

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaferkrankungen

Für Sie gelesen

Journal für Kardiologie - Austrian

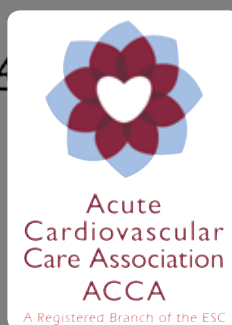
Journal of Cardiology 2009; 16

(9-10), 381-382

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche



Member of the



EUROPEAN
SOCIETY OF
CARDIOLOGY®

ESC-Editor's Club

Offizielles Organ des
Österreichischen Herzfonds



Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/SCOPUS

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

Zusammengefasst von L. Rohrmoser

■ Effect of Ivabradine on Cardiovascular Outcome in Patients with Stable Coronary Artery Disease and Left-Ventricular Systolic Dysfunction with Limiting Angina: A Subgroup Analysis of the Randomized, Controlled BEAUTIFUL Trial

Fox K et al. *Eur Heart J* 2009 [Epub ahead of print] (doi:10.1093/eurheart/ehp358, published August 31, 2009).

Einleitung

In der BEAUTIFUL-Studie [1, 2] wurde ein Ruhepuls über 70 als eigenständiger Risikofaktor für das kardiovaskuläre Outcome bei Patienten mit stabiler Koronarer Herzkrankheit (KHK) und systolischer Linksventrikeldysfunktion (< 40 %) etabliert. Obwohl in der Studie der kombinierte primäre Endpunkt von kardiovaskulärer Mortalität, Hospitalisierung wegen Herzinfarkt oder Neuauftreten bzw. Aggravation einer bestehenden Herzinsuffizienz in der Gesamtpopulation nicht erreicht werden konnte, zeigte sich eine relative Risikoreduktion bei Patienten mit erhöhter Herzfrequenz (≥ 70 bpm) hinsichtlich kardiovaskulärer Mortalität um 34 %, der Hospitalisierung aufgrund von Herzinfarkt um 46 % und der Notwendigkeit koronarer Revaskularisation um 38 %.

In der hier besprochenen Post-hoc-Analyse zu BEAUTIFUL wurden die Patienten mit symptomatischer Angina pectoris (AP) zu Beginn der Studie entsprechend NYHA-Klasse II oder III bzw. entsprechend CCS-Stadien II und III selektiert. Diese Subgruppe wurde wiederum nach Herzfrequenz (HF) ≥ 70 bpm bzw. < 70 bpm zu Studienbeginn geteilt. Eine AP-Symptomatik wurde in 13,8 % der BEAUTIFUL-Studienpopulation gefunden (1507 von 10.917 Patienten), von diesen wurden 734 zu Ivabradin und 773 zu Placebo randomisiert. 712 Patienten dieser 1507 Patienten (47,2 %) hatten eine HF ≥ 70 bpm. Von ihnen wurden 349 zu Ivabradin und 363 zu Placebo randomisiert.

Ergebnisse

In der Subpopulation mit AP erzielte die Behandlung mit Ivabradin nach 30 Tagen eine Reduktion des Ruhepulses um 10,6 bpm (Standardabweichung SD 9,8) vs. 3,2 bpm (SD 9,0) bei Placebo. Danach blieb die HF stabil und die durchschnittliche Reduktion betrug nach 18 Monaten 8,1 bpm (SD 11,6) in der Verumgruppe und 2,5 bpm (SD 10,8) in der Placebogruppe. In der Subpopulation mit HF ≥ 70 bpm betrug die durchschnittliche Senkung in der Ivabradin-Gruppe 15,3 bpm (SD 10,3) vs. 6 bpm (SD 10,0) in der Placebogruppe.

