

Läkemedel: Procoralan (ivabradin)
Företag: Servier
Godkänt för försäljning: 2005-10-25

Utlåtande från Läksaks expertgrupper för hjärt- kärlsjukdomar

Förstahandsmedel vid angina pectoris är Metoprolol Hexal (i Kloka listan) tack vare god dokumentation och antianginös effekt över hela dygnet. Vid intolerans mot betablockad rekommenderas en hjärtfrekvenssänkande kalciumantagonist (Isoptin Retard).

Dokumentationen för Procoralan är mycket tunn och preparatet har inte studerats på målgruppen, det vill säga patienter som inte tolererar betablockad.

Synbiverkningarna är ett observandum och eventuella risker hos patienter med arytmier måste redas ut. Procoralan är för närvarande ett sistahandsalternativ.

Osäker nytta med det antianginösa läkemedlet Procoralan

Sammanfattning

Ivabradin (Procoralan) är ett nytt hjärtfrekvenssänkande antianginöst läkemedel som är godkänt för behandling av patienter med stabil angina pectoris som inte tolererar betablockerare. Dock har ingen av de kliniska studierna inkluderat sådana patienter. Ivabradin har inte sämre antianginös effekt än atenolol i endosförfarande, men har inte jämförts med hjärtfrekvenssänkande kalciumantagonister (verapamil eller diltiazem) vilka torde vara förstahandsval för många beta-blockerarintoleranta patienter. Ivabradin saknar antiarytmisk effekt och data på långtidssäkerhet är ofullständiga. Medlet kan orsaka synbiverkningar vilka kan öka risken för olycksfall och bör användas restriktivt.

Ivabradin är en kaliumkanalhämmare (If kanaler) med relativ hög selektivitet. Dessa jonkanaler påverkar sinusknutans ”pacemaker” funktion genom att kontrollera den spontana diastoliska depolariseringen; hämning av dem leder till sänkt hjärtfrekvens. Preparatet har ingen antiarytmisk effekt och påverkar inte hjärtkontraktiliteten.

Magert studieunderlag om effekt och säkerhet

I en placebo-kontrollerad studie var de uppmätta förbättringarna i kliniska parametrar blygsamma. Tiden till angina under arbete förlängdes med 20 procent, med en stor variationen inom gruppen. Placebogruppen förbättrades med 7 procent, varför ivabradins effekt troligen motsvarar 10–15 procents förlängning av arbetstiden. En utvärdering av EMEA Maj-Juli 2004 visade att tre månaders behandling med ivabradin 10 mg x 2 inte signifikant minskade antalet anginaattacker per vecka eller behovet av kortverkande

nitroglycerin. Den dosering (10 mg x 2) där studieresultaten visat störst effekt har inte godkänts av EMEA på grund av biverkningar. Den godkända doseringen är 5–7,5 mg x 2.

I en "non-inferiority"-studie jämfördes ivabradin med atenolol (100 mg x 1) avseende anginorelaterade parametrar som visade att ivabradins effekt inte är "inferior" jämfört med atenolol. Primär "endpoint" var förändring av total arbetstid under arbetsprov efter fyra månaders behandling. Denna ökade i atenololgruppen med 79 ± 133 sekunder jämfört med 92 ± 119 sekunder i ivabradingruppen, motsvarande 13,6 procent respektive 15,5 procent förbättring. Jämförelser med betablockerare som ger en mer fullständig blockad mot slutet av doseringsintervallet (metoprolol i "controlled release" beredning eller bisoprolol) saknas. En opublicerad studie visar även "non-inferiority" jämfört med amlodipin, men ingendera av medlen medförde någon tydlig antianginös effekt i den studien. Ivabradin har inte jämförts med hjärtfrekvenssänkande kalciumantagonister såsom verapamil eller diltiazem, vilka torde vara naturliga terapival för patienter som inte tolererar betablockad.

En viktig aspekt är att den egentliga målgruppen för vilken ivabradinbehandling godkänts (patienter som inte tolererar betablockad) inte inkluderats i någon av studierna. Det är inte självklart att sådana patienter tolererar ivabradin bättre än en betablockerare.

De studier som hittills genomförts har haft en liten andel kvinnor (i genomsnitt 15%). Ivabradin hade en numeriskt sämre effekt hos kvinnor, men resultaten i denna underdimensionerade subpopulation är inkonklusiva.

Publicerade data från långtidsstudier med större patientmaterial behövs innan något kan sägas om effekter på överlevnad (se nedan) och långtidsbiverkningar.

