

Bessere Prognose bei Herzinsuffizienz

Senkung der Herzfrequenz mit Ivabradin verbessert Outcome

Bei Patienten mit Herzinsuffizienz und eingeschränkter Pumpfunktion stellt die Herzfrequenz einen prognostischen Faktor dar. Nicht immer gelingt jedoch mit einem Betablocker eine ausreichende Reduktion der Herzfrequenz. In diesen Fällen stellt Ivabradin eine gute Option dar. Die grosse SHIFT-Studie hat gezeigt, dass Patienten mit Herzinsuffizienz und einer Ruheherzfrequenz von ≥ 70 Schlägen pro Minute im Hinblick auf Morbidität und Mortalität von Ivabradin profitieren können. Die European Society of Cardiology (ESC) hat Ivabradin daher neu auch in ihre Guidelines aufgenommen.

Der Vorsitzende des Symposiums, Prof. Dr. med. René Lerch, Genf, erinnerte in seiner Einleitung daran, was in den letzten 25 Jahren der modernen Herzinsuffizienz-Therapie erreicht wurde: «Schwedische Registerdaten zeigen uns, dass sich die Lebenserwartung, insbesondere von jüngeren Patienten mit Herzinsuffizienz (HI), zwischen 1987 und 2003 deutlich verbessert hat. Jedoch ist die 5-Jahres-Mortalität mit etwa 25% bei den jüngeren und mit über 50% bei den älteren Patienten nach wie vor hoch.» Es bleibe also noch Raum für eine Verbesserung, so zum Beispiel durch eine Senkung der Ruheherzfrequenz (RHF). «Persönlich bin ich erstaunt, dass der Senkung der Herzfrequenz bei Herzinsuffizienz erst heute vermehrt Beachtung geschenkt wird, wurde doch bereits vor mehr als 100 Jahren beschrieben, dass ein enger Zusammenhang zwischen Frequenz und Kontraktionskraft des Herzmuskels besteht.»

Die erhöhte Herzfrequenz als Risikofaktor

Dr. med. Micha T. Maeder, St. Gallen, dem Prof. Lerch im Anschluss das Wort übergab, ging zu Beginn seines Referates denn auch weiter auf die Bedeutung der Herzfrequenz ein. «Bei Patienten mit Herzinsuffizienz und eingeschränkter Pumpfunktion stellt die Herzfrequenz einen eindeutigen prognostischen Faktor dar», erläuterte er und verwies dabei auf Daten, die noch in der Prä-Betablocker-Ära gesammelt worden waren (1). «Aufgrund der nachgewiesenen Mortalitätsreduktion von 30 bis 35% stellen Betablocker mittlerweile einen festen Bestandteil der Behandlung von herzinsuffizienten Patienten mit eingeschränkter Pumpfunktion dar», führte Dr. Maeder weiter aus. Wie es sich herausstellte, steht dabei der Nutzen der Betablocker im Zusammenhang mit einer Reduktion der Herzfrequenz (2). «Wir wissen jedoch auch, dass die Herzfrequenzreduktion mit einem Betablocker nicht immer gelingt. Wir müssen also noch nach weiteren Möglichkeiten suchen. Es profitierten in den Studien aber auch Patienten, bei de-

nen die Frequenz nicht reduziert wurde. Dies bedeutet, dass Betablocker noch über einen frequenzunabhängigen Effekt verfügen», gab er zu bedenken.

Die SHIFT-Studie: Ivabradin verbessert Prognose signifikant

Eine Option zur Beeinflussung der Herzfrequenz stellt Ivabradin (Procoralan®) dar. Mit Ivabradin steht eine Substanz zur Verfügung, die selektiv und spezifisch an die f-Kanäle des Sinusknotens bindet und dadurch eine Hemmung des If-Stromes bewirkt. Diese Hemmung führt zu einer Verlängerung des Intervalls zwischen zwei Aktionspotentialen und damit zu einer Reduktion der Herzfrequenz (3). Weitere Parameter, wie z.B. Blutdruck, werden nicht beeinflusst. In der SHIFT (Systolic Heart Failure Treatment with the If Inhibitor Ivabradin) Studie wurde nun untersucht, ob Ivabradin bei Patienten mit mittlerer bis schwerer chronischer HI, einer reduzierten linksventrikulären Auswurfraction (LVEF), mit Sinusrhythmus und einer Herzfrequenz ≥ 70 bpm (Schläge pro Minute) eine Verbesserung des kardiovaskulären Outcomes bewirkt (4).

