

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislauserkrankungen

Für Sie gelesen

Journal für Kardiologie - Austrian

Journal of Cardiology 2010; 17

(11-12), 434-436

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

P.b.b. 02Z031105M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-

Datenschutz:

Ihre Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz und werden nicht an Dritte weitergegeben. Die Daten werden vom Verlag ausschließlich für den Versand der PDF-Files des Journals für Kardiologie und eventueller weiterer Informationen das Journal betreffend genutzt.

Lieferung:

Die Lieferung umfasst die jeweils aktuelle Ausgabe des Journals für Kardiologie. Sie werden per E-Mail informiert, durch Klick auf den gesendeten Link erhalten Sie die komplette Ausgabe als PDF (Umfang ca. 5–10 MB). Außerhalb dieses Angebots ist keine Lieferung möglich.

Abbestellen:

Das Gratis-Online-Abonnement kann jederzeit per Mausklick wieder abbestellt werden. In jeder Benachrichtigung finden Sie die Information, wie das Abo abbestellt werden kann.

Das e-Journal

Journal für Kardiologie

- ✓ steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) stets internetunabhängig zur Verfügung
- ✓ kann bei geringem Platzaufwand gespeichert werden
- ✓ ist jederzeit abrufbar
- ✓ bietet einen direkten, ortsunabhängigen Zugriff
- ✓ ist funktionsfähig auf Tablets, iPads und den meisten marktüblichen e-Book-Readern
- ✓ ist leicht im Volltext durchsuchbar
- ✓ umfasst neben Texten und Bildern ggf. auch eingebettete Videosequenzen.

Für Sie gelesen

■ Effect on Mode of Death of Heart Failure Treatment Started with Bisoprolol Followed by Enalapril, Compared to the Opposite Order: Results of the Randomized CIBIS III Trial

Krum H, van Veldhuisen DJ, Funck-Brentano C, Vanoli E, Silke B, Erdmann E, Follath F, Ponikowski P, Goulder M, Meyer W, Lechat P, Willenheimer R; on behalf of the CIBIS III Investigators. *Cardiovasc Ther* 2010 [Epub ahead of print]

Einleitung

Die aktuellen „European Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure (CHF)“ empfehlen bei neu diagnostizierten chronischen Herzfehlern (CHF) einen Therapiebeginn mit einem ACE-Inhibitor (ACEI), gefolgt von einem Betablocker [1]. Diese Reihenfolge wurde der klinische Standard, da für die ACEIs eine Verbesserung hinsichtlich Überleben und Morbidität gezeigt wurde, bevor Betablocker in dieser Richtung untersucht wurden, welche dann ihre Wirkung hinsichtlich Überleben und Morbidität zeigten [2]. Obwohl die Kombination der beiden Medikamentenklassen die Standardbehandlung darstellt, ist die Reihenfolge des Therapiebeginns mit diesen Wirkstoffen möglicherweise von Bedeutung. Theoretische Überlegungen deuten darauf hin, dass ein Behandlungsbeginn mit Betablockern bei CHF im Bezug auf das Überleben, besonders im Hinblick auf das plötzliche Herzversagen, vorteilhafter sein könnte als ein Beginn mit ACEI. Das plötzliche Herzversagen stellt die größte klinische Bedrohung für Patienten in einem frühen Stadium von CHF bzw. bei einem leichten bis mittelschweren symptomatischen CHF dar [3].

Methodik

Die Sequenz eines Therapiebeginns mit entweder einem ACEI (Enalapril) oder einem Betablocker (Bisoprolol) wurde in der Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study III (CIBIS-III-Studie) untersucht. Bei CIBIS III wurden 1010 Patienten (davon 32 % Frauen) > 65 Jahre (Durchschnitt: 72 Jahre) mit einer stabilen leichten bis mittelschweren Herzinsuffizienz (NYHA-Klassen II–III), einer linksventrikulären Ejektionsfraktion ≤ 35 % (Durchschnitt: 29 %) und ohne vorherige ACEI-, Betablocker- oder Angiotensinrezeptorblockertherapie randomisiert. Sie erhielten zunächst entweder eine Monotherapie mit Bisoprolol (initial 1,25 mg täglich, Zieldosis von 10 mg tägl., n = 505) oder mit Enalapril (initial 2,5 mg 2× tägl., Zieldosis von 10 mg 2× tägl.; n = 505) für 6 Monate, danach wurden Enalapril bzw. Bisoprolol hinzugefügt. Diese Kombinationstherapie wurde über 6–24 Monate fortgeführt.