Informera om biverkningar

Ögonbiverkningar i form av ljusfenomen har uppmärksamats hos omkring 20 procent av patienter behandlade med ivabradin. Detta bör observeras framför allt vid bilkörning.

En möjligen ökad risk för död eller plötslig död har noterats hos ivabradinbehandlade patienter (0,6 % jämfört med 0,2 % hos patienter behandlade med amlodipin och 0 % hos patienter behandlade med atenolol eller placebo), men antalet patienter är för litet för någon statistiskt säker konklusion. Fyndet är ett observandum som måste följas upp.

Ivabradin har ännu inte prissatts och hälsoekonomiska beräkningar är genomförda. I Storbritannien är ivabradin 26 gånger dyrare än atenolol.

Bakgrund

Angina pectoris är en symptomatisk diagnos som relaterar till ischemi i hjärtats muskulatur. Symptomen uppstår när syrebrist uppträder i muskulaturen som en följd av otillräckligt blodflöde. Hjärtfrekvensen är en faktor som påverkar både blodflödet i koronarkärlen och syreförbrukningen i muskeln. Att sänka hjärtfrekvensen är således en klar angreppspunkt för att lindra anginösa symptom. Hjärtfrekvensen styrs av ett intrikat flöde av joner som reglerar den spontana diastoliska depolariseringen av SA-knutan. I denna reglering deltar If kanaler som aktiveras vid hyperpolarisering. Hämmning av dessa If kanaler förlänger depolariseringen och sänker därmed hjärtfrekvensen. Ivabradin är en kalium/(natrium)-kanal hämmare och inhiberar aktiviteten hos If kanaler i de sinoatriala myocyterna.

I nuläget behandlas angina pectoris med betablockerare, kalciumflödeshämmare, nitroglycerinpreparat och/eller revaskularisering [1]. Kärlselektiva kalciumflödeshämmare (dihydropyridiner) rekommenderas särskilt i kombination med betablockerare, medan oselektiva medel ("hjärtselektiva" enligt FASS) är bra alternativ för patienter som inte tolererar betablockerare [ESC Guidelines 2006; Kloka Listan 2006]. Få nya läkemedel har godkänts för behandling av angina pectoris på senare tid och det finns relativt få i industrins "pipeline" [5, 6].

Indikation

Symtomatisk behandling av kronisk stabil angina pectoris hos patienter med normal sinusrytm, med kontraindikation för eller intolerans mot betablockerare [2].

Dosering

Startdos är vanligen 5 mg x 2, vid enstaka tillfällen kan även 2,5 mg x 2 användas. Underhållsdosen ligger vanligen vid 5–7,5 mg x 2. Sammantaget från de effektivitetsstudier som utförts verkar en terapeutisk plataeffekt vara nådd vid doser omkring 10 mg x 2 (denna dosering är ej godkänd av EMEA).

Farmakologisk profil

Ivabradin är en kaliumkanalhämmare med selektivitet för If kanaler. Dessa jonkanaler påverkar sinusknutans "pacemaker" funktion genom att kontrollera den spontana diastoliska depolariseringen, och hämning av dem leder till sänkt hjärtfrekvens. Ivabradins viktigaste farmakodynamiska egenskap hos människa är således en dosberoende sänkning av hjärtfrekvensen. Analyser av hjärtfrekvensreduktion med doser upp till 20 mg x 2 tyder på en plata för effekten vid 10 mg x 2.

Absorption och biotillgänglighet

Ivabradin absorberas snabbt och nästan fullständigt efter oral administrering med maximal plasmanivå efter cirka en timme under fastande förhållanden. Biotillgängligheten från filmdragerade tabletter är cirka 40 procent, på grund av första-passage-effekten i tarm och lever. Föda fördröjer absorptionen med cirka en timme samt ökar absorptionen med 20–30 procent. Intag av tabletterna under måltid rekommenderas för att minska intra-individuell variation i exponering [2]. Djurdata indikerar att ivabradin utsöndras i bröstmjölk och passerar placenta till fostret.

Distribution

Ivabradin är cirka 70 procent plasmaproteinbundet, och distributionsvolymen vid "steady state" är nästan 100 liter. Maximal plasmakoncentration är cirka 22 ng/ml (CV = 29 %) efter kronisk administrering med doseringen 5 mg x 2 och dalvärden cirka 10 ng/ml (CV = 38 %) vid "steady state".

