

ASSOCIATE-Studie

# Nutzen der Kombination von Ivabradin mit Betablockern für Koronarpatienten

**DAVOS – In der ASSOCIATE-Studie verbesserte das Antianginosum Ivabradin alle Parameter einer myokardialen Ischämie bei Patienten mit chronischer, stabiler Angina pectoris, die mit einem Betablocker behandelt wurden.<sup>1</sup> Die Ruhe-Herzfrequenz sank von 67 auf 58 Schläge/min.<sup>1</sup>**

Angina pectoris ist eine typische Folge kardialer Ischämie aufgrund eines Missverhältnisses zwischen myokardialer Perfusion und Sauerstoffbedarf. Eine erhöhte Herzfrequenz steigert den Bedarf an myokardialen Sauerstoff und verringert gleichzeitig die Perfusion, weil die Perfusionszeit während der Diastole verkürzt ist. Aus diesem Grund verbessert eine Herzfrequenzsenkung den myokardialen Sauerstoffverbrauch, wie **Professor Dr. John Camm** am Satelliten-Symposium\* in Davos darlegte.

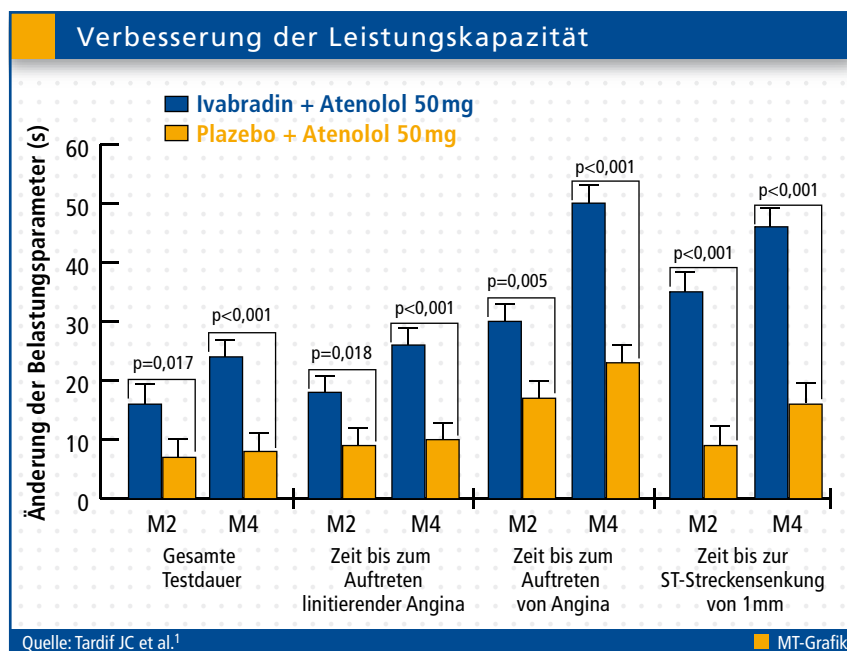
Die antiischämische und antianginöse Wirksamkeit von Ivabradin (Procoralan®) ist in randomisierten Studien bei Patienten mit stabiler Angina pectoris im Vergleich zu Pla-

zebo gut dokumentiert.<sup>1</sup> Es wurde auch gezeigt, dass es im Vergleich zu Atenolol<sup>2</sup> und zu Amlodipin<sup>3</sup> mindestens genauso wirksam ist.

## Zusätzliche Verbesserung aller Ischämieparameter

Viele Patienten mit stabiler Angina pectoris benötigen mehr als ein antianginoses Medikament.<sup>4,5</sup>

Eine randomisierte Doppelblindstudie<sup>4</sup> untersuchte daher prospektiv bei mit Betablockern behandelten Patienten mit chronischer stabiler Angina pectoris, ob Ivabradin eine zusätzliche antianginöse und antiischämische Wirkung erzielt. 889 anginöse, mit Atenolol 50 mg/Tag behandelte Patienten wurden in zwei Gruppen randomisiert: 440 Patienten erhielten zusätzlich zum Betablocker Plazebo und 449 Patienten während zwei Monaten zweimal täglich 5 mg Ivabradin. Danach wurde die Dosis während weiteren zwei Monaten auf zweimal täglich 7,5 mg hochtitriert. Belastungstests wurden nach der Run-in-Periode (Basis M0), nach zwei Monaten (M2) und nach vier Monaten (M4) durchgeführt. Alle Patienten beendeten die Studie. Primärer Endpunkt



Grafik 1: Verbesserung der Belastungskapazität während der Behandlung mit Ivabradin zum Zeitpunkt zwei (M2) und vier (M4) Monate nach Behandlungsbeginn.

war die Änderung der gesamten Testdauer (M0 bis M4), sekundäre Endpunkte betrafen u.a. die Zeit bis zum Auftreten von Angina pectoris, die Zeit bis zum Auftreten limitierender Angina pectoris und die Zeit bis zur ST-Strecken-Senkung, sowie die Herzfrequenz.