«Die eingeschlossenen Patienten erhielten dabei eine stabile und optimale Basistherapie. Man musste also versucht haben, einen Betablocker auf die maximal mögliche Dosis aufzutitrieren (89% unter Betablocker, 91% unter ACE-Hemmer/Sartane)», betonte Dr. Maeder. Mit 6505 Patienten ist SHIFT die bisher grösste Morbiditäts- und Mortalitätsstudie bei chronischer Herzinsuffizienz.

Der primäre kombinierte Endpunkt (kar-

diovaskulärer Tod oder Hospitalisierung wegen Verschlechterung der HI) wurde durch Ivabradin signifikant um 18% reduziert ($p < 0,0001$). «Anders als bei den Betablockerstudien wurde in SHIFT die Gesamtmortalität nicht signifikant reduziert», ergänzte Dr. Maeder. «Man muss dabei jedoch bedenken, dass es sich hier um eine völlig andere Ausgangslage handelt», betonte er. Signifikant reduziert wurde unter Ivabradin dagegen die HI-assoziierte Mortalität (-26% , $p = 0,014$).

Im Weiteren wurden alle Endpunkte bezüglich Hospitalisierung (Hospitalisierungen insgesamt, kardiovaskuläre Hospitalisierungen, HI-Hospitalisierungen) signifikant reduziert. Heidenreich et al. stellten fest, dass zwischen 2002 und 2006 die Rate an Rehospitalisierungen bei Patienten mit HI, im Gegensatz zur Mortalität, in den letzten Jahren zugenommen hat (Abb. 1) (5). Eine kürzlich publizierte Analyse der SHIFT Studie zeigte dagegen, dass die kumulativen, d.h. mehrfachen Hospitalisierungen wegen einer HI-Verschlechterung durch Ivabradin signifikant gesenkt werden konnten (Abb. 2) (6).

Eine weitere Subanalyse der SHIFT Studie untersuchte schliesslich, welchen Einfluss die Behandlung mit Ivabradin auf das kardiale Remodeling, einem prognostischen Faktor bei HI, hat (7). Ausgewertet wurden dazu die Daten von 411 Patienten, von denen eine Echokardiographie vor und acht Monate nach Studienbeginn verfügbar war. Wie es sich zeigte, reduzierte Ivabradin den linksventrikulären endsystolischen Volumenindex (LVESVI, primärer Endpunkt) im Vergleich zur Standardbehandlung signifikant ($-7,0$ ml/m² vs. $-0,9$ ml/m², $p = 0,0002$). Ebenfalls signifikant verbessert wurde der enddiastolische Volumenindex ($p = 0,0019$) und die linksventrikuläre Auswurfraction. Sie nahm in der Ivabra-

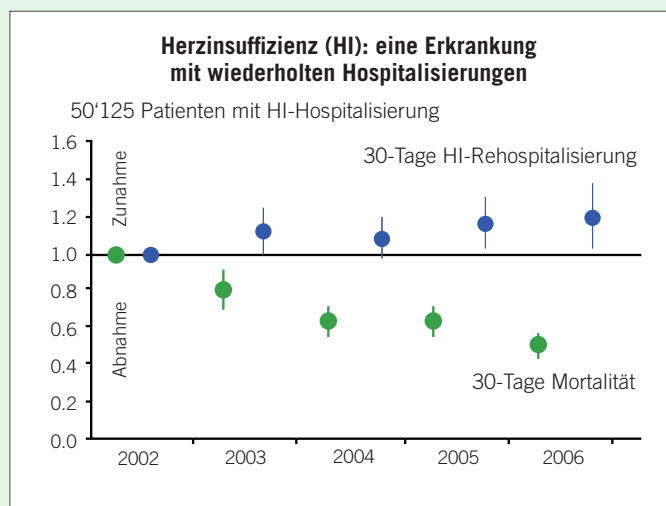


Abb. 1: Zwischen 2002 und 2006 hat die Rate der Rehospitalisierungen von Patienten mit Herzinsuffizienz zugenommen

din-Gruppe um 2,4% zu (vs. -0,1 unter Standardbehandlung, $p=0,0003$). Dies bedeutet, dass Ivabradin das kardiale Remodeling umkehrt.

