

BEAUTIFUL-Subgruppenanalyse bei Koronarpatienten mit Angina-pectoris-Beschwerden

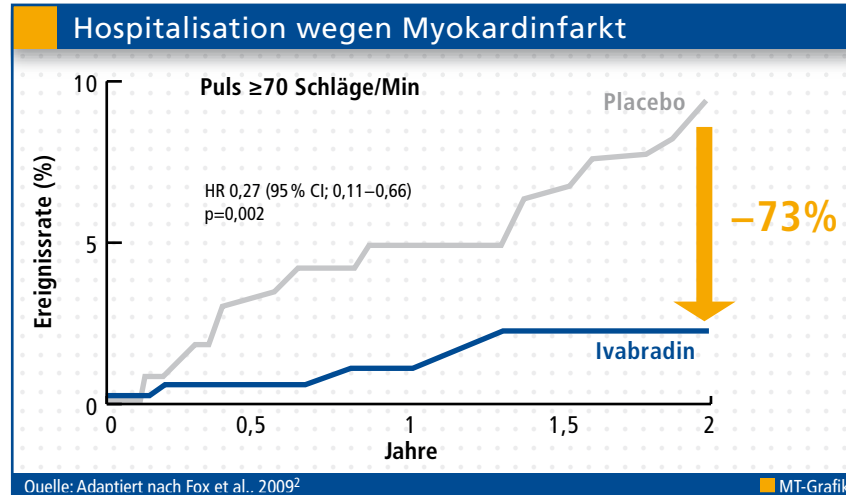
Niedriger Ruhepuls verbessert die Symptome und die Prognose

BARCELONA – Herzfrequenzen über 70 Schläge/min erhöhen dramatisch das Risiko von stabilen Koronarpatienten. Dies war eines der wichtigsten Erkenntnisse aus der BEAUTIFUL*-Studie.¹ Eine aktuelle Subgruppenanalyse belegte nun erstmals die günstige Wirkung der exklusiven Herzfrequenzreduktion von Ivabradin auf die Prognose bei Patienten, die unter Angina pectoris leiden.² Ivabradin, egal ob mit oder ohne Betablocker, ist damit das einzige Antianginosum, das gleichzeitig Angina pectoris-Beschwerden verhindert und anhaltend das Herz und die Koronarien schützt. Das ist die Quintessenz aus neuen Daten, die auf dem diesjährigen Jahreskongress der European Society of Cardiology (ESC) vorgestellt wurden.

Jeder zweite Patient mit koronarer Herzkrankheit leidet unter Angina pectoris. Dabei wird nicht nur seine Lebensqualität drastisch eingeschränkt, sondern auch die Prognose noch verschlechtert. „Vorrangiges Therapieziel bei diesen Patienten muss es daher sein, Angina pectoris-Beschwerden zu reduzieren und gleichzeitig kardiovaskuläre Ereignisse zu verhindern bzw. dem Fortschreiten der KHK einen Riegel vorzuschieben“, betonte Professor

Dr. Michal Tendera von der Medizinischen Silesia-Universität in Katowice, Polen.

Die Reduktion der Ruheherzfrequenz ist ein wichtiges therapeutisches Prinzip in der Behandlung der koronaren Herzkrankheit (KHK), denn eine niedrige Ruheherzfrequenz reduziert die Ischämiegefahr und erhöht die Angina pectoris-Schwelle. Ivabradin (Procoralan®) ist die erste Substanz, die eine exklusive Herzfrequenz-Reduktion bewirkt: Sie



Grafik 2: Bei Patienten mit Angina pectoris reduziert Ivabradin (Procoralan®) die Hospitalisationsraten wegen Myokardinfarkten um 73 % im Vergleich zu Placebo.

hemmt selektiv den „Schrittmacher-Strom“ I_f in den Schrittmacherzellen des Sinusknotens. Dadurch wird die Diastolendauer verlängert, so dass mehr Zeit für die Ventrikelfüllung zur Verfügung steht und die Koronarperfusion verbessert wird. Die antianginöse und antiischämische Wirkung von Ivabradin wurde in umfangreichen klinischen Studien sowohl als Monotherapie³ als auch in Verbindung mit Betablockern⁴ dokumentiert. Die grosse, randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte BEAUTIFUL-Studie¹ lieferte wertvolle Erkenntnisse. Bei den Koronarpatienten von Beautiful mit einer Ruhe-Herzfrequenz von ≥ 70 Schlägen pro Minute ist das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse signifikant erhöht. Bei diesen Patienten erhöht sich unter anderem das Risiko eines Myokardinfarkts um 46 % nach einem medianen Follow-up von 19 Monaten, das Risiko einer Revaskularisation um 38 % ($p=0,037$) und

das Risiko für eine Hospitalisation wegen Herzinsuffizienz um 53 % ($p=0,0001$). Diese Ergebnisse wurden unabhängig der damit verbundenen Risikofaktoren oder der Präventionstherapie, einschliesslich von Betablockern, gezeigt.