„Wie erwartet“, betonte Prof. Camm, „führte die Gabe von Ivabradin zusätzlich zu Atenolol zu einer

weiteren Senkung der Herzfrequenz von 67 Schlägen/min auf 60 Schläge/min mit zweimal täglich 5 mg Ivabradin und auf 58 Schläge/min mit der auf zweimal täglich 7,5 mg hochtitrierten Dosis, die 90 % der Patienten erreichten.“

Ivabradin verbesserte signifikant im Vergleich zu Plazebo bei allen mit dem Betablocker Atenolol behandelten Patienten mit stabiler Angina

pectoris alle Parameter der Belastungstoleranz (siehe Grafik 1).

Die Kombination mit dem Betablocker wurde gut vertragen. Lediglich 1,1 % der mit Ivabradin behandelten Patienten brachen die Studie wegen sinusaler Bradykardien ab, und die Inzidenz von Nebenwirkungen am Auge (Phosphene) war viel niedriger (2 %) als in früheren Studien mit diesem Medikament.

„Zurzeit ist Ivabradin nicht für die Kombination mit einem Betablocker zugelassen. Dies könnte sich aufgrund der neuen Erkenntnisse ändern“, so die Einschätzung von Prof. Camm.

\* Satelliten-Symposium „Prevention of cardiovascular events in CAD patients with ivabradine: the BEAUTIFUL Study“, veranstaltet von Servier anlässlich des Cardiology update 2009 in Davos

\*\* morbidity Evaluation of the if inhibitor ivabradine in patients with CAD and left ventricular dysfunction

Referenzen:

- Borer JD et al., Circulation 2003; 107: 817–823
- Tardif JC et al., Eur Heart J 2005; 26: 2529–2536
- Ruzyllo W. et al., Drugs 2007; 67 (3): 393–405
- Tardif JC et al., Eur Heart J. 2009; (30): 540–548
- Daly CA et al., Eur Heart J 2005; 26: 1011–1022
- Fox K et al., Lancet 2008; 372: 817–821
- Fox K et al., Lancet 2008; 372: 807–816
- DiFrancesco D. The cardiac hyperpolarizing-activated current if. Origins and developments. Prog Biophys Mo Biol 1985; 46(3): 163–183
- Benetos A, Hypertension 1999; 33: 44–52
- Palatini P, Arch Intern Med 2002; 162: 2313–2321
- Tavazzi L, Eur Heart J 2003; 5: G15–G18

## Herzfrequenz als kardiovaskulärer Risikofaktor

# Bei jeder Visite die Herzfrequenz messen

Interview mit Professor Dr. Otto Hess, Inselspital Bern

**Sie betonen den Stellenwert der Herzfrequenz als kardiovaskulärer Risikofaktor. Wann soll der Hausarzt die Herzfrequenz seiner Patienten messen?**

Der Arzt soll bei jeder Visite die Herzfrequenz messen. Liegt die Herzfrequenz über 100 Schlägen/min, ist der Grund dafür abzuklären.

Bei einer Herzfrequenz von über 70 Schlägen/min sollte der Patient, sofern er in der Lage dazu ist, instruiert und animiert werden, selber die Herzfrequenz zu messen. Bei weiterhin erhöhter Herzfrequenz empfiehlt sich bei Koronarpatienten oder Patienten mit einem metabolischen Syndrom die Durchführung einer 24-h-EKG-Messung mit Dokumentierung der Herzfrequenz. So kann ein allfälliger Weisskittleffekt ausgeschlossen oder ein „night-dipper“ eruiert werden. Falls die Herzfrequenz weiterhin erhöht bleibt, ist



Professor Dr. Otto Hess

der Einsatz eines Frequenzsenkers wie Ivabradin angezeigt.

**Ist bei einem Wert von über 70 Schlägen/min bei Koronarpatienten mit systolischer Dysfunktion eine medikamentöse Therapie mit Ivabradin angezeigt?**

Die Untersuchungen (BEAUTIFUL\*-Studie<sup>6,7</sup>) mit dieser Substanz haben gezeigt, dass die Patienten auf eine Behandlung mit Ivabradin bei einer Herzfrequenz von über 70 Schlägen/min gut ansprechen.

