

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaferkrankungen

**Kongressbericht: Präsentiert auf
dem ESC-Kongress 2009 in Barcelona:**

"Die BEAUTIFUL angina results"

Journal für Kardiologie - Austrian

Journal of Cardiology 2009; 16

(11-12), 456

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche



Member of the



ESC-Editor's Club

Offizielles Organ des
Österreichischen Herzfonds



Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/SCOPUS

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.

Präsentiert auf dem ESC-Kongress 2009 in Barcelona: Die „BEAUTIFUL angina results“

Fox K, Ford I, Steg G, Tendera M, Robertson M, Ferrari R. on behalf of the BEAUTIFUL Investigators.
Relationship between ivabradine treatment and cardiovascular outcomes in patients with stable coronary artery disease and left ventricular systolic dysfunction with limiting angina: a subgroup analysis of the randomized, controlled BEAUTIFUL trial.
Eur Heart J 2009; 30: 2337–45.

■ Abstract *

Aims

BEAUTIFUL found no impact of ivabradine on outcomes in patients with stable coronary artery disease (CAD) and left ventricular systolic dysfunction (LVSD). We performed a *post hoc* analysis of the effect of ivabradine in BEAUTIFUL patients whose limiting symptom at baseline was angina, particularly in terms of coronary outcomes.

Methods and Results

Of the BEAUTIFUL population, 13.8 % had limiting angina at baseline (734 ivabradine, 773 placebo); of these, 712 patients had heart rate ≥ 70 b.p.m. Median duration of follow-up was 18 months. Ivabradine was associated with a 24 % reduction in the primary endpoint (cardiovascular mortality or hospitalization for fatal and non-fatal myocardial infarction [MI] or heart failure) (HR: 0.76; 95 %-CI: 0.58–1.00) and a 42 % reduction in hospitalization for MI (HR: 0.58; 95 %-CI: 0.37–0.92). In patients with heart rate ≥ 70 b.p.m., there was a 73 % reduction in hospitalization for MI (HR: 0.27; 95 %-CI: 0.11–0.66) and a 59 % reduction in coronary revascularization (HR: 0.41; 95 %-CI: 0.17–0.99). Ivabradine was safe and well tolerated.

Conclusion

Our analyses raises the possibility that ivabradine may be helpful to reduce major cardiovascular events in patients with stable CAD and LVSD who present with limiting angina. However, a large-scale clinical trial is ongoing, which will formally test this hypothesis.

■ Report **

Gerd Heusch, FESC (Germany)

Die BEAUTIFUL-Prüfärzte legen eine retrospektive Subgruppenanalyse von 13,8 % der ursprünglichen Patientenpopulation vor, die an der Baseline eine limitierend symptomatische Angina aufwiesen, gekennzeichnet durch Schmerzen, Erschöpfung, Palpitationen oder Dyspnoe. Die wesentlichen Erkenntnisse aus der ursprünglichen BEAUTIFUL-Studie wurden weitgehend bestätigt und zusätzlich untermauert: mit einer nunmehr nur grenzsignifikanten Reduzierung im Composite-Endpunkt hatte Ivabradin keine Wirkung auf die Mortalität und Hospitalisierung für Herzversagen, reduzierte

aber signifikant die Hospitalisierung für Myokardinfarkt und koronare Revaskularisation. Diese Reduzierung war ausgeprägter bei Patienten mit einer Herzfrequenz > 70 /Min als in der Gesamtpopulation mit limitierender Angina; die placebo-korrigierte Herzfrequenzsenkung erreichte nur 4/Min bzw. 7/Min in der gesamten Population mit limitierender Angina bzw. in den Patienten mit limitierender Angina und einer Herzfrequenz > 70 /Min.

Die Prüfärzte anerkennen entsprechend die Beschränkungen ihrer retrospektiven Methode zur Analyse einer Subgruppe einer Studie, die in ihrem primären Endpunkt vollkommen negativ war, und empfehlen ihre Analyse als Hypothesenschaffend und umfangreicher prospektiver Testreihen bedürftig. Leider geben sie nicht präzise bekannt, welche Hypothesen sie aus ihrer Subgruppen-Analyse gewinnen, möglicherweise, dass Ivabradin einen höheren Schutz vor Ischämie bei Patienten mit Koronararterienerkrankung und limitierender Angina bietet als bei solchen ohne Angina; eine derartige Hypothese zu testen, würde eine riesige Studie verlangen.

