

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislauserkrankungen

Für Sie zusammengefasst: Die
BEAUTIfUL-Studie

Eber B

*Journal für Kardiologie - Austrian Journal
of Cardiology 2009; 16 (Sonderheft 1), 3-8*

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche

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

www.kup.at/kardiologie

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica

Veranstaltungskalender

Hybrid-Veranstaltungen der Herausgeber des **Journals für Kardiologie**

Finden Sie alle laufend aktualisierten Termine
auf einem Blick unter

www.kup.at/images/ads/kongress.pdf

Für Sie zusammengefasst: Die BEAUTIfUL-Studie

Kommentar des Experten

B. Eber

Mit dem selektiven und spezifischen I_f -Kanal-Inhibitor Ivabradin (Procoralan®) steht uns der erste Vertreter einer neuen Substanzklasse mit innovativem Wirkmechanismus zur Verfügung. Procoralan® wurde am 25.10.2005 von der europäischen Zulassungsbehörde EMEA europaweit zugelassen. Die Substanz führt zu einer exklusiven Herzfrequenzsenkung ohne weitere kardiale Nebeneffekte. Bisherige Studien zeigten eine hohe antiischämische Wirksamkeit bei vergleichbar niedriger Nebenwirkungsrate und fehlenden Kontraindikationen für eine Beta-blockade bei Patienten mit symptomatischer koronarer Herzkrankheit (KHK; Symptom = stabile Angina pectoris [1]). Die Wirksamkeit war vergleichbar mit jener unter dem Betablocker Atenolol oder Amlodipin [2]. Dies führte zur Aufnahme von Procoralan® in die Flowchart der Therapie einer stabilen Angina pectoris der Europäischen Kardiologischen Gesellschaft und in die Therapieempfehlung in Österreich und Deutschland [3, 4]. Die koronare Herzkrankheit zeigt sich jedoch nicht nur in Form einer stabilen Angina pectoris, sondern vielmehr bei Progression als akuter Myokardinfarkt, systolische Dysfunktion, Herzinsuffizienz bis zum kardiovaskulären Tod.

Eine niedrige Herzfrequenz wie auch die Herzfrequenzsenkung stellen prognostisch günstige Faktoren für Patienten mit KHK dar. Dies wurde auch im aktuell erschienenen Konsensus-Papier „Arznei & Vernunft“, erschienen im Jänner 2009, zum Ausdruck gebracht.

In einer prospektiven Untersuchung durch meinen Mitarbeiter Univ.-Doz. Dr. Thomas Weber konnte bei Patienten des Herzkatheterlabors der CardioWels gezeigt werden, dass die Herzfrequenz von 70/min einen Cut-off-Wert für die 3-Jahres-Prognose von 500 konsekutiven KHK-Patienten darstellte (Abb. 1).

Experimentelle Untersuchungen am Schweinemodell zeigten darüber hinaus, dass durch Ivabradin über die Effekte der Herzfrequenzreduktion hinaus die Infarktgröße verkleinert werden kann [5].

Aus diesem Grund war es naheliegend, auch Ivabradin hinsichtlich seines möglichen prognostischen Einflusses im Rahmen einer internationalen randomisierten Studie zu untersuchen [6]. Diese Studie wurde mit dem Namen BEAUTIfUL versehen, wobei im Wording bereits auf den I_f -Kanal (f für

