

## Senkung der Herzfrequenz mit Ivabradin bei Koronarpatienten

# Eine innovative Strategie zur Verbesserung der Behandlung

**BASEL – Die Bedeutung der Frequenzsenkung bei kardiovaskulären Risikopatienten steht ausser Frage, doch bisher war dieser Effekt nicht in Reinkultur zu haben. Dies wird am Beispiel der Betablocker deutlich, die zwar auch die Frequenz senken, darüber hinaus aber noch zahlreiche weitere Wirkungen entfalten, die nicht immer und in jedem Fall erwünscht sind.**

Bei einem Satellitensymposium der Firma Servier anlässlich des Schweizer Internistenkongresses stellte **Professor Dr. Otto Hess**, Inselspital, Bern, das innovative Konzept der exklusiven Herzfrequenz (HF)-Senkung bei der stabilen Angina pectoris vor.

Einleitend veranschaulichte er die bisher oft verkannte Bedeutung des

niedrigen Ruhepulses anhand von eindrücklichen Zahlen. So endet das hektische Hamsterleben mit HF 300 nach zwei bis vier Jahren, während die Schildkröte mit 20 Schlägen/Min weit über hundert Jahre alt werden kann. Doch auch in klinischen Studien, z.B. in GISSI-3, war die negative Korrelation zwischen Herzfrequenz

und Lebenserwartung bei Patienten mit Herzinfarkt unverkennbar: bei einer HF > 100 (bei der Spitalentlassung) war die Mortalitätsrate in den folgenden sechs Monaten zehnmal so hoch wie bei einer HF < 60.

### Frequenzsenkung mit Ivabradin

Aus dem einzigartigen pharmakologischen Profil von Ivabradin (Procoralan®) mit Hemmung der f-Ionenkanäle im Sinusknoten, resultiert eine selektive Senkung der HF. Dieser ist verbunden mit verringertem myokardialen O<sub>2</sub>-Verbrauch. Ivabradin reduziert die HF in derselben Grössenordnung wie Atenolol, jedoch ohne Beeinflussung der Myokontraktilität und des Blutdrucks. Dies hat klinische Relevanz, so Prof. Hess, da rund 40% der Koronarpatienten normale oder tiefe Blutdruckwerte aufweisen. In der Tabelle sind die kardiovas-

kulären Effekte von Ivabradin im Vergleich mit Betablockern und Diltiazem / Verapamil aufgelistet (siehe Tabelle).

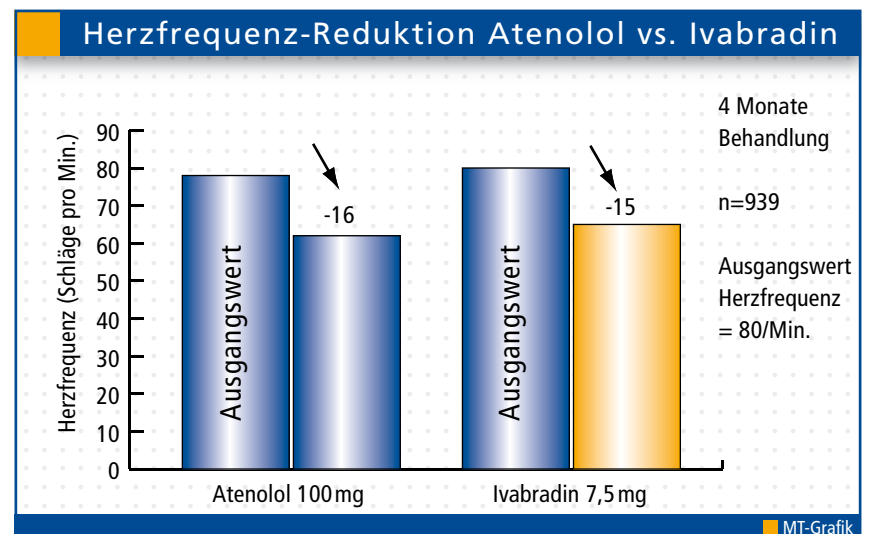
**Fazit von Professor Hess:** Ivabradin (Procoralan®) hat sich bei Koronarpatienten mit stabiler

Angina pectoris als wirksam erwiesen und zeigt

- einen antiischämischen Effekt,
- eine Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit,
- eine Reduktion der Häufigkeit von Angina pectoris-Attacken,
- eine Abnahme des Verbrauchs an Akut-Nitrat, und
- keine Toleranzentwicklung und keine Reboundphänomene nach dem Absetzen.

**Referenz:**  
Tavazzi, L.: Heart rate as a therapeutic target in heart failure? Eur Heart J 2003; 5 (Suppl G): G15-G18

Kardiovaskuläre Effekte von Ivabradin			
	Betablocker	Diltiazem/Verapamil	Ivabradin
Herzfrequenz	↓↓	↓	↓↓
Myokardkontraktilität	↓	↓	∅
Kardiale Reizleitung	↓	↓	∅
Blutdruck	↓	↓	∅



Ivabradin (Procoralan®) setzt die Herzfrequenz im gleichen Ausmass herab wie Atenolol

## Reine Frequenzsenkung mit Ivabradin – eine attraktive Alternative zu Betablockern beim Koronarpatienten

### Interview mit Professor Dr. Otto Hess, Inselspital Bern

**Herr Prof. Hess, die erhöhte Herzfrequenz zählt zu den kardiovaskulären Risikofaktoren – wo liegt die kritische Grenze?**

**Prof. Hess:** Es gibt zwar keinen exakten Cut-off-Wert, aber man weiss, dass das Risiko, an einer kardiovaskulären Komplikation zu sterben, mit zunehmender Herzfrequenz an-

dieser Unterschied bezüglich der kardiovaskulären Mortalität. Für mich rangiert die erhöhte Herzfrequenz an vierter Stelle nach dem Alter, der Hypertonie und dem männlichen Geschlecht. Das Cholesterin, dem als Risikofaktor eine so enorme Bedeutung beigemessen wird, steht in dieser Rangliste hinter der Herzfrequenz.