Biotransformation

Ivabradin metaboliseras i hög utsträckning i levern och tarmen genom oxidering via cytokrom P450 3A4 (CYP3A4). Den huvudsakliga aktiva metaboliten är ett N-desmetylerat derivat (S

18982), vars halter är cirka 40 procent av moderssubstansens [2]. Den aktiva metaboliten metaboliseras också vidare av CYP3A4 till inaktiva metaboliter.

Ivabradin har låg affinitet till CYP3A4, visar ingen kliniskt relevant CYP3A4-induktion eller -hämning och påverkar därför troligen inte omsättningen av andra medel som metaboliseras via CYP3A4. Däremot kan potenta hämmare och inducerare påverka plasmakoncentrationen av ivabradin kraftigt. En låg begynnelsesdos rekommenderas vid samtidigt intag av CYP3A4 hämmare (till exempel ketokonazol, verapamil och diltiazem).

Elimination

Ivabradin har en ungefärlig halveringstid i plasma på två timmar, något längre vid samtidigt födointag och något kortare vid fasta [7]. Totalt plasmaclearance är ca 400 ml/min, och renalt clearance är cirka 70 ml/min. Utsöndringen av metaboliter sker i liknande utsträckning via faeces och urin. Ungefär fyra procent av en oral dos utsöndras oförändrat i urinen.

Kliniska prövningar

Fyra kliniska effektivitets- och säkerhetsstudier är genomförda. Dessa var randomiserade multicenter studier, där tre jämförde ivabradins effekt med placebo, atenolol eller amlodipin och en studerade preparatets effekt som tilläggsbehandling till amlodipin. Tre långtidsstudier (ett år), vilka är fortsättningsstudier på de ovan nämnda effektivitetsstudierna, har genomförts för att studera ivabradins effekter och säkerhet vid längre tids behandling. Ingen av långtidsstudierna har publicerats. En pågående 5-års studie har ännu inte presenterat några resultat.

Ivabradin i jämförelse med placebo; 360 patienter (Borer et al. [3])

En tvådelad studie om totalt 12-16 veckor (se figur 1), som initialt var en dubbelblind, randomiserad parallellgruppsstudie [3] vars primära "endpoints" var ivabradins effekt på sänkning av ST sträckan under arbete, samt tid till uppkomst av anginösa besvär som hindrade patienten från att fortsätta arbetsprovet. Innan inklusion genomgick patienterna en placebo "wash-out" (2-7 dagar) av annan antianginös behandling såsom betablockerare, kalciumkanalblockerare, samt långverkande nitroglycerin. Även andra preparat som kan påverka ST-sträckan i EKG sattes ut.

Studien var uppdelad på två moment: en dubbel-blind dosutvärdering under två veckor, följt av en säkerhetsstudie i 8-10 veckor med ivabradinbehandling av alla patienter som inte var "blindad". Studien avslutades med en blindad "wash-out" period för att utvärdera eventuella utsättningssymptom.

Initialt screenades 529 patienter med kronisk stabil ansträngningsutlöst angina pectoris som varat i mer än tre månader och vars symptom förbättrades av vila, alternativt nitroglycerin. Patienterna hade angiografiskt säkerställd koronarsjukdom eller tidigare hjärtinfarkt, senast tre månader före randomiseringen. 129 patienter exkluderades i den första "screeningen", de flesta på grund av osäker diagnos. Trettioen patienter exkluderades sedan på grund av för stor variabilitet i sitt arbets-EKG samt andra kardiella förändringar. Ytterligare nio patienter exkluderades av andra orsaker. De 360 patienter som slutligen utvärderades i studien var således mycket omsorgsfullt selekterade.

360 patienter randomiserades till fyra grupper:

- ivabradin 2,5 mg x 2
- ivabradin 5 mg x 2
- ivabradin 10 mg x 2
- placebo

4 veckors dosutvärdering				8-12 veckor säkerhetsstudie (10 mg ivabradin 2 ggr dagl.)								
Arbetsprov	Arbetsprov		Arbetsprov	Arbetsprov								Arbetsprov

Ivabradin åstadkom dosberoende sänkningar av hjärtfrekvensen både i vila och vid arbete. Störst effekt erhöles vid dosen 10 mg x 2, som minskade hjärtfrekvensen cirka 15 slag/minut jämfört med placebo både i vila och under arbete [3].

