	7,8	7,9	0,85	9,9	10,1	0,76
Aufnahme wegen Myokardinfarkt (%)	3,6	4,2	0,16	3,1	4,9	0,001
Revaskularisation (%)	2,8	3,4	0,078	2,8	4,0	0,016

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.