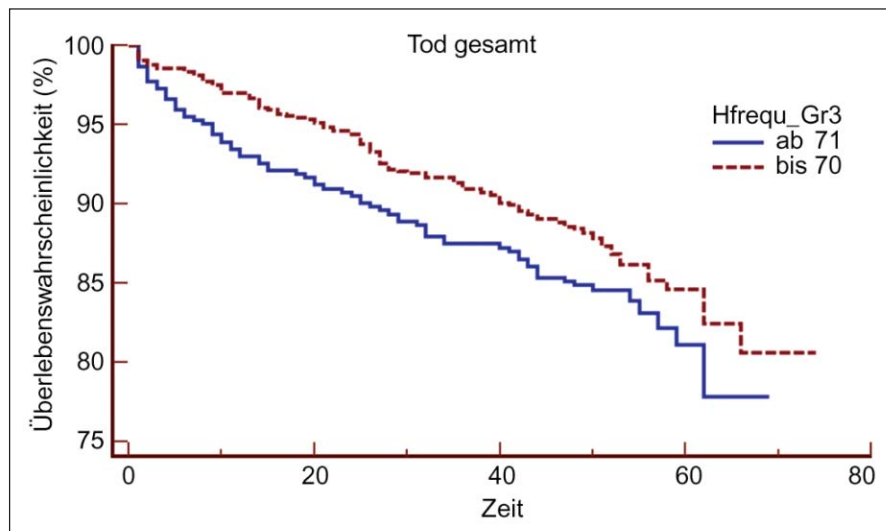


Abbildung 1: Signifikante Reduktion der Mortalität bei 500 konsekutiven KHK-Patienten an der CardioWels, wenn Ruhepuls < 70/min. Quelle: [Originaldaten Th. Weber, noch nicht publiziert].

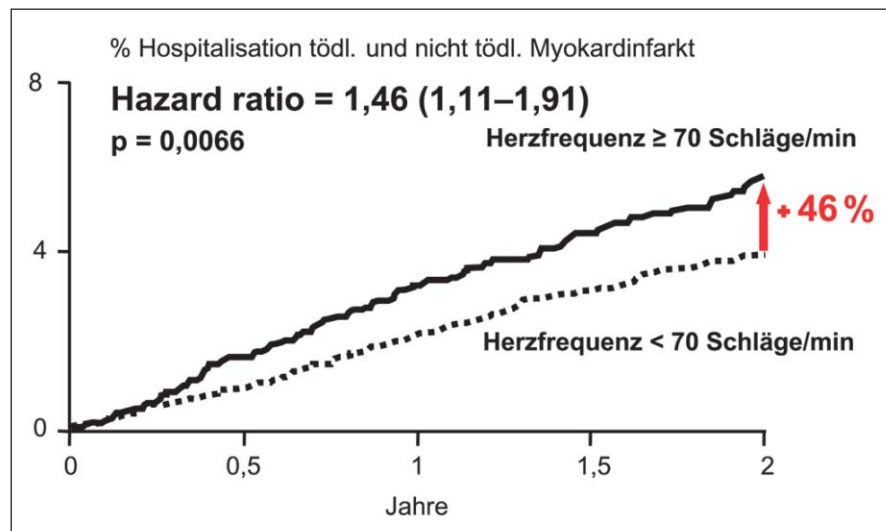


Abbildung 2: Herzfrequenz als Prognosefaktor: Hospitalisation für MI in der Placebogruppe. Mod. Nachdruck aus: The Lancet [9], © 2008; mit Genehmigung von Elsevier.

funny) beziehungsweise die Verwendung von Ivabradin hingewiesen wird.

Es handelte sich um eine multinationale, placebokontrollierte Doppelblind-

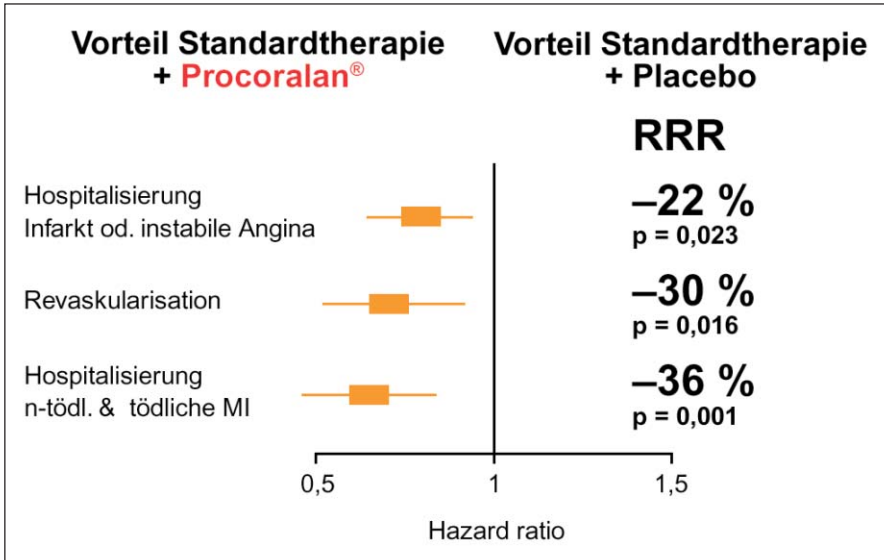


Abbildung 3: Hospitalisierung wegen Infarkt oder instabiler Angina. Mod. Nachdruck aus: The Lancet [9], © 2008; mit Genehmigung von Elsevier.

studie, die am Europäischen Kardiologenkongress 2008 in München erst-präsentiert und praktisch zeitgleich in *The Lancet* online publiziert wurde. Das Follow-up bezüglich Mortalität und Morbidität betrug 19 Monate, das Trial wurde nach allen Kriterien einer modernen Evidence-based Medicine-Studie durchgeführt. Die Studienleitung der österreichischen Zentren lag dankenswerterweise in meinen Händen [7].