De uppmätta förbättringarna i kliniska parametrar var relativt blygsamma (se tabell 1):

- tiden till anginabesvär under arbete förlängdes med i genomsnitt 70 sekunder i högdosgruppen (från 352 ± 123 till 421 ± 149 sekunder) mellan dag 0 och 14
- förbättringen var 20 procent och variationen inom gruppen var ± 35 procent; det var endast högdosgruppen som signifikant förbättrade sin totala arbetsförmåga
- placebogruppen förbättrades med sju procent, varför ivabradins effekt i den högsta doseringen troligen är 10–15 procent förlängning av arbetstiden

Tabell 1. Sammanställning av kliniska data från ivabradin i jämförelse med placebo					
Parameter / Skillnaden mellan Dag 14 – Dag 0	Placebo (n=68)	Ivabradin 2.5 mg x 2 (n=64)	Ivabradin 5 mg x2 (n=59)	Ivabradin 10 mg x2 (n=66)	Mellan Grupper P
Tid till 1-mm ST-sänkning, s	9,0 \pm 63,6	32,0 \pm 74,3	44,1 \pm 80,1*	46,2 \pm 78,2*	0,016
Tid till arbetsbegränsande angina, s	12,7 \pm 51,3	22,5 \pm 55,4	27,2 \pm 56,8	40,8 \pm 69,3*	0,049
Tid till angina, s	24,7 \pm 64,2	37,6 \pm 57,7	38,8 \pm 81,7	69,4 \pm 74,8*	0,003
Totalt utfört arbete, W/min	27,4 \pm 104,7	41,7 \pm 112,7	50,3 \pm 122,4	99,1 \pm 192,0*	0,019
*Signifikant förändrad i jämförelse med placebo vid parvis jämförelse. ± anger standard deviationen. Data från referens [3].					

Ur effektivitetssynpunkt skulle man kunna dra slutsatsen att 10 mg x 2 borde vara preparatets underhållsdos, med en startdos om 5 mg x 2. Dock har EMEA inte godkänt doseringen 10 mg x 2 på grund av en för hög risk för synbiverkningar.

Enligt EMEA:s utvärdering 2004 framkom att tre månaders behandling med ivabradin 10 mg x 2 inte ledde till någon signifikant minskning av antalet angina attacker per vecka eller minskat användande av kortverkande nitroglycerin [7].

Ivabradin i jämförelse med atenolol; 939 patienter (Tardif et al. [4])

I denna effektivitets- och säkerhetsstudie ingick 939 patienter med stabil angina pectoris [4]. Studien var upplagd som en 20 veckors ”non-inferiority” studie, vilket innebär att ivabradins effekt inte fick vara sämre än den kontrollbehandling som används, i detta fall atenolol (gränsen var satt till 35 sekunder sämre effekt än atenolol).

Studien var en randomiserad, dubbelblind, parallellgruppsstudie, utförd på 144 centra i 21 länder. Detta innebär att varje center i genomsnitt bidrog med endast 6,5 patienter trots att diagnosen stabil angina pectoris torde vara tämligen vanlig. Ett fåtal patienter på varje center och en stor geografisk spridning är givetvis fördelaktigt för marknadsföringen men torde inverka negativt på datakvaliteten.

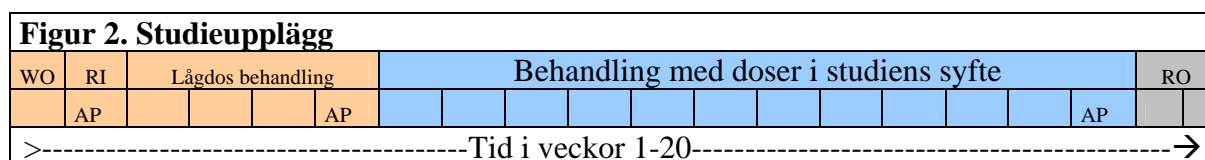
För studien screenades 1789 patienter med avseende på parametrarna:

- kronisk stabil ansträngningsutlöst angina pectoris som varat i mer än tre månader,
- andra tecken på koronarsjukdom under mer än en månad innan,
- positivt arbetsprov (vid slutet av ”wash-out” perioden)
- inte för stora förändringar i EKG-förändringar mellan de två första arbetsproven.

Initialt genomgick patienterna en placebo ”wash-out” av annan antianginös behandling såsom betablockare, kalciumkanalblockerare samt långverkande nitroglycerin. Även andra preparat som kan påverka ST-sträckan i EKG sattes ut. Denna period följdes av en två veckors ”run-in” period där patienterna genomgick ett arbetsprov, följt av en fyra veckors lågdos behandlingsperiod och ytterligare ett arbetsprov innan upptitrering av läkemedlen till ”studiedoseringar” som bibehölls under 12 veckor innan det avslutande arbetsprovet.