Die beiden Behandlungsstrategien wurden hinsichtlich der zuerkannten Todesart, inklusive plötzlichem Herzversagen bzw. Tod durch schlechte Pumpleistung, blind verglichen.

Ergebnisse

Während der Monotherapiephase kam es in der Bisoprolol-First-Gruppe (BFG) zu 8 von 23 und in der Enalapril-First-Gruppe (EFG) zu 16 von 32 Todesfällen durch plötzliches Herzversagen ($p = 0,107$), nach einem Jahr waren 16 von 42 bzw. 29 von 60 Todesfällen durch plötzliches Herzversagen verursacht ($p = 0,049$). Am Ende der Studie waren 29 von 65 bzw. 34 von 73 Todesfällen durch plötzliches Herzversagen verursacht ($p = 0,487$).

Zum Tod durch schlechte Pumpleistung kam es während der Monotherapiephase in der BFG bei 7 von 23 und in der EFG bei 2 von 32 Fällen ($p = 0,124$). Nach einem Jahr lagen die Zahlen bei 13 von 42 bzw. 5 von 60 ($p = 0,073$) und am Studienende bei 17 von 65 bzw. 7 von 73 ($p = 0,053$).

Sowohl nach 6 Monaten als auch nach einem Jahr und am Studienende gab es zwischen den beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich anderer fataler Ereignisse. Da andere Todesarten nur in sehr geringem Ausmaß auftraten, wurden sie hinsichtlich ihrer Bedeutung für die beiden Therapiegruppen nicht berücksichtigt.

Diskussion

Die Analyse der Studienergebnisse legt die Bedeutung der Auswahl der Starttherapie im Hinblick auf die Todesart bei systolischer CHF nahe. Bei einem Beginn der CHF-Therapie mit dem Betablocker Bisoprolol halbierte sich die Anzahl der Todesfälle durch plötzliches Herzversagen gegenüber dem ACEI Enalapril in den ersten 6 Monaten der Monotherapie, wenngleich der Unterschied nicht signifikant war. Nach einem Jahr (= 6 Monate nach Beginn der Kombinationstherapie) zeigte sich in der Bisoprolol-First-Gruppe eine ähnliche Reduktion einer Gefährdung durch plötzliches Herzversagen, doch war der Unterschied zwischen den Gruppen diesmal signifikant. Die Anzahl der Patienten, welche an plötzlichem Herzversagen verstarben, war in der Enalapril-First-Gruppe schon nach 6 Monaten Monotherapie gleich groß wie jene in der Bisoprolol-First-Gruppe nach einem Jahr. Nach einer gewissen Dauer der Kombinationstherapie kam es dann allerdings zu einer Angleichung zwischen den Grup-

Tabelle 1: Plötzlicher Herztod in Abhängigkeit von der Schwere der Herzinsuffizienzsymptomatik [4]

NYHA-Klassen	Jährliche Mortalität (%)	Plötzlicher Herztod (%)
II	5–15	50–80
III	20–50	30–50
IV	30–70	5–30

Diese Daten summieren die Mortalitätsschätzungen der publizierten Daten. NYHA = New York Heart Association.

pen und am Studienende waren keine Unterschiede hinsichtlich der Gefährdung durch plötzliches Herzversagen mehr festzustellen.

Die Ergebnisse der Studie weisen darauf hin, dass ein früher Behandlungsbeginn mit einem Betablocker bei Patienten mit CHF die Wahrscheinlichkeit eines frühen Ablebens durch plötzliches Herzversagen reduzieren kann. Das ist besonders wichtig, da in frühen Stadien das Risiko für plötzlichen Herztod besonders hoch ist (Tab. 1).