## Kombination von Ivabradin mit einem Betablocker

# Zusätzliche antiischämische Effekte

Interview mit Professor Dr. John Camm, St. George's University of London

**Welcher Wirkmechanismus liegt der Herzfrequenzsenkung durch Ivabradin zu Grunde?**

**Prof. Camm:** In den Herzschnitzmazzellen des Sinusknotens fließt während der Diastole ein spezieller Strom durch die kardiale Zellmembran. Dies hat eine Depolarisation und die Auslösung eines Aktionspotenzials zur Folge. Der dafür verantwortliche Strom wird  $I_f$ -Schrittmacherstrom genannt (f für „funny“). Dieser Strom kann durch Ivabradin gehemmt werden, was einen neuartigen Wirkmechanismus darstellt.

**Was bedeutet „exklusive Herzfrequenzsenkung“ und welchen Vorteil haben Patienten davon?**

**Prof. Camm:** Betablocker und Kalziumkanalblocker senken die Herzfrequenz, aber darüber hinaus haben sie noch weitere Wirkungen, so z.B. auf das Herz und auf das periphere vaskuläre System. Im Gegensatz dazu blockiert Ivabradin selektiv den  $I_f$ -Strom im Sinusknoten des Herzens. In geringerem Masse hat es auch einen Effekt auf andere hyperpolarisierende



Professor Dr. John Camm

rende Ströme, so in der Retina, was die Nebenwirkung am Auge erklärt.

**Lässt sich Ivabradin mit Betablockern kombinieren, und macht dies Sinn?**

**Prof. Camm:** Diese Frage wurde in der ASSOCIATE<sup>4</sup>-Studie untersucht. Man wollte wissen, ob bei Patienten mit chronischer Angina pectoris, die schon Betablocker erhalten (Atenolol 50 mg), die zusätzliche Gabe von Ivabradin sicher ist, und ob dies zu einer zusätzlichen anti-anginösen und antiischämischen Wirksamkeit führt. Die Studie war sehr erfolgreich, insbesondere auch, weil es sehr wenige Dropouts gab. Ivabradin senkte wie erwartet die Herzfrequenz, auch dann, wenn es zusätzlich

zum Betablocker verabreicht wurde. Sämtliche Belastungsparameter verbesserten sich durch die Gabe von Ivabradin zusätzlich zum Betablocker signifikant: Die gesamte Testdauer, die Zeit bis zu limitierender Angina pectoris, die Zeit bis zum Auftreten einer Angina pectoris und die Zeit bis zur ST-Strecken-Senkung. All diese Parameter gelten als Indizes für eine myokardiale Ischämie. Das Medikament brachte also zusätzliche antiischämische Effekte. Die Kombination wurde gut vertragen. Die Inzidenz für unerwünschte Nebenwirkungen war sehr niedrig (1,1 % sinusale Bradykardien). Procoralan ist daher ein willkommener neuer Ansatz zur Behandlung von Patienten mit Angina pectoris und KHK.

Procoralan® Z: Ivabradin. Tabletten zu 5 mg mit Bruchrille und zu 7,5 mg. I: Symptomatische Behandlung der chronischen stabilen Angina pectoris bei Patienten mit normalem Sinusrhythmus, bei denen Betablocker kontraindiziert sind oder eine Unverträglichkeit für Betablocker vorliegt. D: Die Anfangsdosis beträgt 5 mg zweimal täglich, einmal morgens und einmal abends während der Mahlzeiten. Nach zwei bis vier Wochen kann die Dosis auf zweimal täglich 7,5 mg erhöht werden. Falls die Herzfrequenz während der Behandlung dauerhaft unter 50 Schlägen pro Minute (bpm) in Ruhe sinkt, muss die Dosis reduziert werden. KI: bekannte Überempfindlichkeit gegen Ivabradin, Herzfrequenz im Ruhezustand unter 60 Schlägen pro Minute vor der Behandlung, kardiogener Schock, schwere Leberinsuffizienz, schwere Hypotonie, SA-Block, AV-Block 3. Grades, Schwangerschaft, Stillzeit; vorsichtige Anwendung bei schwerer Niereninsuffizienz, AV-Block 2. Grades, Herzrhythmusstörungen oder bei kürzlich aufgetretenem Schlaganfall. IA: Starke CYP3A4-Inhibitoren, QT-verlängernde Arzneimittel; besondere Vorsichtsmassnahmen erfordernde Kombinationen: mässige Inhibitoren (Diltiazem oder Verapamil) und Induktoren des CYP3A4. UW: Phosphene, Bradykardie, Kopfschmerzen. P: Tabletten zu 5 mg und zu 7,5 mg; 56 und 112, Kategorie B. Weitere Angaben: siehe Arzneimittel-Kompodium der Schweiz.