Efter selektionen inkluderades 939 patienter för randomisering till tre grupper;

- ivabradin 5 mg x 2 i 4 veckor, sedan 7,5 mg x 2 i 12 veckor
- ivabradin 5 mg x 2 i 4 veckor, sedan 10 mg x 2 i 12 veckor
- atenolol 50 mg x 1 i 4 veckor, sedan 100 mg x 1 i 12 veckor



AP=arbetsprov, WO=wash-out, RI=run-in, RO=run-out

Ivabradin jämfördes med atenolol med avseende på total arbetskapacitet, tiden till angina symptom, tiden till avbrytande av arbetsprovet, samt tiden till en(1) mm ST-sänkning. Primär ”endpoint” var förändring av total arbetstid under arbetsprov efter fyra månaders behandling. Den totala arbetstiden vid arbetsprovet var inte kortare hos patienter som behandlats med ivabradin i jämförelse med atenolol. Antalet angina attacker och förbrukningen av kortverkande nitroglycerin skiljde sig inte mellan grupperna.

Tabell 2. Kliniska data: ivabradin i jämförelse med atenolol

	Ivabradin 7,5 mg x 2 (n=300)	Ivabradin 10 mg x 2 (n=298)	Atenolol 100 mg x 1 (n=286)
Total tid för arbetsprov (s)			
Före behandling	594,9±141,6	590,8±142,9	578,2±144,2
Förändring efter behandling	86,8±129,0	91,7±118,8	78,8±133,4
Skillnad ^a (SE) ¹	10,3 (9,4)	15,7 (9,5)	
95% konfidensintervall	[-8,3; 28,8]	[-2,9; 34,3]	
P-värde, "non-inferiority"	P < 0,001	P < 0,001	
Tid till arbets-begränsande angina, s			
Före behandling	587,0±138,0	583,5±139,6	568,1±139,8
Förändring efter behandling	91,8±131,1	96,9±121,2	85,4±133,7
Skillnad ^a (SE)	9,3 (9,7)	15,1 (9,7)	
95% konfidensintervall	[-9,6; 28,3]	[-3,9; 34,0]	
P-värde, "non-inferiority"	P < 0,001	P < 0,001	
Tid till 1-mm ST-sänkning, s			
Före behandling	521,7±164,3	528,6±161,8	510,7±156,0
Förändring efter behandling	98,0±153,7	86,9±128,2	95,6±147,5
Skillnad ^a (SE)	4,3 (10,7)	23,3 (10,8)	
95% konfidensintervall	[-16,8; 25,3]	[-24,4; 17,8]	
P-värde, "non-inferiority"	P < 0,001	P = 0,002	

(SE) = standard error (multiplicera med 17 för att få standarddeviationen). a=Ivabradin – atenolol. Standard deviationen = SE multiplicerat med roten ur (n). Vilket i denna studie innebär att S.D. är ungefär 15-20 större än SE.

Data från referens [4].

Ivabradins antianginösa effekt var inte "inferior" i jämförelse med effekten av atenolol 100 mg x 1. Atenolol har en relativt kort halveringstid (6–7 tim) och ges därför helst i tvådosförfarande om patienten skall ha en god kardiell betablockad under hela dygnet [1]. I Kloka listan rekommenderas långverkande metoprolol på denna indikation. Det är möjligt att effekten av betablockad hade varit bättre med annan dosering av atenolol eller med en annan betablockerare, med tanke på att arbetsproven genomfördes vid "dalvärdet", innan nästa dos. Studiens resultat kan således inte tas som intäkt för att ivabradin är "non-inferior" till optimal betablockad avseende effekter på ansträngingsutlöst angina och/eller ischemi.

Man kan även notera det stora bortfallet av patienter i samband med och efter screeningen. I vardaglig klinisk praxis kan selektion av patienter innan påbörjandet av en behandling troligen inte genomföras med liknande precision. Andelen patienter som genomgått PCI eller CABG var större i de ivabradinbehandlade grupperna (39,7 % och 42,9 %) jämfört med 32,6 procent i atenololgruppen [4]. Om detta har påverkat resultatet är osäkert.