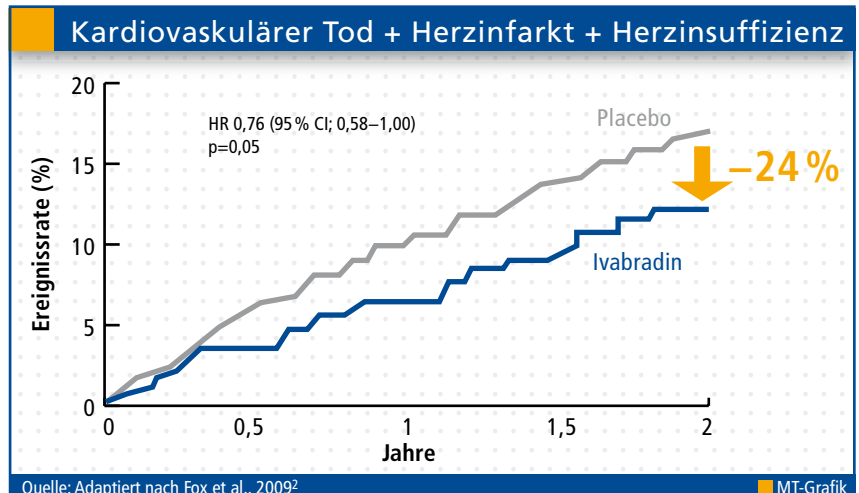
Weniger Herzinfarkte und weniger Revaskularisationen

Beautiful zeigte, dass eine selektive Herzfrequenzreduktion mit Ivabradin koronare Ereignisse reduzieren kann, so zum Beispiel wurde das Risiko für tödliche und nicht-tödliche Myokardinfarkte um 36 % und das Risiko für koronare Revaskularisierung um 30 % reduziert.¹

Langzeitschutz für Herz und Koronarien

Eine soeben auf dem ESC 2009 vorgestellte Subanalyse der BEAUTIFUL-Studie befasste sich mit den 1 507 KHK-Patienten, die zusätzlich an einschränkender Angina pectoris-Symptomatik litten.² Die Hälfte dieser Patienten wies zudem eine Ausgangsherzfrequenz von mindestens 70 Schlägen/min auf, obwohl fast 90 % zusätzlich einen Betablocker einnahmen. Insgesamt 734 dieser Patienten waren für Ivabradin, 773 für Placebo randomisiert worden. Fast alle Patienten erhielten zudem eine medikamentöse Standardtherapie zur Prävention kardiovaskulärer Ereignisse.

In der Subgruppe der Patienten mit Angina pectoris-Beschwerden reduzierte Ivabradin den primären Endpunkt um 24 % ($p=0,05$; Grafik 1).² Dabei wurden alle Einzelparameter verbessert. Besonders eindrucksvoll: Nach zwei Jahren Behandlung war bei Patienten mit Angina pectoris-Beschwerden die Rate der Klinikeinweisungen wegen Herzinfarkt um 42 % geringer ($p=0,021$). „Die Ergebnisse der aktuellen Subgruppenanalyse sind auch deshalb besonders relevant, da sie additiv zur Wirkung der leitli-



Grafik 1: Bei Patienten mit Angina pectoris reduziert Ivabradin (Procoralan®) den zusammengesetzten primären Endpunkt um 24 % im Vergleich zu Placebo.

Bei hohem Ruhepuls steigt das kardiovaskuläre Risiko

Erhöhte Infarktgefahr für flotte Ventrikel

BARCELONA – Bei Herzfrequenzen über 70 Schläge/min steigt die Ischämiegefahr und die Lebenserwartung sinkt. Einen weiteren Beleg dafür, dass die hohe Ruheherzfrequenz die Prognose von Koronarpatienten verschlechtert, erbrachte die BEAUTIFUL-Studie.¹

Je häufiger das Herz schlägt, desto kürzer werden die Zeiten der Diastole, in denen die Ventrikel und Koronarien „aufgetankt“ werden, und desto höher ist der Sauerstoffverbrauch in der Systole. Eine Reihe früherer Studien wies bereits darauf hin, dass eine erhöhte Ruheherzfrequenz die Prognose von Patienten mit vielen

kardiovaskulären Krankheiten wie Hypertonie, KHK und Herzinsuffizienz verschlechtert. Doch erst eine Subanalyse der BEAUTIFUL-Studie^{1,5} erbrachte den definitiven Beweis: In dieser Studie korrelierte die Häufigkeit aller kardiovaskulären Ereignisse mit der Höhe der Herzfrequenz. So war eine Herzfrequenz über 70 Schläge/min u.a. mit mehr Revaskularisationen (+38 %) sowie nicht-tödlichen und tödlichen Myokardinfarkten (+46 %) verbunden.⁵

Mit jedem Schlag steigt das Risiko

Mit jeder Zunahme der Herzfrequenz um fünf Schläge pro Minute kletterte das Risiko weiter nach oben: für kardiovaskulären Tod um