IMPRESSUM

Idee und Konzeption: INTER MEDICAL, Grosspeterstrasse 23 Postfach, 4002 Basel  
 Information: Servier (Suisse) SA  
 Objektleitung: Dr. med. Christine Mücke  
 Redaktion: Alexandra Werder, Winfried Powollik  
 Layout: Patrik Brunner  
 Produktion: Patrik Brunner  
 © Nachdruck – auch auszugsweise – nur mit schriftlicher Genehmigung des Verlages

## BEAUTIFUL-Studie\*\*

# Ivabradin als wirksamer Schutz vor Infarkt und Revaskularisierung

**DAVOS – Ein Ruhepuls von über 70 Schlägen/min verschlechtert bei Patienten mit stabiler koronarer Herzkrankheit und eingeschränkter linksventrikulärer Funktion die Prognose und erhöht die kardiovaskuläre Mortalität.<sup>6</sup> Eine selektive Herzfrequenzsenkung mit Ivabradin reduziert das Risiko für Hospitalisation wegen Herzinfarkt und Revaskularisierung.<sup>7</sup>**

Die Schlagzahl des Herzens korreliert sowohl bei Gesunden<sup>9</sup>, als auch z.B. bei Hypertonie<sup>10</sup> mit der Lebenserwartung und hat auch einen prognostischen Wert bei kardiovaskulären Erkrankungen, so z.B. bei Patienten nach einem Herzinfarkt<sup>11</sup>, erklärte **Professor Dr. Otto Hess**, Inselspital Bern, anlässlich eines Satelliten-Symposiums\* am Cardiology Update 2009 in Davos. „Die Messung der Herzfrequenz ist ein einfaches Werkzeug zur Schätzung des Mortalitätsrisikos“, lautete die Empfehlung des Experten. „Es ist einfach, prädiktiv, billig, leicht zu interpretieren und hilfreich, um eine Therapie zu monitorisieren“.

### Hohe Herzfrequenz bedeutet Ischämiegefahr

Eine Steigerung der Ruheherzfrequenz löst bei der Entstehung einer Myokardischämie einen „circulus vitiosus“ aus. Ein anstrengungsbedingter Anstieg der Herzfrequenz steigert den myokardialen Sauerstoffbedarf, senkt aber zugleich frequenzbedingt den koronaren Blutfluss und damit die Sauerstoffversorgung. Folge der entstehenden Ischämie ist dann die Ausschüttung von Katecholaminen, die die Ischämie verstärken und eine mögliche linksventrikuläre Dysfunktion

(LVD) weiter verschlimmern, erläuterte Prof. Hess.

### Herzfrequenz als Risikofaktor

Die Herzfrequenz ist ein unabhängiger Risikofaktor für die kardiovaskuläre Mortalität in der Gesamtbevölkerung und bei der koronaren Herzkrankheit, aber auch bei Hypertonie und Herzinsuffizienz, so Prof. Hess. Neue

Wirksubstanzen reduzierten die Herzfrequenz ohne die kardiale Kontraktilität oder koronare Perfusion zu verändern.

### Antianginosum mit neuem Wirkmechanismus

Im Gegensatz zu Betablockern oder Kalziumantagonisten, zeichnet sich Ivabradin (Procoralan®) durch eine selektive Herzfrequenzsenkung im Sinusknoten aus, wie **Professor Dr. John Camm**, St. George's University of London, ausführte. Es hemmt einen speziellen Strom ( $I_f$ -Strom) in den Schrittmacherzellen des Sinus, was zur Senkung der Herzfrequenz führt. Es senkt nicht nur die Herzfrequenz, son-

dern hat auch eine ausgeprägte dosisabhängige langfristig anhaltende antiischämische und antianginöse Wirkung.<sup>2</sup>

### Ab 70 Schlägen/min steigt das Risiko

Die BEAUTIFUL-Studie hatte einerseits zum Ziel, die Wirkung einer erhöhten Herzfrequenz auf die Prognose von Koronarpatienten mit einer linksventrikulären Dysfunktion zu untersuchen.<sup>6</sup> Andererseits sollte die Frage beantwortet werden, ob Ivabradin Patienten mit koronarer Herzkrankheit und linksventrikulärer Dysfunktion vor kardiovaskulären Ereignissen schützen kann<sup>7</sup>, wie **Professor Dr. Georg Noll**, Universitätsspital Zürich, erläuterte.

