

Journal für **Hypertonie**

Austrian Journal of Hypertension

Österreichische Zeitschrift für Hochdruckerkrankungen

**Für Sie zusammengefasst: Die
Beautiful-Studie. Kommentar des
Experten**

Eber B

Journal für Hypertonie - Austrian

Journal of Hypertension 2009; 13

(1), 31-32

Homepage:

www.kup.at/hypertonie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie



Österreichische Gesellschaft für
Hypertensiologie
www.hochdruckliga.at

Indexed in EMBASE/Scopus

boso TM-2450

kleiner
leichter
leiser*



**BOSCH
+SOHN**

boso

Präzises ABDM – das neue 24-Stunden-Blutdruckmessgerät
Noch mehr Komfort für Ihre Patienten, noch mehr Leistungsfähigkeit für Sie.

- | Kommunikation mit allen gängigen Praxis-Systemen über GDT
- | Inklusive neuer intuitiver PC-Software profil-manager XD 6.0 für den optimalen Ablauf in Praxis und Klinik
- | Übersichtliche Darstellung aller ABDM-Daten inklusive Pulsdruck und MBPS (morgendlicher Blutdruckanstieg)
- | Gerät über eindeutige Patientenummer initialisierbar
- | Möglichkeit zur Anzeige von Fehlmessungen (Artefakten)
- | Hotline-Service

*im Vergleich mit dem Vorgängermodell boso TM-2430 PC 2



Ausführliche Informationen
erhalten Sie unter boso.at

boso TM-2450 | Medizinprodukt
BOSCH + SOHN GmbH & Co. KG
Handelskai 94-96 | 1200 Wien

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 kardiovaskuläre Nebeneffekte. Bisherige Studien zeigten eine hohe antiischämische Wirksamkeit bei vergleichbar niedriger Nebenwirkungsrate und fehlenden Kontraindikationen für eine Betablockade bei Patienten mit symptomatischer koronarer Herzkrankheit (KHK; Symptom = stabile Angina pectoris [1]). Die Wirksamkeit war vergleichbar mit jener unter Amlodipin oder dem Betablocker Atenolol [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 aktuellen 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

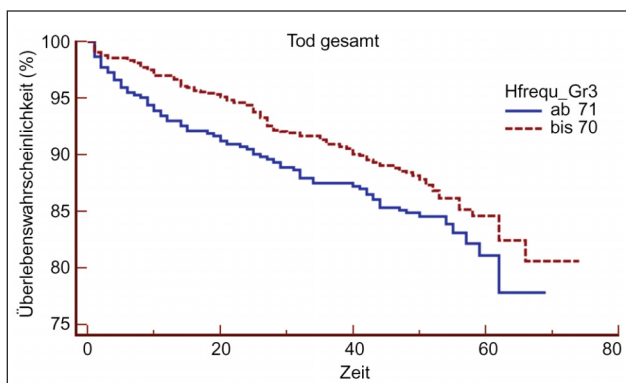


Abbildung 1: Signifikante Reduktion der Mortalität bei 500 konsekutiven KHK-Patienten an der CardioWels, wenn Ruhepuls < 70/min. Quelle: [Originaldaten Th. Weber, noch nicht publiziert].

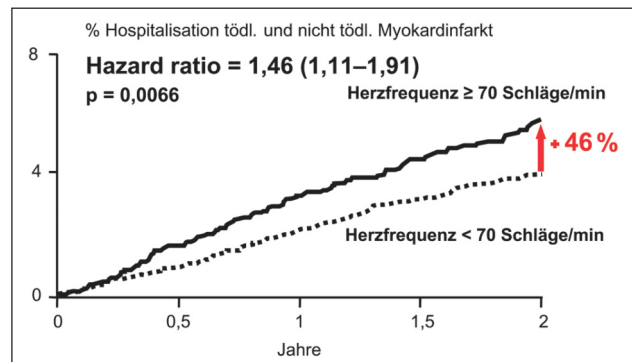


Abbildung 2: Herzfrequenz als Prognosefaktor: Hospitalisierung für MI in der Placebogruppe. Mod. Nachdruck aus: The Lancet [9], © 2008; mit Genehmigung von Elsevier.