Literatur:

1. ESC Committee for Practice Guidelines (CPG), Dickstein K, Cohen-Solal A, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur J Heart Fail* 2008; 10: 933–89.
2. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 9–13.
3. Huikuri HV, Castellanos A, Myerburg RJ. Sudden death due to cardiac arrhythmias. *N Engl J Med* 2001; 345: 1473–82.
4. Uretsky BF, Sheahan RG. Primary prevention of sudden cardiac death in heart failure: will the solution be shocking? *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1589–97.

Zusammengefasst von Dr. H. Baminger

■ Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study

Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, Lerebours G, Tavazzi L; on behalf of the SHIFT Investigators. *Lancet* 2010; 376: 875–85.

Hintergrund

Die chronische Herzinsuffizienz (HI) ist eine weit verbreitete, ernst zu nehmende und einschränkende Erkrankung. Sie betrifft 2–3 % der Bevölkerung in vielen Industrienationen. Sogar unter einer optimalen medikamentösen Therapie, die die Prognose in den vergangenen 2 Jahrzehnten substanziell verbessert hat, ist die Lebenserwartung noch deutlich herabgesetzt. Unter der Behandlung mit Betablockern und Antagonisten des Renin-Angiotensin-Aldosteronsystems (RAAS) kommt es durch Remodelling zu einer Verbesserung der linksventrikulären Funktion und Senkung von Morbidität und Mortalität. Diese Effekte können bei Betablockern zumindest teilweise auf die herzfrequenzsenkende Wirkung zurückgeführt werden.

Eine erhöhte Ruheherzfrequenz ist ein kardiovaskulärer Risikofaktor. Eine Herzfrequenz (HF) von ≥ 70 /min führt bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit (KHK) und linksventrikulärer Dysfunktion zu einem um 34 % erhöhten Risiko für kardiovaskulären Tod und 53 % mehr herzinsuffizienzbedingten Hospitalisierungen im Vergleich zu einer HF von ≤ 70 . Auch bei herzinsuffizienten Patienten steht die Herzfrequenz in einer direkten Beziehung mit dem Risiko für Tod, kardiovaskulären Tod und Hospitalisierung. Doch mit Betablockern lässt sich die HF bei vielen HI-Patienten nicht ausreichend senken. Die Entwicklung neuer Therapien ist daher entscheidend.

Ivabradin, ein hochselektiver Inhibitor des I_f -Kanal im Sinusknoten, senkt ausschließlich die HF ohne – im Gegensatz zu Betablockern – die myokardiale Kontraktilität und Reizleitung zu beeinflussen.

SHIFT (Systolic Heart Failure Treatment with the I_f Inhibitor Ivabradine Trial) hatte zum Ziel, den Effekt von Ivabradin auf das Kardiovaskuläre Outcome, Symptome und Lebensqualität von Patienten mit chronischer HI und systolischer Dysfunktion unter Einhaltung leitliniengerechter Behandlung zu untersuchen.

Methode

SHIFT war eine klinische, multinationale, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Parallelgruppen-Studie bei Patienten mit moderater bis schwerer HI und linksventrikulärer systolischer Dysfunktion. Eingeschlossen wurden Patienten mit Sinusrhythmus und einer Ruhe-HF von ≥ 70 /min im 12-Kanal-EKG (zweizeitige Messung), mit stabiler HI von mehr als 4 Wochen Dauer, einer Krankenhausaufnahme wegen Verschlechterung der HI in den letzten 12 Monaten und einer linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) ≤ 35 %. Ausgeschlossen wurden Patienten mit angeborener Herzerkrankung und primären schweren Klappenfehlern, Myokardinfarkt (MI) innerhalb der letzten 2 Monate, Herzschrittmacheraktivität von ≥ 40 % der Tageszeit, Vorhofflimmern und -flattern sowie symptomatischer Hypotonie.