Die Resultate zeigen Folgendes: Bei einer Herzfrequenz in Ruhe erhöht sich ab 70 Schlägen/min signifikant das Risiko für kardiovaskulär bedingten Tod um 34 % ( $p=0,0041$ ), das Risiko für Hospitalisation wegen Herzinsuffizienz um 53 % ( $p=0,0001$ ), das Risiko für Hospitalisation wegen fatalem und nicht fatalem Myokardinfarkt um 46 % ( $p=0,006$ ) und das Risiko für Revaskularisierung um 38 % ( $p=0,037$ ).<sup>6</sup>

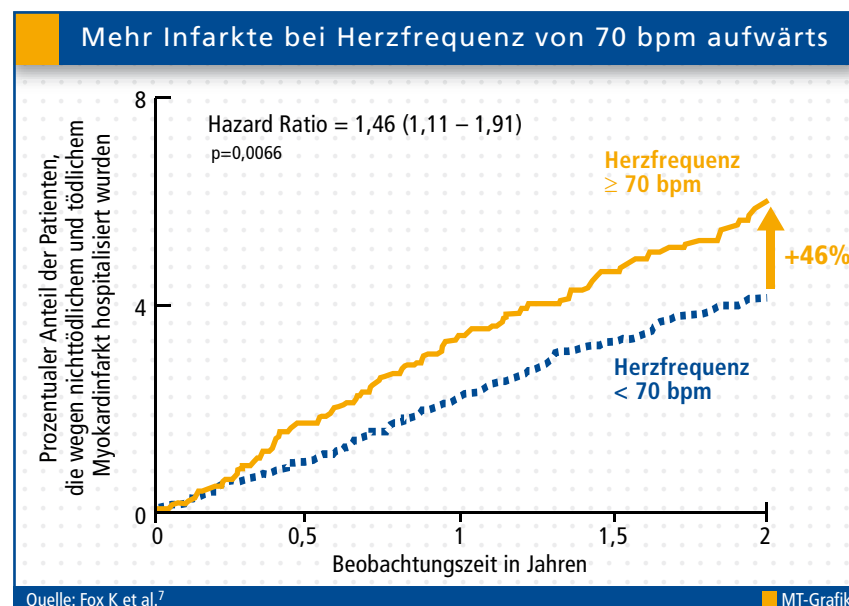
### Schutz vor Infarkt und Revaskularisierung

Ivabradin bewirkte in der Gesamtpopulation der Studie eine Herzfrequenzsenkung um durchschnittlich 5 Schläge/min. Im Gesamtkollektiv erzielte es keine signifikante Reduktion des primären

Endpunktes, einer Kombination aus kardiovaskulärem Tod und Hospitalisation wegen akutem Myokardinfarkt oder wegen neu auftretender oder sich verschlechternder Herzinsuffizienz.

Bei Patienten mit einem Ruhepuls von über 70 Schlägen/min hingegen reduzierte der  $I_f$ -Strom-Hemmer die sekundären Endpunkte signifikant: das Risiko für eine Hospitalisation wegen Herzinfarkt um 36 % ( $p=0,001$ ), das Risiko für Revaskularisierung um 30 % ( $p=0,016$ ).<sup>7</sup>

In seiner Schlussbewertung betonte Prof. Noll, dass es sich bei dieser Studie um die erste prospektive Evaluation der Herzfrequenz auf das Outcome von Koronarpatienten mit linksventrikulärer Dysfunktion handele. In dieser Patientengruppe habe sich die Kombination von Ivabradin mit einer Betablockade als sicher erwiesen (in beiden Armen der Studie erhielten 87 % der Patienten einen Betablocker). Ivabradin werde eine wichtige Rolle



Grafik 2: BEAUTIFUL-Studie – eine Ruhe-Herzfrequenz ab 70 Schlägen/min erhöht signifikant das Risiko für den primär kombinierten Endpunkt (kardiovaskulärer Tod, Krankenhauseinweisung wegen akuten Myokardinfarkts und neu auftretender oder sich verschlechternder Herzinsuffizienz).