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 funny) beziehungsweise die Verwendung von Ivabradin hingewiesen wird.

Es handelte sich um eine multinationale, placebokontrollierte Doppelblindstudie, die am Europäischen Kardiologenkongress 2008 in München erstpräsentiert 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 Defibrillatoren 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**

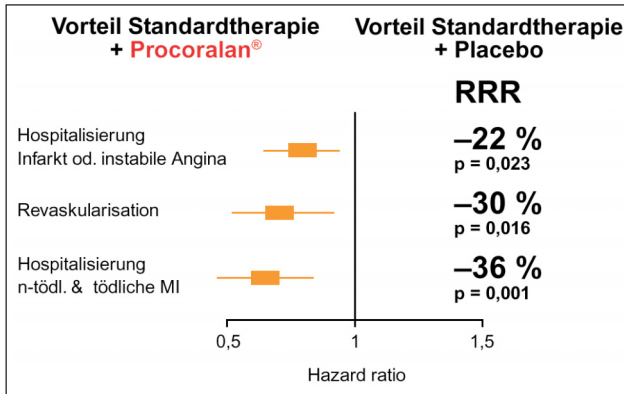


Abbildung 3: Hospitalisierung wegen Infarkt oder instabiler Angina. Mod. Nachdruck aus: The Lancet [9], © 2008; mit Genehmigung von Elsevier.

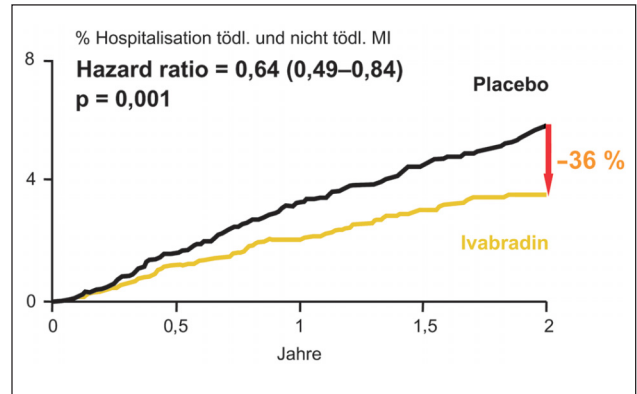


Abbildung 4: Effekt von Ixabradin auf Myokardinfarkt (tödlich und nicht tödlich) (HF ≥ 70 Schläge/min). Mod. Nachdruck aus: The Lancet [9], © 2008; mit Genehmigung von Elsevier.

bisherigen Untersuchungen ein signifikant erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Endpunkte [9] (Abb. 2). In der zweiten Veröffentlichung zum Effekt von Ixabradin wurde das Patientenkollektiv von knapp 11.000 Patienten aus 781 Zentren in 33 Ländern in 2 Subgruppen unterteilt, < 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 Ixabradin 7,5 mg 2x täglich (mittlere Dosis 6,18 mg 2x) eine Reduktion der Herzfrequenz von 6 Schlägen/min. Ixabradin 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). Ixabradin wurde ausgezeichnet vertragen, die Nebenwirkungen und Drop-outs lagen auf Placeboniveau [10].

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 I_1 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.

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, Bütter I, Hohlfeld T, Schmitz-Spanke S, Gams E. Selektive I_1 -Kanal-

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

Mitteilungen aus der Redaktion

Abo-Aktion

Wenn Sie Arzt sind, in Ausbildung zu einem ärztlichen Beruf, oder im Gesundheitsbereich tätig, haben Sie die Möglichkeit, die elektronische Ausgabe dieser Zeitschrift kostenlos zu beziehen.

Die Lieferung umfasst 4–6 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Das e-Journal steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) zur Verfügung und ist auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung kostenloses e-Journal-Abo](#)

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

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](#)