Ivabradin i jämförelse med amlodipin; 1195 patienter (Ruzylo W et al [12])

Studien var en 14 veckors randomiserad, dubbel-blind parallellgruppsstudie utförd på 1195 patienter i 10 länder och på 120 centra [12]. Kriterier för att inkludera patienter var liknande de ovan beskrivna. Anamnes på mer än tre månader med kronisk stabil ansträngningsutlöst angina pectoris, annan dokumenterad ischemisk hjärtsjukdom samt två ”positiva” och stabila EKG vid arbetsprov, vid inklusionen. Som i de andra studierna fanns ett antal exklusionskriterier.

Även detta var en ”non-inferiority” studie, men här fick ivabradin vara högst 30 sekunder sämre än amlodipin avseende total arbetstid vid arbetsprov (den primära effektvariabeln). Ivabradin jämfördes med amlodipin med avseende på total arbetskapacitet, tiden till angina symptom, tiden till avbrytande av arbetsprovet samt tiden till 1 mm ST-sänkning. Studieupplägget liknade atenolol-studiens, men patienterna fick genomgå arbetsprov även efter fyra och åtta veckors behandling. Studien är nyligen publicerad [12].

Tre grupper studerades:

- ivabradin 7,5 mg x 2 i 12 veckor
- ivabradin 10 mg x 2 i 12 veckor
- amlodipin 10 mg x 1 i 12 veckor

I denna studie gick det inte att dra statistiska slutsatser om ”non-inferiority” för ivabradin. Effekten i amlodipingruppen var liten: $31,2 \pm 92,0$ sekunder, motsvarande 7,8 procents förlängning av den totala arbetstiden under arbetsprovet. Ivabradinbehandling med 7,5 mg alternativt 10 mg x 2 medförde $27,6 \pm 91,7$ (6,7%) respektive $21,7 \pm 94,5$ (5,1%) sekunders förlängning av den totala arbetstiden under arbetsprovet [7]. Variabiliteten avseende behandlingseffekter inom grupperna var stor även i denna studie. De olika grupperna i studien skiljde sig något vid ”baseline” avseende arbetsförmåga.

Denna studie förefaller vara inkonklusiv avseende frågeställningen om ivabradin har likartad antianginös effekt som kalciumkanalblockad, eftersom amlodipinbehandling inte medförde någon tydlig förbättring av arbetsförmågan. Studiens resultat gör snarast att man måste ifrågasätta ivabradins effektivitet, eftersom förbättringen var minimal även i dessa grupper. Utan tillgång till en publicerad artikel om amlodipinstudien kan vi inte försöka analysera varför behandlingseffekterna skiljde sig i de två stora jämförande studierna.

Ivabradin i kombination med amlodipin; 728 patienter (opublicerad)

Studien var en 12 veckors randomiserad, dubbel-blind parallellgruppsstudie utförd på 728 patienter i 12 länder och på 89 centra [7]. Inklusionskriterierna var liknande de ovan beskrivna: anamnes på mer än tre månader med kronisk stabil ansträngningsutlöst angina pectoris eller annan dokumenterad ischemisk hjärtsjukdom, samt två ”positiva” och stabila EKG vid arbetsprov för inklusion. Som vid de andra studierna ingick ett antal exklusionskriterier. Detta var en ”superiority” studie, som jämförde tillägg av ivabradin eller placebo till behandling med amlodipin 10 mg x 1 med avseende på total arbetskapacitet, tiden till angina symptom, samt tiden till en (1) mm sänkning av ST-sträckan på EKG. Studien är ej publicerad; data har återfunnits i EMEA:s genomgång av ivabradin [7].

Tre grupper studerades:

- amlodipin 10 mg x 1 i kombination med ivabradin 5 mg x 2 i 12 veckor
- amlodipin 10 mg x 1 i kombination med ivabradin 7.5 mg x 2 i 12 veckor
- amlodipin 10 mg x 1 i kombination med placebo i 12 veckor

Studien visade ingen signifikant förbättring av den totala arbetstiden vid arbetsprov när ivabradin lades till amlodipin behandlingen [7]. Inte heller sekundära ”endpoints”, såsom tid till anginabesvär eller tid till en (1) mm sänkning av ST-sträckan, visade någon signifikant förbättring då ivabradin kombinerades med amlodipin. Inga data på effekter på hjärtfrekvenser i studien finns tillgängliga.

Det finns således i nuläget inget som talar för att ivabradin ska läggas till behandling med kärlelektiv kalciumkanalblockerare hos patienter med otillräcklig effekt vid stabil angina pectoris. Detta är anmärkningsvärt med tanke på de tilläggseffekter som kan ses vid kombination av en betablockerare och en dihydropyridin som amlodipin [1].