Differenzierter Einsatz von Ivabradin

«Nun müssen wir uns aber auch noch die Frage stellen, welche Patienten am meisten von Ivabradin profitieren können», führte Dr. Maeder weiter aus. Wie es sich gezeigt hat, profitieren insbesondere diejenigen Patienten mit der höchsten Ausgangsherzfrequenz (8). «Das heisst, wenn die Herzfrequenz hoch ist, kann man auch am meisten gewinnen.» Dr. Maeder ging auch auf einen Punkt ein, der an der Shift Studie mitunter bemängelt wird. «Es ist richtig, dass wir nicht genau sagen können, wie gut bei den Studienpatienten wirklich versucht wurde, die maximale Betablockerdosis zu erreichen», meinte er. Eine kürzlich publizierte Analyse hat jedoch gezeigt, dass die Betablockerdosis keinen entscheidenden Einfluss auf das Resultat der Studie hatte, sondern vielmehr das Ausmass der Reduktion der Herzfrequenz (9). «Denken Sie aber auch an den frequenzunabhängigen Effekt der Betablocker, den ich bereits erwähnt habe», rief der Redner in Erinnerung. Deshalb kam er zum Schluss: «Ivabradin verbessert den Outcome bei Herzinsuffizienz-Patienten mit einer Ruheherzfrequenz von ≥ 70 bpm unter optimaler Therapie. Patienten mit einer hohen Ausgangsfrequenz profitieren am meisten. Die Effekte der Betablocker sind unbestritten und nicht nur abhängig von der Frequenz. Sie müssen daher ausgeschöpft werden. Ist die Herzfrequenz jedoch trotzdem ≥ 70 bpm, stellt Ivabradin eine gute Option dar.»

Ivabradin in den neuen ESC-Guidelines

PD Dr. med. Otmar Pfister, Basel, stellte im Anschluss kurz einige der wichtigsten Änderungen in den neuen Guidelines der European Society of Cardiology (ESC) im Bezug auf die Herzinsuffizienzbehandlung vor (10). Einleitend rief er in Erinnerung: «Sie kennen alle die ACE-Hemmer, die bei der systolischen Herzinsuffizienz zwingend eingesetzt werden müssen. Wichtig ist aber zu realisieren, dass man diese auch bei nicht symptomatischen Patienten

Procoralan® Z: Ivabradin. Tabletten zu 5 mg mit Bruchrille und zu 7,5 mg. **I: Symptomatische Behandlung der chronischen stabilen Angina pectoris bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit und Sinusrhythmus.** Procoralan ist indiziert bei Patienten mit Kontraindikation gegen Betablocker oder mit Unverträglichkeit von Betablockern, oder in Kombination mit Betablockern bei unzureichend kontrollierten Patienten mit optimaler Dosis an Betablockern und einer Herzfrequenz über 60 Schläge pro Minute (bpm). **Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz:** Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse (kardiovaskuläre Mortalität oder Hospitalisierung wegen Verschlimmerung der Herzinsuffizienz) bei Patienten im Sinusrhythmus mit einer symptomatischen chronischen Herzinsuffizienz mit einer linksventrikulären Auswurffraktion $\leq 35\%$ und einer Herzfrequenz ≥ 70 bpm zusätzlich zu einer optimalen Standardtherapie in Übereinstimmung mit den geltenden Richtlinien. **D:** Die Anfangsdosis beträgt 5 mg zweimal täglich, einmal morgens und einmal abends während der Mahlzeiten. Nach zwei bis vier Wochen kann die Dosis auf zweimal täglich 7,5 mg erhöht werden. Falls die Ruheherzfrequenz während der Behandlung dauerhaft unter 50 Schläge pro Minute (bpm) sinkt, muss die Dosis reduziert werden. **KI:** bekannte Überempfindlichkeit gegen Ivabradin, Herzfrequenz im Ruhezustand unter 60 Schlägen pro Minute vor der Behandlung, kardiogener Schock, schwere Leberinsuffizienz, schwere Hypotonie, SA Block, AV-Block 3. Grades, Schwangerschaft, Stillzeit; Vorsichtige Anwendung bei schwerer Niereninsuffizienz, AV Block 2. Grades, Herzrhythmusstörungen oder bei kürzlich aufgetretenem Schlaganfall. **IA:** Starke CYP 3A4 Inhibitoren, QT-verlängernde Arzneimittel; Besondere Vorsichtsmassnahmen erfordernde Kombination: Mässige Inhibitoren (Diltiazem, Verapamil) und Induktoren des CYP 3A4. **UW:** Phospene, Bradykardie, Kopfschmerzen. **P:** Tabletten zu 5 mg und zu 7,5 mg: 56 und 112, Kategorie B. Weitere Angaben: siehe Arzneimittel-Kompodium der Schweiz.