**Bei welchen Patienten sollte der Hausarzt die Herzfrequenz messen?**

**Prof. Hess:** Bei allen Patienten; die Herzfrequenz sollte so selbstverständlich gemessen werden wie der Blutdruck. Vor der Messung sollte der Patient mindestens 5 Minuten ruhig sitzen, erst dann wird der Ruhepuls (über 30 Sekunden) gemessen.

**Wann sollte man bei Koronarpatienten die Herzfrequenz senken?**

**Prof. Hess:** In der Sekundärprävention, also nach einem Infarkt oder nach interventionellen kardiologischen Massnahmen, lässt sich das Risiko durch die Frequenzsenkung vermindern. Daher würde ich die Indikation grosszügig stellen. Es

reicht nicht aus, wenn man diesen Patienten nur einen ACE-Hemmer, ein Statin und Aspirin® verordnet. Für eine optimale Therapie muss eine Herzfrequenz < 70 angestrebt werden. Diese Patienten brauchen zusätzlich eine Frequenzkontrolle, vor allem im Hinblick auf die Verhinderung des plötzlichen Herztods. Ausserdem werden Arrhythmien reduziert und das Überleben verbessert.

**Neben Betablockern und Kalziumantagonisten bietet sich Ivabradin als neue Option an – wie wirkt diese Substanz?**

**Prof. Hess:** Ivabradin wirkt direkt auf den Sinusknoten, auf den sogenannten Funny-Ionenkanal. Durch die Blockierung dieses Ionenkanals kommt es zur Verlängerung der Depolarisation und daraus resultiert eine Frequenzsenkung.

**Hat Ivabradin Vorteile gegenüber Betablockern?**

**Prof. Hess:** Ivabradin bindet an Rezeptoren, die nur im Sinusknoten vorkommen, daher wird – anders als bei den Betablockern – nur die Frequenz gesenkt, ohne die Inotropie

zu verändern oder die Vasomotion zu beeinflussen. Darüber hinaus löst Ivabradin keine Bronchokonstriktion aus.

**Wie beurteilen Sie den klinischen Nutzen der neuen Substanz?**

**Prof. Hess:** Ivabradin ist indiziert bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit. Es senkt die Frequenz genauso gut wie Atenolol, ohne die unangenehmen Begleiterscheinungen von Betablockern in Kauf nehmen zu müssen. Durch die reine Frequenzsenkung erzielt man eine gleich gute oder fast noch bessere antiischämische Wirkung als mit den klassischen Betablockern. Und dies geht mit verbesserter Leistungsfähigkeit und Verminderung der Angina pectoris-Anfälle einher. Bei Patienten mit stabiler Angina pectoris ist das sicherlich eine attraktive Option, ausserdem entfallen die bekannten Probleme mit der erektilen Dysfunktion; auch bei Asthma oder COPD als Komorbidität bietet sich Ivabradin an.

**Was weiss man über die Verträglichkeit des Wirkstoffs?**

**Prof. Hess:** Ivabradin ist sehr gut verträglich, besser verträglich als Be-

tablocker oder Kalziumantagonisten. Lediglich bei etwa 10% der Patienten treten visuelle Phänomene in Form von Lichtblitzen (Phosphene) auf. Diese Begleiterscheinungen verschwinden in den meisten Fällen nach einiger Zeit und sind nur sehr selten ein Anlass für den Abbruch der Therapie.

**Welche Patienten sind Kandidaten für Ivabradin – und welche künftigen Indikationen könnte man sich vorstellen?**

**Prof. Hess:** Wie bereits erwähnt kommt Ivabradin für Koronarpatienten in Frage, auch für solche mit Asthma oder COPD als Komorbidität. Darüber hinaus dürfte künftig die Herzinsuffizienz von Interesse sein. Momentan wird Ivabradin im Rahmen einer grossen Studie (BEAUTIFUL), an der auch unser Spital beteiligt ist, in dieser Indikation geprüft: der Effekt von Ivabradin wird „on top of standard care“ untersucht. Es wird sich zeigen, ob sich ein Zusatzeffekt erzielen lässt, was ich aufgrund der Frequenzsenkung annehme. Allerdings ist das eine Herausforderung, an der schon manche der neuen Wirkstoffe gescheitert sind. Daten zum Vorhofflimmern liegen noch nicht vor.



Professor Dr. Otto Hess

steigt. Studien haben gezeigt, dass bei Kollektiven mit einer Herzfrequenz über 85 die Mortalität höher ist als bei jenen unter 65. Als kritisch würde ich Werte > 90 einstufen.

**Handelt es sich bei der erhöhten Herzfrequenz um einen unabhängigen Risikofaktor?**

**Prof. Hess:** Ja – selbst nach Korrektur für Alter, Blutdruck oder Hypercholesterinämie besteht immer noch

**Procoralan® Z:** Ivabradin. Tabletten zu 5 mg mit Bruchbrille 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 Schläge 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 CYP 3A4 Inhibitoren, QT-verlängernde Arzneimittel; Besondere Vorsichtsmassnahmen erfordernde Kombinationen: Mässige Inhibitoren (Diltiazem oder Verapamil) und Induktoren des CYP 3A4. 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:** Dr. Renate Weber, Winfried Powollik  
**Layout:** Patrik Brunner  
**Produktion:** Patrik Brunner  
© Nachdruck – auch auszugsweise – nur mit schriftlicher Genehmigung des Verlages