

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislauserkrankungen

Für Sie gelesen

Journal für Kardiologie - Austrian

Journal of Cardiology 2008; 15

(1-2), 46-47

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche



Offizielles
Partnerjournal der ÖKG



Member of the ESC-Editor's Club



Offizielles Organ des
Österreichischen Herzfonds



ACVC
Association for
Acute CardioVascular Care

In Kooperation
mit der ACVC

Indexed in ESCI
part of Web of Science

Indexed in EMBASE

Krause & Pacherneegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031105M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-

Grazer Gefäß- & Gerinnungstage 2025
Donnerstag, 26. Juni 2025
14:30 – 15:00

Vertiefendes Fachwissen



www.amrn.link/aerzte

AMARIN SYMPOSIUM

**Ein neuer Angriffspunkt im leitliniengerechten
Risikofaktorenmanagement von pAVK- Patient:innen**

Dr. Reinhard B. Raggam, Graz



© 2025 Amarin Pharmaceuticals Ireland Limited. Alle Rechte vorbehalten.
AMARIN Name und Logo sind Marken von Amarin Pharmaceuticals Ireland Limited.

AT-VAZ-00220, 05/2025

Für Sie gelesen

Zusammengefasst von Dr. med. Simone Höfler-Speckner

Long-term safety and efficacy of ivabradin in patients with chronic stable angina

López-Bescós L, Filipova S, Martos R. *Cardiology* 2007; 108: 387–96.

Einleitung

Die stabile Angina pectoris (AP) betrifft rund 4–5 % der westlichen Bevölkerung. Über 50 % der betroffenen Patienten belastet die Intensität der Symptome so stark, dass sie in ihrem Tagesablauf eingeschränkt sind. Die aktuell eingesetzten Substanzen zur Behandlung der Angina pectoris umfassen Betablocker, Kalziumkanalantagonisten sowie Nitrate. Sie sollen eine Balance zwischen Sauerstoffbedarf und -verbrauch des Myokards herstellen, um die Anfallsfrequenz zu reduzieren und die Lebensqualität der Patienten zu verbessern. Doch häufig limitieren Nebenwirkungen und Therapieversagen den Einsatz dieser Substanzen. Mit Ivabradin steht nun eine Substanz zur Verfügung, die selektiv die Herzfrequenz über den I_f -Kanal hemmt. Der bei einer Öffnung über den I_f -Kanal induzierte Ioneneinstrom steuert im Sinusknoten die spontane Depolarisation und reguliert so die Herzfrequenz. Wird der I_f -Kanal blockiert, sinkt ausschließlich die Herzfrequenz. Dadurch wird der myokardiale Sauerstoffverbrauch reduziert und der koronare Blutfluss infolge einer verlängerten Diastole gesteigert. Weder das übrige Reizbildungs- und Reizleitungssystem noch die Inotropie werden beeinflusst. Ivabradin senkt dosisabhängig die Herzfrequenz sowohl in Ruhe als auch unter Belastung. Klinische Vergleichsstudien zeigten, dass Ivabradin ähnlich gute antianginöse Eigenschaften wie Amlodipin und Atenolol bei stabiler AP besitzt. Die aktuelle Studie hatte zum Ziel, Verträglichkeit, Sicherheit und Wirksamkeit von Ivabradin in den Dosierungen 5 mg und 7,5 mg 2-mal täglich über einen Beobachtungszeitraum von einem Jahr zu evaluieren.

Methode

Insgesamt wurden zwischen 1999 und 2001 386 Patienten aus 9 europäischen Ländern mit stabiler koronarer Herzkrankheit (KHK) randomisiert. Sie erhielten nach einer Wash-out-Phase von einer Woche doppelblind entweder Ivabradin 5 mg oder Ivabradin 7,5 mg, jeweils 2-mal täglich. Während des Beobachtungszeitraumes wurden die Studienteilnehmer regelmäßig einer Statuserhebung, EKG-Dokumentation und Laboruntersuchungen unterzogen und nach unerwünschten Wirkungen befragt. Zusätzlich führten die Studienteilnehmer Tagebuch über die AP-Anfallsfrequenz und den Bedarf von kurzwirksamen Nitraten. Neben der laufenden medikamentösen Therapie

wurden als antianginöse Zusatzmedikation Dihydropyridin-Kalziumkanal-Antagonisten, langwirksame Nitrate, Molsidomin, Nicorandil und Trimetazidin zugelassen. Die Einnahme von Betablockern sollte im Beobachtungszeitraum vermieden werden.

Ergebnis

Sowohl die Therapie mit Ivabradin 5 mg als auch 7,5 mg 2-mal täglich wurde gut vertragen. Als häufigste unerwünschte Nebenwirkungen traten visuelle Symptome, sogenannte Phosphene (Lichtwahrnehmungen), auf, die in der Intensität jedoch als mild bis moderat beschrieben wurden und meistens spontan sistierten. Da in der Netzhaut und dem I_f -Kanal ähnliche Ionenkanäle vorkommen, kann Ivabradin auch hier Effekte zeigen.

