

Angina pectoris: Symptomatik und Prognose verbessern

# Mit Ivabradin weniger Angina pectoris und Nitratbedarf

Primäres Ziel der Therapie von Patienten mit stabiler Koronarer Herzkrankheit (KHK) ist die Steigerung der krankheitsbedingt eingeschränkten Lebensqualität durch Minderung der Angina-pectoris-Beschwerden und Erhalt der Belastungsfähigkeit.

\* Symposium „Symptomatik und Prognose verbessern – Angina pectoris erfolgreich therapieren“, anlässlich des Internistenkongresses in Wiesbaden, 1. Mai 2011

Bei Patienten mit KHK und normalem Sinusrhythmus, die eine chronisch stabile Angina pectoris haben, senkt Ivabradin (Procoralan®) exklusiv die Herzfrequenz, ohne Kontraktilität, Erregungsleitung, Hämodynamik oder den Blutdruck zu beeinflussen. Im Hinblick auf das Therapieziel Symptomreduktion profitieren alle Subpopulationen gleichermaßen von der Gabe von Ivabradin zusätzlich zur leitliniengerechten Basistherapie, das heißt, unter und über 75-Jährige, Männer und Frauen sowie Patienten mit oder ohne Diabetes, Asthma oder COPD, peripherer arterieller Verschlusskrankheit, stattgehabtem Myokardinfarkt oder Koronarintervention und unabhängig vom Schweregrad der Angina pectoris [1].

Das belegt eine Auswertung von fünf randomisierten Studien zu Ivabradin mit insgesamt 2.425 Patienten mit chronischer KHK. „Es müssen also keine Patientengruppen von der Therapie ausgeschlossen werden,“ erklärte Karl Werdan, Halle, bei einem Symposium anlässlich des diesjährigen Internistenkongresses in Wiesbaden\*.

## Etwa zehn Herzschläge pro Minute weniger

Konkret sank die Herzfrequenz unter der drei- bis vierwöchigen Behandlung mit dem antianginös und antiischämisch wirksamen Ivabradin um 14,5% bzw. etwa 10bpm („beats per minute“, Schläge pro Minute). Die Zahl der Angina-pectoris-Anfälle nahm um 59,4% ab, der tägliche Nitratbedarf sank um 53,7%. Mit Blick auf die Symptomreduktion hat sich Ivabradin laut Werdan im Belastungstest als Betablockern und Kalziumantagonisten mindestens gleichwertig erwiesen.

Ivabradin kann inzwischen nicht nur anstelle eines Betablockers gegeben werden, wenn Patienten den Betablocker nicht vertragen oder wenn er kontraindiziert ist, auch die zusätzliche Gabe von Ivabradin zu einer leitliniengerechten Basistherapie lohnt sich. Sie ist indiziert, wenn die Herzfrequenz trotz optimaler Dosierung des Betablockers weiterhin mehr als 60bpm beträgt. Dies ist effektiver als das oftmals an Nebenwirkungen scheiternde Aufdosieren des Betablockers, wie Amosova und Mitarbeiter für Bisoprolol gezeigt haben [2].

Der Nutzen der Therapie mit Betablocker plus Ivabradin wurde zunächst in der ASSOCIATE-Studie belegt [3]. Erst durch die Kombination mit Ivabradin konnten sich die knapp 900 Patienten deutlich länger belasten, da sie dann in den vor Ischämien schützenden Herzfrequenzbereich von 55bpm bis 60bpm gelangten.

## Unter Praxisbedingungen bestätigt sich der Nutzen

Den Nutzen der Kombinationstherapie unter Praxisbedingungen bestätigt eine

Subgruppenanalyse der prospektiven, offenen nicht-interventionelle Studie REDUCTION [4]. 344 der 4.954 mit Ivabradin behandelten Patienten hatten zusätzlich einen Betablocker bekommen, was die Herzfrequenz um 12bpm innerhalb von vier Monaten gesenkt hat (Abb.). Die Häufigkeit der Angina-pectoris-Beschwerden pro Woche ging um 82% zurück. Der Bedarf an kurzwirksamen Nitraten nahm signifikant ab. Die Therapie wurde auch unter Praxisbedingungen gut vertragen. Die Ärzte beurteilten die Effizienz der Ivabradin-Therapie zu 51,5% als sehr gut und 44,6% als gut.

## Symptomatik und Prognose verbessert

In den letzten Jahren hat die Senkung der Herzfrequenz als Therapieziel bei Patienten mit stabiler koronarer Herzkrankheit an Bedeutung gewonnen. Der I<sub>f</sub>-Kanal-Hemmer Ivabradin ist hierfür eine effektive, gut verträgliche und exklusiv die Herzfrequenz beeinflussende Therapieoption.