8 %, für Spitalsaufnahme wegen Herzinsuffizienz um 16 %, für die Klinikaufnahme wegen Myokardinfarkt um 7 % und für eine koronare Revaskularisation um 8 %.⁵

Die Herzfrequenz ist einfach und preiswert zu messen und sollte zu den Standards einer jeden Patientenuntersuchung gehören“, betonte Professor Dr. Jean-Claude Tardif vom Montreal Heart Institute der Universität Montreal, Kanada. Der „Risikofaktor Herzfrequenz“ wurde daher auch in die aktuellen europäischen Präventionsleitlinien zur Vermeidung kardiovaskulärer Erkrankungen mit aufgenommen. „Herzfrequenzsenkung gilt heute als die effektivste Strategie bei KHK“, betonte Prof. Tardif.

CLARIFY – weltweit grösstes KHK-Register gestartet

Kontrollierte klinische Studien liefern unverzichtbare „harte“ Fakten. Den Praxisalltag können sie jedoch kaum abbilden. Für mehr Einblick in die ambulante Versorgung von KHK-Patienten soll das CLARIFY*-Register sorgen. Mit 38 teilnehmenden Ländern und mindestens 30 000 Patienten ist CLARIFY das grösste internationale Register zur KHK-Versorgung. Eingeschlossen werden Patienten mit stabiler KHK, die in einer kardiologischen Praxis oder beim Hausarzt behandelt werden. Als Beobachtungszeit sind fünf Jahre geplant. Gemäss Professor Dr. Gabriel Steg, vom Bichat-Claude Bernard Hospital in Paris, Frankreich, ist ein KHK-Register mit Einbezug der Herzfrequenzdaten überfällig: „Obwohl klinische Studien die Bedeutung der Herzfrequenz in der KHK-Therapie klar gezeigt haben, wissen wir nur wenig darüber, welche Rolle der Ruhepuls im Praxisalltag tatsächlich spielt.“

„Die Daten aus CLARIFY werden einen wichtigen Beitrag zur Verbesserung der Versorgung von KHK-Patienten leisten“, ergänzte Professor Dr. Michal Tendera von der Medizinischen Silesia-Universität in Katowice, Polen.

* Prospective observational Longitudinal Registry of patients with stable coronary artery disease.

niengerechten Therapie – insbesondere zur Betablockertherapie – erzielt wurden“, betonte Professor Dr. Kim Fox vom Royal Brompton Hospital in London.

Noch mehr profitierten die Patienten mit Herzfrequenzen über 70 Schläge/min vor Studienbeginn: In dieser Gruppe reduzierte Ivabradin das Risiko für Hospitalisierung wegen Herzinfarkten um 73 % ($p=0,002$; Grafik 2). Die Häufigkeit von koronaren Revaskularisationen wurde um fast 60 % ($p=0,04$) gesenkt.²

„Damit ist Ivabradin die einzige KHK-Therapie, die nicht nur vor Angina pectoris-Beschwerden schützt, sondern auch das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen bei Patienten mit Angina pectoris nachweislich reduzieren kann“, fasste Prof. Tendera diese Ergebnisse zusammen.

* morbidity-mortality Evaluation of the If inhibitor ivabradine in patients with CAD and left ventricular dysfunction

Referenzen:

- 1 Fox K, Ford I, Steg PG et al., Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left ventricular dysfunction (BEAUTIFUL): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2008; 372: 807–816
- 2 Fox K, Ford I, Steg PG et al., Relationship between ivabradine treatment and cardiovascular outcomes in patients with stable coronary artery disease and left ventricular systolic dysfunction with limiting angina: a subgroup analysis of the randomized, placebo-controlled BEAUTIFUL trial. Eur Heart J 2009; 30: 2337–2345
- 3 Tardif JC, Ford I, Tendera M et al., Efficacy of ivabradine, a new selective If inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina. Eur Heart J 2005; 26: 2529–2536
- 4 Tardif JC, Ponikowski P, Kahan T, ASSOCIATE study investigators. Efficacy of the If current inhibitor ivabradine in patients with chronic stable angina receiving beta blocker therapy: a 4 month, randomized, placebo-controlled trial. Eur Heart J 2009; 30: 540–548
- 5 Fox K, Ford I, Steg PG et al., Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a subgroup analysis of a randomised controlled trial. Lancet 2008; 372: 817–821

IMPRESSUM

Idee und Konzeption: INTER MEDICAL, Grosspeterstrasse 23, Postfach, 4002 Basel
Information: Servier (Suisse) SA
Objektleitung: Dr. med. Christine Mücke
Redaktion: Dr. med. Kirsten Westphal, Dr. pharm. Chantal Schlatter, Winfried Powollik
Layout: Patrik Brunner
Produktion: Patrik Brunner

© Nachdruck – auch auszugsweise – nur mit schriftlicher Genehmigung des Verlages

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 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 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-Kompendium der Schweiz.