Wie erwartet sank nach 12 Monaten Behandlungsdauer die Herzfrequenz in beiden Gruppen signifikant. Sie betrug durchschnittliche 9,7 bzw. 12,3 Schläge pro Minute (Ausgangsfrequenz ca. 72 Schläge/min.) weniger als zu Studienbeginn. Dennoch wurde eine Sinusbradykardie nur bei 1 % resp. 1,6 % der Patienten beobachtet. Ebenso besserte sich in beiden Behandlungsarmen die AP-Anfallshäufigkeit pro Woche um über 50 % ($p < 0,001$). 259 Patienten erhielten zusätzlich zu Ivabradin in den jeweiligen Dosierungen die oben angeführte antianginöse Begleitmedikation. Auch in dieser Subgruppe sank die Anfallshäufigkeit signifikant ($p < 0,001$ und $p = 0,022$). Entsprechend dem Rückgang der AP-Anfallsfrequenz reduzierte sich auch der Bedarf an schnell wirksamen Nitraten um mehr als 50 %. Die Zahl jener Personen, die keine Akuttherapie benötigten, stieg von 75,4 % auf 84,8 % (Ivabradin 5 mg) beziehungsweise von 74,9 % auf 85,5 % (Ivabradin 7,5 mg).

Diskussion

Der demographische Querschnitt der Studienpopulation entsprach realen klinischen Verhältnissen: 77 % der Patienten waren männlich, 44 % älter als 65 Jahre. Die Anzahl der im Beobachtungszeitraum aufgetretenen Todesfälle (7 Personen; 1,8 %) lag innerhalb der erwarteten Mortalitätsrate von 2–3 % bei KHK-Patienten mit stabiler AP. Gleichzeitig war die Inzidenz von Myokardinfarkten mit 1,3 % unterhalb der erwarteten 2–3 %. Das Auftreten kardialer Nebenwirkungen wie Sinusbradykardien war dem von Betablockern vergleichbar. Wesentliche Änderungen der P-Zeit, der QRS-Dauer oder der QT-Zeit traten nicht auf. Ein signifikanter Einfluss auf die Dauer der Ventrikelrepolarisation konnte nicht beobachtet werden. Das Auftreten von visuellen Symptomen wurde bereits in früheren Studien beobachtet und trifft rund 15 % der

Anwender, führt aber nur in sehr wenigen Fällen zum Studienabbruch.

Schlussfolgerung

Anhand dieser Studie konnte gezeigt werden, dass sowohl Ivabradin 5 mg als auch 7,5 mg in der Langzeitbehandlung der stabilen AP sicher und effektiv ist.

Ivabradin bietet daher bei stabiler KHK eine wirkungsvolle Alternative zur bisher bestehenden antianginösen Medikation. Ob die Therapie mit Ivabradin tatsächlich auch das Risiko für ein ernstes kardiovaskuläres Ereignis reduzieren kann, wird derzeit in der BEAUTIFUL- (morBidity-mortality EvAluation of the I_f -inhibitor Ivabradin in patients with coronary disease and left ventricular dysfunction-) Studie überprüft.

Kommentar des Experten

Diese multinationale europäische Studie zeigt wiederum den klinisch günstigen Effekt von Ivabradin (Procoralan®) auch in der höheren Dosierung von 2 × 7,5 mg bei Patienten mit stabiler Angina pectoris.

Das Besondere an vorliegender Untersuchung ist vor allem der lang andauernde Effekt der Herzfrequenzsenkung und Reduktion der Angina pectoris-Frequenz über ein Jahr. Die meisten Angina pectoris-Studien enden üblicherweise nach 6–8 Wochen. Man sieht daraus auch eindeutig, dass selbst bei einem derartigen Hochrisikoklientel (40 % Infarkt-, 16 % PCI- und 21 % Bypasspatienten) die medikamentöse Therapie prognostisch nach 12 Monaten relativ gut dasteht – nur 7 Patienten (1,8 %) starben im Beobachtungszeitraum, 6 davon an kardiovaskulärer Ursache.

Diese Ergebnisse decken sich somit auch mit den aktuellen Empfehlungen der „Europäischen Kardiologischen Gesellschaft“, die weiter auf dem Stufenplan – zunächst medikamentöse Stabilisierung, Intervention erst bei Persistenz der Beschwerden – beharren. In Österreich und vor allem in Deutschland und den USA besteht vielfach noch ein ausgeprägter „okulodilatatorischer Reflex“. Das heißt, der Kardiologe sieht eine Stenose und interveniert unabhängig von der Symptomatik des Patienten; dies zeigt sich an den jeweiligen nationalen Registern recht deutlich. Nach wie vor haben andererseits viele KHK-Patienten nicht einmal Kenntnis zum Einsatz von einem kurzwirksamen Nitroglyzerin.