Die chronisch-ischämische Herzkrankheit bleibt mit 8,6% die häufigste Todesursache in Deutschland. Bemerkbar macht sie sich meist durch Angina-pectoris-Beschwerden. Diese gilt es zu erfragen, riet Franz Goss, München. Als Arzt solle man nicht darauf warten, dass der Patient von sich aus davon berichtet. Denn pro Jahr erleiden drei von 200 Patienten mit koronarer Herzkrankheit (KHK) und Angina pectoris einen Myokardinfarkt. Ihr Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis ist gegenüber KHK-Patienten ohne Angina pectoris auf das Dreifache erhöht. Das Wissen um Luftnot und Brustenge ist also für die Therapieentscheidung wichtig.

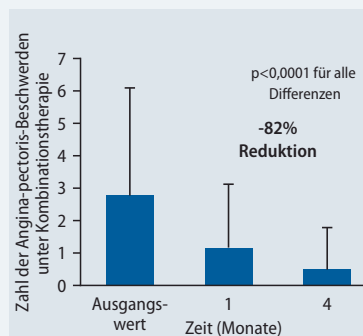


Abb. 1: REDUCTION-Studie: Vorteile durch Ivabradin plus Betablocker

Noch eine andere Zahl weist darauf hin, dass es sich bei der KHK um eine hochriskante Krankheit handelt: Kommt zu den Angina-pectoris-Beschwerden ein funktioneller Ischämienachweis hinzu, sinkt die Überlebensrate um 20%, so Goss. Dann sind nicht mehr nur Medikamente, sondern auch Koronarinterventionen angezeigt, wie Hüseyin Ince, Rostock, sagte.

Einen wesentlichen Beitrag zum Risiko leistet die Herzfrequenz, denn sie entscheidet über die Dauer der Diastole und damit die Perfusion bzw. das Ausmaß der myokardialen Ischämie. Die Herzfrequenz ist also bei KHK-Patienten nicht mehr nur ein Risikomarker, sondern ein eigenständiger Risikofaktor. Je niedriger die Herzfrequenz in Ruhe ist, desto geringer ist die Gefahr einer Ischämie unter Belastung [1].

Umgekehrt gilt: Das Risiko zu sterben und insbesondere das Risiko, einen Myokardinfarkt zu erleiden, steigt bei Patienten mit stabiler KHK linear mit der Herzfrequenz. Für die Therapie bedeutet dies, dass die tatsächlich erzielte Reduktion der Herzfrequenz entscheidend ist, und nicht die eingesetzte Dosis des Betablockers. Daher sollten in der Praxis nicht nur Angina-pectoris-Beschwerden erfragt, sondern auch die Herzfrequenz gemessen und gegebenenfalls medikamentös gesenkt werden.

### Nutzen bei limitierender Angina pectoris

Im Kollektiv der BEAUT<sub>1</sub>FUL-Studie mit knapp 11.000 Patienten mit stabiler KHK, linksventrikulärer Dysfunktion und erhöhter Herzfrequenz trotz leitliniengerechter Basistherapie wurde durch zusätzliche Gabe von Ivabradin und die damit verbundene Senkung der Herzfrequenz um 6bpm das Risiko eines Herzinfarktes oder einer Revaskularisierungsmaßnahme signifikant um 36% gesenkt [7]. Patienten mit einer Herzfrequenz ab dem prognostisch bedeutsamen Schwellenwert von 70bpm erfuhren um 22% mehr kardiovaskuläre Ereignisse, um 36% mehr Myokardinfarkte und um 30% mehr Revaskularisierungsmaßnahmen als Patienten mit einer Herzfrequenz unter 70bpm.

Besonders ausgeprägt war der prognostische Nutzen der zusätzlichen Gabe von Ivabradin für die Subgruppe mit limitierender Angina pectoris zu Beginn (1.507 Patienten), wie eine aktuelle Subgruppenanalyse zeigt [8]. Der primäre Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod und Hospitalisierung wegen Myokardinfarkt oder Herzinsuffizienz wurde um 24% reduziert. Die Herzinfarktrate ging um 42% zurück; wenn die Patienten zu Beginn eine Ruhfrequenz von 70bpm hatten, sank sie sogar um 73%. Außerdem hat Ivabradin bei dieser Patientengruppe die Rate der Revaskularisierungsmaßnahmen signifikant um 59% reduziert. Ivabradin hat demnach bei KHK-Patienten mit einer Ruhfrequenz von mindestens 70bpm eine prognostische Relevanz, indem es vor allem das Auftreten von Herzinfarkten reduziert, konstatierte Werdan. Somit sei die Herzfrequenz ein Risikofaktor, den es zu reduzieren lohne.