Nach einer 14-tägigen Eingangsphase erhielten die Patienten zusätzlich zu ihrer regulären HI-Medikation entweder die Startdosis mit Ivabradin 5 mg 2× täglich oder Placebo. Nach 14 Tagen wurde auf 7,5 mg Ivabradin gesteigert, außer die HF betrug ≤ 60 /min. Alle 4 Wochen wurden die Studienteilnehmer zu einer Visite eingeladen, bei der je nach Herzfrequenz eine Dosisanpassung erfolgte (Maximal 7,5 mg 2× täglich, bei bradykardiebedingten Symptomen oder HF ≤ 50 /min Reduktion auf 2,5 mg 2× täglich).

Als primärer Endpunkt wurde die Zusammensetzung aus kardiovaskulärem Tod und Hospitalisierung wegen Verschlechterung der HI gewählt. Sekundärer Endpunkt war kardiovaskulärer Tod und Hospitalisierung wegen Verschlechterung der HI bei Patienten, die zum Randomisierungszeitpunkt mindestens 50 % der täglichen Betablocker-Dosis erhielten. Weitere sekundäre Endpunkte waren Gesamtmortalität, kardiovaskulärer Tod, Hospitalisierung, und Tod durch HI u. a. Gemessen wurde die Zeit bis zum ersten Ereignis. Die Klassifizierung der HI erfolgte nach den NYHA-Stadien (New York Heart Association), zusätzlich wurden Patientenprotokolle und ärztliche Dekurse erfasst.

Ergebnis

6558 Patienten wurden randomisiert. Davon konnte auf die Daten von 3241 Patienten aus der Ivabradin-Gruppe und 3264 aus der Placebo-Gruppe zurückgegriffen werden. Der durchschnittliche Beobachtungszeitraum betrug 22,9 (18–28) Monate. Das Durchschnittsalter war 60,4 Jahre (11 % ≥ 75 Jahre), 76 % der Studienteilnehmer waren männlich, die durchschnittliche HF lag bei 79,9/min und die durchschnittliche

LVEF war 29 %. In 68 % der Fälle war die Herzinsuffizienz ischämisch bedingt. 91 % erhielten RAAS-Antagonisten, 89 % eine Betablocker-Therapie. 11 % erhielten aufgrund von Kontraindikationen wie COPD, Asthma oder Hypotonie keine Betablocker.

Die placebokorrigierte Herzfrequenzreduktion in der Ivabradin-Gruppe betrug nach 28 Tagen Behandlungsdauer durchschnittlich $-10,9/\text{min}$ im Vergleich zum Ausgangsstatus und $-9,1/\text{min}$ nach einem Jahr.

Die Ergebnisse zeigen, dass durch Ivabradin der primäre kombinierte Endpunkt bestehend aus kardiovaskulärem Tod oder Hospitalisierung wegen Verschlechterung der Herzinsuffizienz um -18% signifikant reduziert werden konnte (937 [29 %] Placebo vs. 793 [24 %] HR 0,82; 95 %-CI: 0,75–0,90; $p < 0,0001$). Den Hauptanteil daran trug die Hospitalisierung wegen Verschlechterung der HI. Ivabradin reduzierte auch die Todesfälle wegen Herzinsuffizienz um über ein Viertel (672 [21 %] Placebo vs. 514 [16 %] Ivabradin; HR 0,74; 0,66–0,83; $p < 0,0001$) und das Hospitalisierungsrisiko aufgrund einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz um die gleiche Rate (151 [5 %] mit Placebo und 113 [3 %] mit Ivabradin; HR 0,74; 0,58–0,94; $p = 0,014$).

Diese Verbesserungen konnten bereits 3 Monate nach Behandlungsbeginn mit Ivabradin verzeichnet werden und dies trotz der Tatsache, dass Patienten bereits von Leitlinien empfohlene Therapien erhalten haben (Betalocker 89 %, ACE-Hemmer 91 %, Diuretika 83 %, Aldosteron-Antagonisten 60 %).

Demzufolge müssten 26 Patienten für ein Jahr mit Ivabradin behandelt werden, um einen kardiovaskulären Tod oder eine Hospitalisierung wegen Verschlechterung der HI zu verhindern.

Der sekundäre Endpunkt kardiovaskulärer Tod unterschied sich in den beiden Gruppen nicht signifikant, Tod durch HI kam in der Ivabradin-Gruppe jedoch signifikant seltener vor (HR 0,74; 95 %-CI: 0,58–0,94; $p = 0,014$).