Etwas überraschend unterlassen die Prüfärzte eine kritische Diskussion ihrer Wahl der limitierenden Angina als Einstiegs-kriterium für ihre Subgruppenanalyse. Zwar äußern sie sich detailliert über die Auswirkungen der Angina auf die Prognose, doch gilt dies offensichtlich nicht für die BEAUTIFUL-Patienten mit limitierender Angina, die eine Mortalität von 10,0 % mit Placebo im Vergleich zu 10,1 % in der gesamten BEAUTIFUL-Population unter Placebo aufwiesen. Die Gründe für die fehlende Auswirkung der Angina auf die Prognose in dieser Studienpopulation bleiben unklar: die ausgezeichnete Anti-Angina-Hintergrundmedikation oder potenziell kardioprotektive Phänomene bezüglich wiederholter Episoden reversibler Ischämie/Reperfusion, wie ischämische Präkonditionierung oder – in Verbindung mit einer Linksventrikeldysfunktion – Myokardhibernation, könnten die ansonsten schädlichen Wirkungen der Angina auf die Prognose ausgeglichen haben.

Ungeachtet der genannten Einschränkungen bestätigt die aktuelle Subgruppenanalyse bei Patienten mit limitierender Angina die ursprüngliche BEAUTIFUL-Studie darin, dass Ivabradin vor Ischämie schützt, und nicht vor Herzversagen, und dass der Schutz in Patienten ausgeprägter ist, die eine Herzfrequenz > 70 /Min haben. Indessen erscheint die Placebo-korrigierte Herzfrequenzsenkung um nicht mehr als 7/Min mit Ivabradin bescheiden und schwer in Einklang zu bringen mit dem tiefen Schutz. Ebenfalls schwer in Einklang zu bringen sind die Tatsachen, dass eine Herzfrequenz > 70 /Min ein stärkerer Diskriminator für Herzversagen war als der

* Nachdruck mit Genehmigung von Oxford University Press

** Nachdruck in Übersetzung mit Genehmigung der ESC aus: <http://www.escardio.org/congresses/esc-2009/congress-reports/Pages/710005-710006-ferrari-heusch.aspx>. © The European Society of Cardiology 2009.

Ischämie-Outcome, aber dann kein Schutz vor Herzversagen gegeben war, sondern nur vor Ischämie-Endpunkten mit Herzfrequenzsenkung.

Liegt nun also ein Schutz vor Ischämie durch Ivabradin über diese Herzfrequenzsenkung hinaus vor? Experimentelle Studien mit Schweinen haben eindeutig eine signifikante Reduzierung des Infarktumfangs mit Ivabradin gezeigt, und dies nicht nur bei einer Verabreichung vor Ischämie, sondern auch bei einer Verabreichung nur bei Reperfusion. Und eine solche Infarktumfangsreduzierung blieb weitgehend erhalten, wenn die Herzfrequenzreduzierung durch Vorhofstimulation ausgeglichen wurde. Diese pleiotrope Schutzwirkung des Ivabradin über die bradykarde Wirkung hinaus versetzt Ivabradin in den Kontext der Kardioprotektion und deren Signalwandlung, namentlich in den Kontext der Postkonditionierung, da Ivabradin noch immer protektiv wirkt, wenn es nur bei Reperfu-

sion gegeben wird. Der dem pleiotropen Schutz durch Ivabradin zugrundeliegende Mechanismus bzw. Mechanismen sind weitgehend unklar; die Milderung des Schadens durch reaktive Sauerstoffspezies und ein reduzierter Natriumzufluss durch den If-Strom mit sekundärer Reduzierung des Natrium-Kalzium-Austauschs und letztlich Reduzierung der Kalzium-Überlast sind vorgeschlagen worden.

Experimentelle Studien, z. B. mit Ivabradin zusätzlich zur Blockade des Natrium-Kalzium-Austausches oder Anti-Oxidant-Regimes, sind erforderlich zur Aufklärung des potenziellen pleiotropen Schutzmechanismus von Ivabradin. Es bedarf klinischer Studien zur Bestätigung der experimentellen Daten über den Schutz durch Ivabradin gegen eine Reperfusionverletzung; ein Studiendesign ähnlich der jüngsten Studie über Cyclosporin A bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt wäre am nützlichsten.

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](#)