Folgende Patienten wurden für BEAUTIFUL inkludiert: Männer und Frauen ≥ 19 Jahre (bei Diabetes), ≥ 55 Jahre ohne Diabetes, eindeutige Hinweise einer koronaren Herzkrankheit und einer systolischen Dysfunktion ($EF \leq 39\%$), Patienten mussten einen

Sinusrhythmus von ≥ 60 Schlägen/min aufweisen. Die Liste der Ausschlusskriterien war naturgemäß sehr lang, vor allem auch Patienten mit Vorhofflimmern und Schrittmacher oder Defibrilatoren konnten nicht in das Trial eingeschlossen werden.

Die Publikation der Daten erfolgte in zwei Teilen, wobei auch ein Editorial von Jan-Christian Reil und Michael Böhm in der aktuellen Ausgabe von *The Lancet* unter dem Titel „*The slower, the better*“ vorliegt [8]. Eine Arbeit bezieht sich auf die Herzfrequenz als Risikofaktor bei dieser Patientenpopulation. **Ein Ruhepuls von ≥ 70 /min bedeutete konform zu bisherigen Untersuchungen ein signifikant erhöhtes Risiko auf kardiovaskuläre Endpunkte** [9]

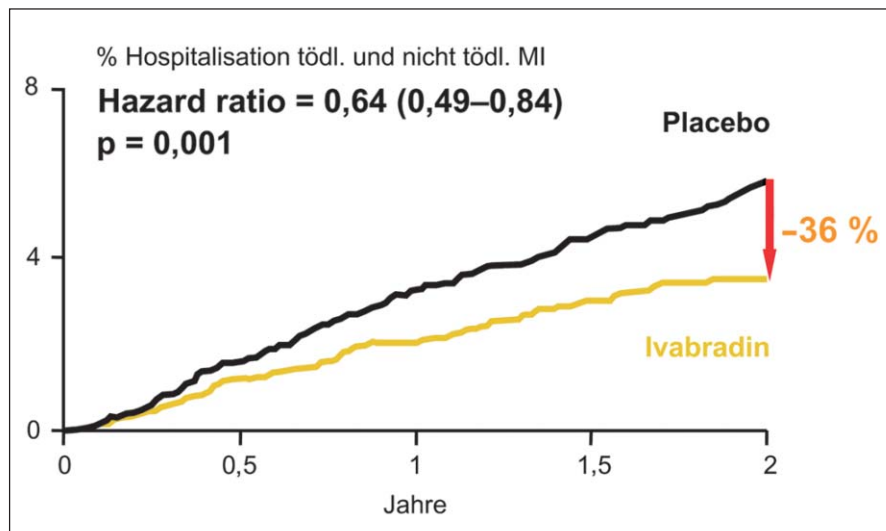


Abbildung 4: Effekt von Ivabradin auf Myokardinfarkt (tödlich und nicht tödlich) (HF $\geq$ 70 Schläge/min). Mod. Nachdruck aus: The Lancet [9], © 2008; mit Genehmigung von Elsevier.

(Abb. 2). In der zweiten Veröffentlichung zum Effekt von Ivabradin wurde das Patientenkollektiv von knapp 11.000 Patienten aus 781 Zentren in 33 Ländern in 2 Subgruppen unterteilt, $<$ und $\geq$ als 70 Herzaktionen/min. Alle Patienten waren leitliniengerecht therapiert, unter anderem erhielten 87 % einen Betablocker, 90 % einen RAS-Blocker und 94 % Aspirin oder eine andere antithrombotische Therapie. On top bewirkte Ivabradin 7,5 mg 2 $\times$ täglich (mittlere Dosis 6,18 mg 2 $\times$) eine Reduktion der Herzfrequenz von 6 Schlägen/min. Ivabradin reduzierte signifikant die koronaren Endpunkte (Hospitalisierung wegen Infarkt oder instabiler Angina [Abb. 3], Revaskularisation), während der primäre kombinierte Endpunkt (zusätzlich CV-Mortalität und Hospitalisierung wegen

Herzinsuffizienz) das Signifikanzniveau von $p < 0,05$ nicht erreichte (Abb. 4). Ivabradin wurde ausgezeichnet vertragen, die Nebenwirkungen und Drop-outs lagen auf Placeboniveau [10].