Hinsichtlich des kombinierten primären Endpunktes ergaben sich Vorteile für die Ivabradin-Gruppe gegenüber der Placebogruppe (12 % vs. 15,5 %; $p = 0,05$; HR 0,76; 95 %-CI: 0,58–1,00) bei Patienten mit symptomatischer AP. Auffällig war auch die niedrigere Hospitalisierungsrate aufgrund von Myokardinfarkt (3,8 % vs. 6,5 %; $p = 0,021$; HR 0,58; 95 %-

CI: 0,37–0,92). Noch ausgeprägter ist der Effekt bei Patienten mit symptomatischer AP und HF ≥ 70 bpm (Verum vs. Placebo 1,7 % vs. 6,3 %; $p = 0,002$; HR 0,27; 95 %-CI 0,11–0,66).

Die Sicherheit und Verträglichkeit entsprach jener der BEAUTIFUL-Studie. Bei 82 Patienten (11 %) der Ivabradin-Gruppe wurde aufgrund von Bradykardie abgebrochen, wobei lediglich 12 (15 %) Fälle symptomatisch waren. 11 Patienten (1,4 %) in der Placebogruppe brachen aufgrund von Bradykardie ab, von denen 5 (42 %) symptomatisch waren. Bei 3 Patienten der Verumgruppe (0,4 %) und einem Patienten der Placebogruppe (0,1 %) waren Phosphene der Grund zum Studienabbruch.

Patienten mit symptomatischer Angina hatten vermehrt Hypertonie (80 % vs. 71 %), weniger vorhergehende koronare Revaskularisation (35 % vs. 52 %) und nahmen deutlich mehr organische Nitrate ein (73 % vs. 43 %). Auch andere kardiovaskuläre Medikationen waren in dieser Gruppe häufiger, besonders antithrombotische Medikation (92 %), ACE-Hemmer oder ARBs (87 %) und Betablocker (90 %). Bei den Betablockern wurde jedoch nur in etwa der Hälfte der Fälle die Zieldosis erreicht. Gründe dafür waren Bradykardie (17 % in der Ivabradin- vs. 13 % in der Placebogruppe), Müdigkeit (20 vs. 21 %), Hypotonie (23 vs. 20 %), kardiale Dekompensation (7 vs. 6 %), Schwindelgefühle (6 vs. 6 %) und erektile Dysfunktion (7 vs. 4 %).

Diskussion

Die Behandlung mit Ivabradin erreichte eine Risikoreduktion um 24 % hinsichtlich der primären Endpunkte (kardiovaskuläre Mortalität, Hospitalisierung wegen Herzinfarkt oder Neuauftreten bzw. Aggravation einer bestehenden Herzinsuffizienz) ($p = 0,05$) in der Subpopulation der BEAUTIFUL-Studienteilnehmer mit symptomatischer AP und um 31 % bei Patienten mit symptomatischer AP und HF ≥ 70 bpm ($p = 0,06$). Das Ergebnis wurde wesentlich von den koronaren Ereignissen beeinflusst, da die Ivabradintherapie eine 42%ige Reduktion hinsichtlich des Risikos einer Hospitalisierung aufgrund von Herzinfarkt bei Patienten mit symptomatischer AP erbrachte. Die Risikoreduktion hinsichtlich der kardiovaskulären Outcomes war bei Patienten mit symptomatischer AP und erhöhter HF noch deutlich größer, besonders hinsichtlich einer signifikanten 73%igen Risikoreduktion bezüglich der Einweisung aufgrund von Herzinfarkt ($p = 0,002$) und einer 59%igen Reduktion der koronaren Revaskularisationen ($p = 0,04$).

Diese Ergebnisse verglichen die Autoren mit jener der Hauptstudie und weisen darauf hin, dass die hohe Zahl der Herzinsuffizienzfälle einen wesentlichen Einfluss auf das Nichterreichen der erhofften Signifikanz beim primären Endpunkt in der Hauptstudie hatten, während in der vorliegenden Post-hoc-Analyse die Zahl der Koronareignisse, besonders der

Myokardinfarkte, in Relation wesentlich höher ist. Der positive Effekt von Ivabradin ist auf die Wirkung auf die myokardiale Ischämie und möglicherweise auf eine Reduktion der Herzinfarkt-Inzidenz zurückzuführen.