Långtidsstudier

Tre 12 månadersstudier har utförts med totalt 1364 patienter, varav 1245 fick ivabradin [7]. Två var dubbel-blinda och randomiserade men de största långtidsstudierna med 660 patienter var öppna förlängningsstudier av två av de kortare effektivitetsstudierna (ivabradin i kombination med amlodipin, samt ivabradin i jämförelse med atenolol). I nuläget har ingen av dessa långtidsuppföljningar publicerats.

Patienterna fick fortsätta med redan förskrivna anginabehandling, med undantag av betablockerare och kalciumflödeshämmare. I en av dessa studier, jämförelsen av ivabradin 10 mg x 2 med atenolol 100 mg x 1, visade man för båda preparaten en minskad användning av kortverkande nitroglycerin och minskad frekvens angina attacker, utan signifikant skillnad. I den andra långtidsuppföljningen uppmättes ingen signifikant skillnad mellan behandlingar med ivabradin 5 mg x 2 respektive 7,5 mg x 2. Dessa långtidsstudier talar för att effekterna av ivabradinbehandling inte avklingar under längre tids administration. Noggrann utvärdering av effekten av ivabradin med arbetsprov har emellertid inte utförts efter längre tid än 3,5 månaders behandling.

Längre och mer omfattande studier som direkt jämför olika behandlingar med avseende på säkerhet är önskvärda, eftersom tendenser till ökad risk för arytmier och plötslig död i samband med ivabradinbehandling har noterats i det material som granskats av EMEA (se biverkningar nedan).

Biverkningar och säkerhet

Dosberoende ögonbiverkningar i form av ljusfenomen har uppmärksamats hos omkring 20 procent av patienter behandlade med ivabradin. Detta bör observeras framför allt vid bilkörning i mörker och riskfyllda arbeten. Hittills har dessa ljusfenomen gått i regress hos nästan alla patienter. En liten andel (0,59 %) av alla behandlade patienter hade kvar vissa synstörningar efter behandlingens avslutande.

En tendens till ökat antal hjärtarytmier noterades hos ivabradinbehandlade patienter (1,1 %) i jämförelse med de andra grupperna (0,2–0,7 %). Dock är det totala patientmaterialet för litet för att dra några större slutsatser.

En möjligen ökad risk för död eller plötslig död har noterats bland ivabradinbehandlade patienter (0,6 % jämfört med 0,2 % hos patienter behandlade med amlodipin, 0 % med atenolol eller placebo), men antalet patienter är för litet för någon statistisk säkerhet [7].

Det finns ett klart behov av data från väl definierade jämförande studier med fler patienter under längre tid för att klarlägga den kardiella säkerheten under ivabradinbehandling. En biverkan i form av ökad risk för plötslig död kan inte belysas med tillfredsställande säkerhet i epidemiologiska uppföljningar på grund av de uppenbara riskerna för confounding som kan dölja (eller förstärka) den eventuella risken med ivabradinbehandling.

Studier som saknas

Ivabradin är registrerat för behandling av patienter som inte tolererar betablockad. Någon dokumentation av effektivitet och tolerabilitet vid ivabradinbehandling av sådana patienter förefaller inte finnas. En välkontrollerad klinisk prövning av ivabradin i olika doser på beta-blockerarintoleranta patienter förefaller angelägen.

För patienter som inte tolererar betablockad finns hjärtfrekvenssänkande kalciumkanalblockerare – verapamil eller diltiazem – att tillgå. Både verapamil och diltiazem har dessutom dokumentation avseende effekter på morbiditet hos patienter med ischemisk hjärtsjukdom [1]. Verapamilbehandling är mycket väl dokumenterad vid stabil angina pectoris [8, 9, 10]. Ivabradin borde rimligen ha jämförts med verapamil (eller diltiazem), snarare än med den kärlselektiva dihydropyridinen amlodipin.

En adekvat dimensionerad studie som jämför effekter och säkerhet av behandling med ivabradin och verapamil (alternativt diltiazem) förefaller behövas innan man kan rekommendera ivabradinbehandling av beta-blockerarintoleranta patienter med stabil angina pectoris.