Die Studie bestätigt auch das gute Verträglichkeitsprofil von Ivabradin bei diesen Risikopatienten. In der Ivabradin-Gruppe ereigneten sich weniger unerwünschte Ereignisse (3388 Events) als in der Placebo-Gruppe (3847; $p = 0,025$). 150 (5 %) der Ivabradin-Patienten litten unter symptomatischer Bradykardie, die bei 20 Patienten zum Abbruch der Therapie führte, während diese bei 32 (1 %) der Placebo-Patienten auftrat ($p < 0,0001$) und bei 5 Patienten zum Therapieabbruch führte. Phosphene wurden von 89 (3 %) der Ivabradin-Patienten beschrieben und von 7 (1 %) Patienten aus der Placebo-Gruppe ($p < 0,0001$).

Diskussion

Wenn Ivabradin, als ausschließlich herzfrequenzsenkende Therapie, zusätzlich zur leitliniengerechten Behandlung der HI gegeben wird, kann es wesentlich und signifikant zur Risikoreduktion von kardiovaskulärem Tod und Hospitalisierung

wegen Verschlechterung der HI beitragen. Das legt den Schluss nahe, dass die Herzfrequenz einen wesentlichen Anteil an der Pathophysiologie der HI nimmt und eine Frequenzkontrolle die Progression wesentlich beeinflussen kann.

Schlussfolgerung

Die SHIFT-Studie ist die erste Studie, die beweist, dass eine selektive Herzfrequenzsenkung mit Ivabradin das Sterbe- oder Hospitalisierungsrisiko wegen Herzinsuffizienz signifikant verringert. Dieses Ergebnis bestätigt, dass die Herzfrequenz als Risikofaktor beim Fortschreiten der Krankheit eine Schlüsselrolle spielt.

Zusammengefasst von Dr. S. Höfler-Speckner

Kommentar des Experten

Pharmakologische Studien auf dem Gebiet der Herzinsuffizienz brachten in den vergangenen 10 Jahren wenig klinisch relevanten Fortschritt zu Tage. Mit der Publikation der SHIFT-Studie wurde diese negative Tradition gebrochen.

SHIFT hat gezeigt, dass bei Patienten mit einer systolischen Dysfunktion, ($EF \leq 35\%$ im NYHA-Stadium II–IV, im Sinusrhythmus) und einer Ruhe-Herzfrequenz $\geq 70/\text{min}$ die alleinige Senkung der Herzfrequenz durch Ivabradin den kombinierten Endpunkt kardiovaskuläre Mortalität oder Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz signifikant reduziert. Getrieben wurde dies durch eine signifikante Reduktion der Hospitalisierungen wegen Herzinsuffizienz.

Ivabradin wurde zusätzlich zur neurohumoralen Basistherapie bestehend aus RAAS-Antagonisten und Betablockern verabreicht. Die Autoren bekräftigten, dass die Studienzentren dazu angehalten wurden, die Basistherapie so weit wie möglich aufzudosieren. Dennoch erhielten lediglich 26 % der Patienten die empfohlene Zieldosis der Betablockermedikation und nur bei 52 % der Patienten wurde $> 50\%$ der empfohlenen Betablockerdosis verordnet. Dies mag im Kontext von klinischen Herzinsuffizienzstudien und Registern als zeitgemäße Therapie erachtet werden, sollte uns hinkünftig aber nicht davon entbinden, weiterhin danach zu trachten, die Betablockertherapie individuell höchst möglich aufzutritieren.

Die klinische Bedeutung der SHIFT-Studie kann man wie folgt zusammenfassen:

1. Mit der SHIFT-Studie wurde in der Behandlung der Herzinsuffizienz ein neues Therapieziel – nämlich die Senkung der Ruhe-Herzfrequenz – etabliert.
2. Zudem wurde die Bedeutung der Ruhe-Herzfrequenz als Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen im Allgemeinen und für die Herzinsuffizienz im Speziellen untermauert.

OA Dr. J. Altenberger, Salzburg

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](#)