Literatur:

1. Eber B, Weber T. Ivabradin (Procoralan®)-Steckbrief. Acad news (Wels) 2008; 1.
2. Tardiff JD, Ford I, Tendera M, Bourassa MG, Fox K, for the INITIATIVE Investigators. Efficacy of ivabradine, a new selective I_1 inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina. Eur Heart J 2005; 26: 2529–36.
3. Gabriel H, Graf S, Neunteufl T. Chronische koronare Herzkrankheit. Wien Klin Wschr Education 2007; 3: 155–74.
4. Schipke JD, Büter I, Hohlfield T, Schmitz-Spanke S, Gams E. Selektive I_1 -Kanal-Hemmung: eine Alternative in der Behandlung der koronaren Herzkrankheit? Herz 2006; 31: 55–74.
5. Heusch G, Skyschally A, Gres P, van Caster P, Schilawa D, Schulz R. Improvement of regional myocardial blood

flow and function and reduction of infarct size with ivabradine: protection beyond heart rate reduction. Eur Heart J 2008; 29: 2265–75.

6. Fox K, Ferrari R, Tendera M, Steg PG, Ford I, on behalf of the BEAUTIFUL Steering Committee. Rationale and design of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ivabradine in patients with stable coronary artery disease and left ventricular systolic dysfunction: the morbidity-mortality Evaluation of the I₁ inhibitor ivabradine in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction (BEAUTIFUL) Study. Am Heart J 2006; 152: 860–6.

7. The BEAUTIFUL Study Group. The BEAUTIFUL-study: randomized trial of ivabradine in patients with stable coronary artery disease and left ventricular systolic dysfunction – baseline characteristics of the study population. Cardiology 2008; 110: 271–82.

8. Reil JC, Böhm M. BEAUTIFUL results – the slower, the better? Lancet 2008; 372: 779–80.

9. Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Ferrari R, on behalf of the BEAUTIFUL Investigators. Ivabradine for patients

with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2008; 372: 807–16.

10. Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Robertson M, Ferrari R, on behalf of the BEAUTIFUL Investigators. 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: 817–21.

Korrespondenzadresse:

*Prim. Univ.-Prof. Dr. Bernd Eber
Abteilung für Innere Medizin II mit
Kardiologie und Intensivmedizin
Klinikum Wels-Grieskirchen
A-4600 Wels, Grieskirchner Straße 42
E-Mail: bernd.eber@klinikum-wegr.at*

FAZIT FÜR DIE PRAXIS

- ▶ BEAUTIfUL ist die erste prospektive Untersuchung des Risikofaktors Herzfrequenz bei Patienten mit KHK und linksventrikulärer Dysfunktion.
 - ▶ Herzfrequenz ≥ 70 Schläge/min bedeutet ein höheres Risiko für den kombinierten Endpunkt kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt und Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz.
 - ▶ Herzfrequenz ist ein Risikofaktor, der regelmäßig gemessen werden sollte, um die Therapie optimal einzustellen.
 - ▶ Die Resultate der BEAUTIfUL-Studie bestätigen, dass Ivabradin (Procoralan®) eine gut verträgliche und auch mit Betablockern kombinierbare Therapieoption bei KHK-Patienten mit herabgesetzter linksventrikulärer Funktion ist.
 - ▶ Bei Patienten mit hohem Ruhepuls ≥ 70 /min konnte Ivabradin darüber hinaus signifikant die koronaren Endpunkte wie Hospitalisierung wegen Infarkt oder Revaskularisation senken.
 - ▶ Procoralan® stellt nicht nur eine hocheffektive symptomatische Therapie bei KHK und stabiler Angina pectoris dar, sondern auch eine neue Säule in der präventiven Therapie von KHK-Patienten mit einer Herzfrequenz ≥ 70 /min.
-

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