Die Daten entsprechen früheren Studien, nach denen Angina-symptome mit vermehrten Hospitalisierungen aufgrund koronarer Ereignisse assoziiert sind. Dazu kommen neue Daten einer irischen Studie, derzufolge Patienten mit AP eine ähnliche Prognose haben wie Patienten im Status post Myokardinfarkt oder post Revaskularisation [3].

Der antiischämische Effekt von Ivabradin wurde auf die selektive Reduzierung der HF zurückgeführt. Neuere experimentelle Daten belegen, dass Ivabradin außerdem die endotheliale Funktion verbessern und den Fortschritt der Atherosklerose mindern kann [4, 5].

Die BEAUTIFUL-Studienpopulation wurde nach den aktuellen Guidelines behandelt. Die Rate an Patienten, die Betablocker einnahmen, war sehr hoch, in der Subgruppe mit symptomatischer AP betrug sie 90 %. Aber fast die Hälfte dieser Patienten erreichte nicht die Zieldosis des jeweiligen Betablockers aufgrund der oben genannten Gründe. Nun zeigt eine aktuelle Studie, dass die Kombination von Ivabradin mit Atenolol sicher ist und die Leistungsfähigkeit der Patienten signifikant verbessern kann [6].

Nach Wissen der Autoren konnte bislang die Verbesserung des kardiovaskulären Outcomes durch eine antianginöse Therapie bei Patienten mit stabiler AP noch nicht nachgewiesen werden. Kalziumantagonisten wurden in den Studien CAMELOT [7] und ACTION [8] getestet und Nicorandil in der IONA-Studie, aber in keiner der Studien zeigte sich eine signifikante Reduktion der schwerwiegenden kardiovasku-

lären Ereignisse. Die Resultate dieser Studien blieben bezüglich der kardiovaskulären Effekte unklar.

Insgesamt verweist die vorliegende Post-hoc-Analyse darauf, dass Ivabradin schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse bei Patienten mit stabiler KHK, Linksventrikeldysfunktion und symptomatischer AP verringern kann. Die Ergebnisse legen auch nahe, dass keine Indikation zur Behandlung von Patienten mit einer HF < 70 bpm mit Ivabradin besteht, wenn eine signifikante Linksventrikeldysfunktion (EF < 40 %) besteht und sie keine symptomatische Angina aufweisen.

Um die Hypothesen dieser Post-hoc-Analyse in einer prospektiven Studie zu prüfen, ist die SIGNIFY-Studie in Planung.

Literatur:

1. Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Ferrari R; 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
2. Wild R. Die BEAUTIFUL-Studie. *J Kardiologie* 2009; 16: 246–7.
3. Buckley B, Murphy AW. Do patients with angina alone have a more benign prognosis than patients with a history of acute myocardial infarction, revascularisation or both? Findings from a community cohort study. *Heart* 2009; 95: 461–7.
4. Triggler CR. Defying the economists: a decrease in heart rate improves not only cardiac but also endothelial function. *Br J Pharmacol* 2008; 154: 727–8.
5. Custodis F, Baumhäkel M, Schlimmer N, List F, Gensch C, Böhm M, Laufs U. Heart rate reduction by ivabradine reduces oxidative stress, improves endothelial function, and prevents atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation* 2008; 117: 2377–87.
6. Tardif JC, Ponikowski P, Kahn 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: 540–8.
7. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, Thompson PD, Ghali M, Garza D, Berman L, Shi H, Buebendorf E, Topol EJ; CAMELOT Investigators. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292: 2217–25.
8. Poole-Wilson PA, Lubsen J, Kirwan BA, van Dalen FJ, Wagener G, Danchin N, Just H, Fox KA, Pocock SJ, Clayton TC, Motro M, Parker JD, Bourassa MG, Dart AM, Hildebrandt P, Hjalmarson A, Kragten JA, Molhoek GP, Otterstad JE, Seabra-Gomes R, Soler-Soler J, Weber S; Coronary Disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine gastrointestinal therapeutic system investigators. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 849–57.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

[Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD 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](#)