Zurückkommend auf die vorliegende Studie beweist der selektive I_f -Kanal-Hemmer am Sinusknoten Ivabradin seine Sicherheit, knapp 7 % zeigen die typischen visuellen Nebenwirkungen, etwas häufiger in der Hochdosisgruppe, aber stets transient und

voll reversibel. Andere unerwünschte Effekte wie Bradykardie oder EKG-Veränderungen (QT-Zeit) wurden in der sorgfältigen Analyse nicht berichtet. Interessanterweise wurde bei den behandelten Patienten auf eine Betablockade verzichtet; unserer Erfahrung nach kann Ivabradin durchaus auch mit einem modernen Betablocker kombiniert werden, wenn die Zielherzfrequenz nicht erreicht wurde.

Zum Argument „Wir haben keine Patienten mit stabiler Angina pectoris!“ kann nur ge-

sagt werden, dass dies nicht stimmt. Bei sorgfältiger Analyse findet man viele Koronarpatienten inkomplett revaskularisiert, oft besteht eine Angina ohne signifikante Koronarobstruktion (z. B. Hypertonieherz) oder die Patienten bleiben trotz erfolgreicher PCI weiter symptomatisch.

Punkto Ivabradin warten viele Internisten und Kardiologen mit großer Spannung und Hoffnung auf die Ergebnisse der BEAUTIFUL-Studie, die 2008 vorgestellt werden wird. Dann wissen wir, ob die dadurch er-

zielte Herzfrequenzsenkung vergleichbare günstige prognostische Ergebnisse mit den Betablockern bei KHK und Herzinsuffizienz zeigen wird. EBM-Studien mit dem Endpunkt Mortalität sind, wenn möglich, immer noch die sichersten Hinweise für eine effektive Therapie; bei positivem Ergebnis steht dem Siegeszug von Ivabradin nichts mehr im Wege!

Prim. Univ.-Prof. Dr. Bernd Eber
Wels

The PROfESS trial: future impact on secondary stroke prevention

Diener HC. Expert Review of Neurotherapeutics 2007; 7: 1085–91.

Einleitung

Patienten mit transitorisch ischämischer Attacke (TIA) oder ischämischem Insult haben ein hohes Risiko, ein Rezidiv zu erleiden: ein Re-Insult ist die häufigste und kostenintensivste Komplikation nach einem zerebrovaskulären Ereignis, wohingegen Herzinfarkt oder vaskulär bedingter Tod seltener vorkommen. Während sich Acetylsalicylsäure (ASS) zur Sekundärprävention längst als Standardtherapie etabliert hat, deckten die ESPS-2- (European Stroke Prevention Study) und die ESPRIT- (European/Australasian Stroke Prevention in Reversible Ischaemia Trial-) Studie auf, dass eine Kombinationsmedikation von ASS mit retardiertem Dipyridamol dieses Rezidivrisiko effektiver senken kann als eine Aspirin-Monotherapie, ohne dabei das Blutungsrisiko wesentlich zu erhöhen. Die CAPRIE- (Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events-) Studie bewies, dass Clopidogrel mäßig effektiver ist als ASS, wenn es darum geht, ischämische Ereignisse zu verhindern. Die MATCH- (Management of Atherothrombosis with Clopidogrel in High-Risk Patients with Recent TIA or Ischemic Stroke-) und CHARISMA- (Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilisation, Management and Avoidance-) Studie zeigten, dass Clopidogrel gemeinsam mit ASS nur eine geringfügige Senkung des zerebro- und kardiovaskulären Risikos bewirkt, während das Blutungsrisiko steigt. Indirekte Vergleiche zwischen der ASS/Dipyridamol-Kombinationstherapie und einer Clopidogrel-Monotherapie ließen auf die Unterlegenheit von Clopidogrel schließen.

Die PROfESS- (Prevention Regime for Effectively Avoiding Second Strokes-) Studie vergleicht nun erstmals direkt diese beiden Therapieregime, um ihren Stellenwert in der sekundären Schlaganfallprävention zu evaluieren. Vielversprechende Studienergebnisse zeigen außerdem, dass ACE-Hemmer und Angiotensin-Rezeptorblocker (ARB) unabhängig von ihrer antihypertensiven

Wirkung ebenfalls zur Senkung des zerebro- und kardiovaskulären Risikos beitragen können. Dennoch kommen diese Substanzen nur etwa bei der Hälfte der betroffenen Patienten zum Einsatz. PROfESS will daher auch untersuchen, ob der zusätzliche Einsatz des ARB Telmisartan das Schlaganfall-Rezidivrisiko senken kann.