### Zielwert für die Herzfrequenz: 55bpm bis 60bpm

Auf der Basis der Daten zu Ivabradin (Procoralan<sup>®</sup>) ist davon auszugehen, dass erhöhte Ruheherzfrequenzen besonders >70bpm für KHK-Patienten kritisch sind. Dieser Schwellenwert wurde in der BEAUT<sub>1</sub>FUL-Studie in der Placebogruppe mit gut 5.400 Patienten mit chronischer KHK und linksventrikulärer Dysfunktion ermittelt. Oberhalb von 70bpm nahm das Risiko für kardiovaskulären Tod, Revaskularisierungsmaßnahmen sowie Herzinsuffizienz- und Myokardinfarkt-bedingte Krankenhausweisungen um 16% je 5bpm Anstieg der Herzfrequenz zu [6]. In der SH<sub>1</sub>T-Studie bei Patienten mit fortgeschrittener Herzerkrankung bestätigte sich dieser Schwellenwert.

In der Praxis wird das Therapieziel der Herzfrequenzsenkung bisher nicht ernst genug genommen, wie die internationale, prospektive, longitudinale Beobachtungsstudie CLAR<sub>1</sub>Y mit über 31.000 ambulanten, stabilen KHK-Patienten aus 46 Ländern, darunter 2.255 aus Deutschland, zeigt. Die durchschnittliche Herzfrequenz lag auch im Jahr 2010 noch bei 68bpm. In der Na-

tionalen Versorgungsleitlinie KHK wird dagegen eine Reduktion auf 55bpm bis 60bpm gefordert, erinnerte Uta Hoppe, Köln.

Auffallend ist, dass in der Studie CLAR<sub>1</sub>Y fast die Hälfte der Patienten rein symptomatisch mit Nitraten und Kalziumantagonisten behandelt wurde, das heißt, mit Substanzen, für die anders als für Betablocker oder Ivabradin kein prognostischer Effekt nachgewiesen ist, betonte Karl Werdan.

### Ein Therapieziel: Verbesserung der Prognose

Neben der Linderung der Symptome ist die Verbesserung der Prognose wichtiges Therapieziel bei Patienten mit stabiler koronarer Herzkrankheit. Es gilt, die Progression von einer Koronaren Herzkrankheit (KHK) zur Herzinsuffizienz aufzuhalten. Darauf wies Karl Werdan, Halle hin.

Die KHK ist der wichtigste Risikofaktor für eine Herzinsuffizienz. In mehr als der Hälfte der Fälle sei sie für die verschlechterte Herzleistung und die resultierend verminderte Lebensqualität und Letalität verantwortlich.

Darüber hinaus sollte das Risiko von Myokardinfarkten und Revaskularisierungsmaßnahmen gesenkt und die krankheitsbedingte Sterblichkeit reduziert werden, was mit dem I<sub>1</sub>-Kanal-Hemmer Ivabradin nachweislich gelingt.

### Literatur

1. Tendera M et al., 2009 *Cardiology*; 114: 116–125
2. Amosova EN et al., 2010 *J Am Coll Cardiol*; 55: A123. E1153, doi:10.1016/S0735-1097(10)61154-0
3. Tardif JC et al., 2009 *Eur Heart J*; 30: 540–548
4. Köster R et al., 2010 *Clin Res Cardiol*: doi:10.1007/s00392-010-0172-4
5. Andrews TC et al., 1993 *Circulation*; 98: 92–100
6. Böhm M et al., 2010 *Lancet*; 376: 886–894
7. Fox K et al., 2008 *Lancet*; 372: 807–816
8. Fox K et al., 2009 *Eur Heart J*; 30: 2337–2345

### Impressum

Pharmawissen aktuell  
SM KR 1723 in:  
CME 6/2011  
MMW 24+25/2011  
Der Hausarzt 11/2011

Berichterstattung:  
Dr. Wiebke Kathmann,  
München

Redaktion:  
François Werner

Leitung Corporate  
Publishing:  
Ulrike Hafner  
(verantwortl.)

Springer Medizin  
Springer-Verlag GmbH  
Tiergartenstr. 17  
69121 Heidelberg

© Springer-Verlag  
GmbH, 2011  
Mit freundlicher  
Unterstützung der  
Servier GmbH, München

Die Herausgeber der  
Zeitschrift übernehmen  
keine Verantwortung für  
diese Rubrik.