Kommentarer

Det finns bara två publicerade studier som utvärderar ivabradins kliniska effekter [3, 4]. Läkemedlet är godkänt enbart för behandling av patienter med stabil angina pectoris som har intolerans mot betablockerare, men denna patientgrupp har inte studerats. Studier som jämför ivabradin med till exempel verapamil, som också sänker hjärtfrekvensen och som har god dokumentation för behandling av ischemisk hjärtsjukdom, vore av klart intresse. Studierna har haft en liten andel kvinnor (11,7-21,6 %). Ivabradin hade en numeriskt sämre effekt hos kvinnor än i gruppen som helhet, men slutsatser avseende behandling av kvinnor med angina pectoris är inkonklusiva på grund av för få studerade individer [7]. Dessutom behövs mer dokumentation avseende effekter på överlevnad och långtidsbiverkningar, speciellt hur biverkningspektrat ser ut vid intolerans mot betablockad.

Övrig dokumentation som analyserar och diskuterar resultaten i dessa studier är sparsam, framför allt finns det få producentoberoende analyser. Ett flertal artiklar som framhäver ivabradins positiva effekter har publicerats, men alla dessa artiklar är skrivna av författare som medverkat i de kliniska prövningarna. Det är av intresse att notera att ”The Scottish Medicines Consortium” har motsatt sig användandet av ivabradin i behandlingen av symtomatisk stabil angina pectoris [11].

Sammanfattningsvis anser vi att dokumentationen för ivabradin är otillfredsställande. Man kan till och med ifrågasätta om den inte borde anses vara otillräcklig för registrering (med den indikation medlet fått). Studier som jämför med det mest relevanta behandlingsalternativet om man vill sänka hjärtfrekvensen hos en anginapatient (det vill säga med verapamil eller diltiazem) saknas. Att behandla patienter med ischemisk hjärtsjukdom som är intoleranta mot betablockad kan vara förenat med risker då inga studier genomförts på denna patientgrupp. Möjligheten att ivabradinbehandling kan vara förenad med en ökad risk för plötslig död är ett observandum som måste följas upp med välgjorda studier som visar vad risken verkligen är. Ögonbiverkningarna med ljusfenomen bör inte bagatelliseras när de kan vara förenade med risker i vissa situationer, såsom till exempel mörkerkörning. Det finns ett flertal alternativa metoder för behandling av anginapatienter som inte tolererar betablockad. Det torde vara ytterst få patienter som ”behöver” ivabradinbehandling.

Referenser

1. Fox K, Garcia MA, Ardissino D, Buszman P, Camici PG, Crea F et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal* 2006;27:1341-81.
2. EMEA. Produktresumé Procoralan.
3. Borer JS, Fox K, Jaillon P, Lerebours G. Antianginal and Antiischemic Effects of Ivabradine, an If Inhibitor, in Stable Angina: A Randomized, Double-Blind, Multicentered, Placebo-Controlled Trial. *Circulation* 2003;107:817-23.
4. Tardif JC, Ford I, Tendera M, Bourassa MG, Fox K. Efficacy of ivabradine, a new selective If inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina. *European Heart Journal* 2005; 26:2529-36.
5. Poole-Wilson PA, Jacques A, Lyon A. Treatment of angina: a commentary on new therapeutic approaches. *European Heart Journal Supplements*: 8 (2006) A20-A25
6. The Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (PhRMA).
7. EMEA. Utvärdering EMEA/H/C/597&598 (ej publicerade resultat).
8. Rehnqvist N, Hjemdahl P, Billing E, Bjorkander I, Eriksson SV, Forslund L et al. Effects of metoprolol vs verapamil in patients with stable angina pectoris: The Angina Prognosis Study in Stockholm (APSIS). *European Heart Journal* 1996;17:76-81.
9. Hjemdahl P, Eriksson SV, Held C, Forslund L, Näsman P, Rehnqvist N. Favourable long term prognosis in stable angina pectoris: an extended follow up of the angina prognosis study in Stockholm (APSIS). *Heart* 2006;92:177-82 (e-pub: June 10, 2005).
10. Fischer Hansen J and the Danish Study Group on Verapamil in Myocardial Infarction. Treatment with verapamil during and after an acute myocardial infarction: a review based on the Danish Verapamil Infarction Trials I and II. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1991;18(suppl 6):S20-S25.
11. Ivabradine. UKMI New Medicines Profile. October 2006, Issue No. 06/12. [www] NHS. Hämtat från <http://www.ukmi.nhs.uk>
12. Ruzyllo W, Tendera M, Ford I, Fox KM. Antianginal efficacy and safety of ivabradine compared with amlodipine in patients with stable effort angina pectoris : a 3-month randomised, double-blind, multicentre, noninferiority trial. *Drugs.* 2007;67(3):393-405.