Studiendesign

Um die Wirksamkeit von ASS/Dipyridamol und Clopidogrel in Kombination mit Telmisartan zu überprüfen, wurde ein faktorielles 2 × 2-Studiendesign gewählt. Die 20.333 Studienteilnehmer wurden innerhalb von 90 Tagen (Alter > 55 Jahre) oder 120 Tagen (Alter 50–54 Jahre und zusätzliche Risikofaktoren) nach einem abgelaufenen zerebrovaskulären Ereignis (TIA oder ischämischer Insult) in 4 Gruppen randomisiert, wobei ein Teil ASS 25 mg/Dipyridamol 200 mg 2-mal täglich und Clopidogrel/Placebo in Kombination mit Telmisartan 80 mg einmal täglich oder Telmisartan/Placebo erhielt. Der Kontrollgruppe wurde Clopidogrel 75 mg einmal täglich und ASS/Dipyridamol/Placebo in Kombination mit Telmisartan/Verum oder Telmisartan/Placebo verabreicht.

Als primärer Endpunkt wurde ein neuerliches zerebrovaskuläres Ereignis (Blutung, Ischämie oder unbekannte Ursache) festgelegt, sekundäre Endpunkte waren alle tödlichen oder nicht-tödlichen vaskulären Ereignisse (Myokardinfarkt, Insult), neue oder verschlechterte Herzinsuffizienz und neu aufgetretene Diabetes mellitus.

Die Studienteilnehmer waren im Schnitt 66,1 (± 8,6) Jahre alt und wurden zwischen September 2003 und Juli 2006 in insgesamt 35 Ländern randomisiert. 28,5 % litten an einer Large-vessel-Disease, 52,1 % an einer Small-vessel-Disease, weitere 1,8 % der zerebralen Ischämien waren embolischen Ursprungs. Der durchschnittliche Blutdruck lag zum Randomisierungszeitpunkt bei 144/84 mmHg, der Body-mass-Index bei 26,8, und die durchschnittlich im Mini-Mental-Test erreichte Punktezahl bei 28. Zu Studienbeginn und 3 Monate nach einem möglichen neuerlichen Ereignis wurde eine Stroke-Klassifikation entsprechend den TOAST-Kriterien und eine Barthel-Index-Erhebung durchgeführt. Außerdem wurden

die Patienten im Beobachtungszeitraum von 34 Monaten regelmäßig untersucht sowie nach unerwünschten Wirkungen und Endpunktereignissen befragt.

Diskussion

PROfESS ist die bislang größte prospektive und doppelblind randomisierte Studie, die sich mit der Sekundärprävention des Schlaganfalles beschäftigt. Die Zahl der Studienteilnehmer ist groß genug, um einen direkten, aussagekräftigen Vergleich zwischen den beiden thrombozytenaggregationshemmenden Therapieregimen heranzuziehen und Subgruppen herauszufiltern, die besonders von einer zusätzlichen Gabe von Telmisartan profitieren.

Ein großer Vorteil der Studie liegt darin, dass über 8000 (39,9 %) der gut 20.000 Patienten innerhalb von 10 Tagen nach dem Insult rekrutiert wurden, da das Risiko, einen Re-Insult zu erleiden, in der ersten Zeit besonders hoch ist. Hier erwartet man sich wertvolle Aussagen zur Sicherheit und Effektivität eines frühen Therapiebeginns. Im Telmisartan-Arm sollen nicht nur die Auswirkungen auf die vaskulären Endpunkte geklärt, sondern auch Anwendungssicherheit (insbesondere bei Patienten ohne arterielle Hypertonie) sowie die Inzidenz von Herzinsuffizienz, Diabetes mellitus und Nierenfunktionsstörung beobachtet werden. In Tierversuchen konnte gezeigt werden, dass ARBs neuroprotektiv wirken, daher gilt es herauszufinden, ob sie die Schwere eines nachfolgenden Insults beeinflussen können. Theoretisch könnten ARBs auch verzögernd auf das Entstehen einer vaskulären Demenz wirken, daher wurden die seriellen Mini-Mental-Tests in die Studie miteinbezogen.

Der Autor ist überzeugt, dass die mit Spannung erwarteten Ergebnisse (diese werden bei der „European Stroke Conference“, 13.–16.5.2008, Nizza, präsentiert) der PROfESS-Studie wegweisend für die zukünftige Therapiewahl nach zerebrovaskulären Ereignissen sein werden. Sollte sich zusätzlich Telmisartan effektiv und in der Therapiefrühphase mit einem guten Verträglichkeits- und Sicherheitsprofil präsentieren, könnte sich diese Substanz zum Goldstandard der sekundären Schlaganfallprävention entwickeln.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ Bestellung e-Journal-Abo

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum

Disclaimers & Copyright

Datenschutzerklärung