## Prognostische Bedeutung des Ruhepulses

# Koronarpatienten mit einer Herzfrequenz von über 70 Schlägen/min haben eine schlechte Prognose

Interview mit Professor Dr. Georg Noll, Universitätsspital Zürich

### Welches sind für Sie, Herr Professor Dr. Noll, die wichtigsten Erkenntnisse aus der BEAUTIFUL-Studie?

**Prof. Noll:** Die wichtigste Erkenntnis ist, dass die Herzfrequenz bei Koronarpatienten mit Herzinsuffizienz von prognostischer Bedeutung ist. Patienten mit einer höheren Herzfrequenz haben eine schlechtere Prognose. Gerade diese Patienten mit einer höheren Herzfrequenz scheinen zusätzlich zur guten und etablierten Therapie mit einem Betablocker und einem Blocker des Renin-Angiotensin-Systems von einer weiteren Reduktion der Herzfrequenz durch Ivabradin zu profitieren.

### Soll Ivabradin nur als Monotherapie verabreicht werden?



Professor Dr. Georg Noll

**Prof. Noll:** Nein, meiner Meinung nach wirkt Ivabradin bei symptomatischer Angina pectoris und linksventrikulärer Dysfunktion zusätzlich zu Nitraten, zu Kalziumantagonisten und auch zu Betablockern. Aber die Patienten müssen einen Sinusrhythmus haben, weil Ivabradin nur am Sinusknoten wirksam ist.

Der Einsatz von Ivabradin macht deshalb überall dort Sinn, wo man

den Sinusrhythmus verlangsamen will. Dies ist der Fall bei koronarer Herzkrankheit und Herzinsuffizienz, aber eben nur bei denjenigen Patienten, die eine höhere Herzfrequenz haben. Bei Patienten mit einer niedrigeren Herzfrequenz bringt Ivabradin zusätzlich zu einem Betablocker nichts.

### Wo setzen Sie die Limite bei der Herzfrequenz?

**Prof. Noll:** Die BEAUTIFUL-Studie hat gezeigt, dass Patienten mit einer Herzfrequenz von mehr als 70 Schlägen/min profitieren.

### Wie steht es mit der Verträglichkeit?

**Prof. Noll:** Sie ist sehr gut. Als einzige Nebenwirkung gibt es Sehstö-

rungen, die aber sehr selten sind. Der Grund dafür ist, dass der von Ivabradin blockierte Stromkanal auch im Auge existiert.

### Verbessert sich die Leistungsfähigkeit unter Ivabradin, und kann es zu einem Rebound-Phänomen kommen?

**Prof. Noll:** Bei der koronaren Herzkrankheit nimmt die Leistungsfähigkeit zu, weil die Angina pectoris abnimmt. Die Herzfrequenz steigt weniger schnell an, der Sauerstoffverbrauch wird reduziert, und die Angina pectoris kommt später. Deshalb steigt die Leistungsfähigkeit unter Ivabradin an. Im Gegensatz zu Betablockern gibt es aber kein Rebound-Phänomen.

### Fazit für die Praxis

- Die Herzfrequenz ist ein kardiovaskulärer Risikofaktor und sollte deshalb im Praxisalltag stets gemessen werden.
- In der BEAUTIFUL-Studie verschlechterte ein Ruhepuls über 70/min signifikant die Prognose der Koronarpatienten. Ein signifikant erhöhtes Risiko bestand für kardiovaskulär bedingten Tod (+34 %), für Myokardinfarkt (+46 %) und für Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz (+53 %).
- Ivabradin (Procoralan®) senkte in der BEAUTIFUL-Studie bei Koronarpatienten ab einem Ruhepuls von 70/min das Risiko für eine Hospitalisation wegen tödlichem oder nichttödlichem Myokardinfarkt oder instabiler Angina um 22 % ( $p=0,023$ ), das Risiko für eine Revaskularisation um 30 % ( $p=0,016$ ) und das Risiko für Klinikeinweisungen wegen tödlichem oder nichttödlichem Myokardinfarkt um 36 % ( $p=0,001$ ).
- In der ASSOCIATE-Studie erwies sich die Kombination von Ivabradin mit einem Betablocker als wirksam, gut verträglich und sicher.\* Alle Parameter der myokardialen Ischämie (Belastungstoleranztests) verbesserten sich signifikant und die Herzfrequenz reduzierte sich, was die antiischämische Wirkung von Ivabradin zusätzlich zum Betablocker belegt.

\* In der Schweiz ist die Indikation für die Kombination von Ivabradin mit einem Betablocker beantragt.