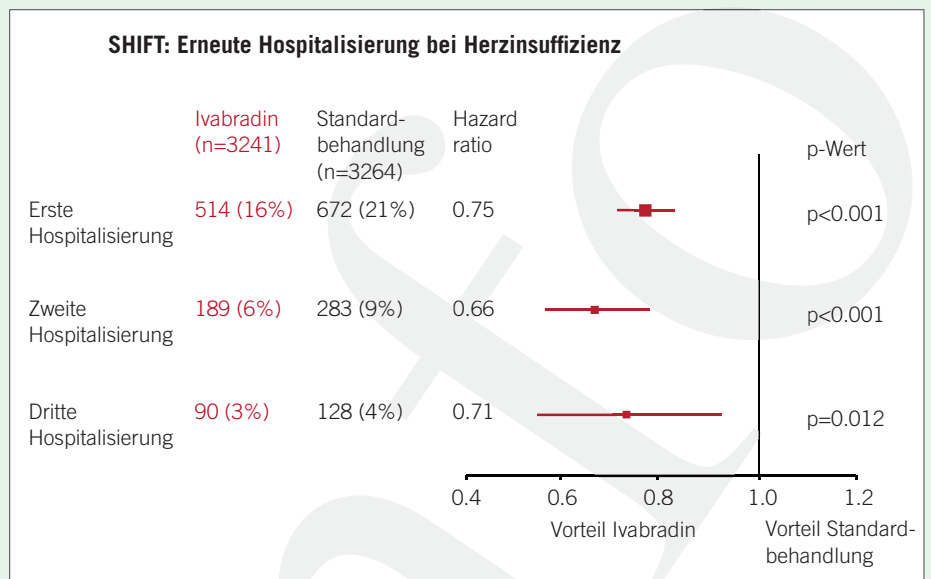


Abb. 2: Die Behandlung mit Ivabradin reduzierte das Risiko für eine erneute Hospitalisierung aufgrund einer Verschlechterung der HI

ten einsetzt.» Ebenfalls nicht neu sei, dass alle HI-Patienten mit einer LVEF $<40\%$ einen Betablocker brauchen. Neu dagegen ist in den Guidelines die Ausweitung der Indikation der Aldosteron-Antagonisten. Diese werden nun auch bei Patienten mit geringeren Symptomen (ab NYHA II und einer LVEF $<35\%$) eingesetzt.

Ebenfalls neu in die ESC-Richtlinien aufgenommen wurde Ivabradin bei HI-Patienten im Sinusrhythmus und einer Frequenz ≥ 70 bpm unter maximal tolerierter Betablocker-Therapie. Dr. Pfister erläuterte im Weiteren: «Ivabradin ist in der Regel gut verträglich und insbesondere blutdruckneutral.» Abschliessend betonte er ebenfalls, dass Ivabradin kein Ersatz für eine Betablocker-Therapie darstellt. «Wird das Therapieziel einer Herzfrequenz von unter ≥ 70 bpm trotz maximal verträglicher Betablockertherapie nicht erreicht, ist der Einsatz von Ivabradin empfohlen.»

Literatur:

1. Maeder MT, Kaye DM. Differential impact of heart rate and blood pressure on outcome in patients with heart failure with reduced versus preserved left ventricular ejection fraction. *Int J Cardiol* 2012;155:249–56.

2. McAlister FA et al. Meta-analysis: beta-blocker dose, heart rate reduction, and death in patients with heart failure. *Ann Intern Med* 2009;150:784–94.
3. DiFrancesco D, Camm JA. Heart rate lowering by specific and selective I(f) current inhibition with ivabradine: a new therapeutic perspective in cardiovascular disease. *Drugs* 2004;64:1757–65.
4. Swedberg K et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010;376:875–85.
5. Heidenreich PA et al. Divergent trends in survival and readmission following a hospitalization for heart failure in the Veterans Affairs health care system 2002 to 2006. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:362–8.
6. Borer JS et al. Effect of ivabradine on recurrent hospitalization for worsening heart failure in patients with chronic systolic heart failure: the SHIFT Study. *Eur Heart J* 2012;33:2813–2820.
7. Tardif JC et al. Effects of selective heart rate reduction with ivabradine on left ventricular remodelling and function: results from the SHIFT echocardiography substudy. *Eur Heart J* 2011;32:2507–15.
8. Böhm M et al. Heart rate as a risk factor in chronic heart failure (SHIFT): the association between heart rate and outcomes in a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2010;376:886–94.
9. Swedberg K et al. Effects on outcomes of heart rate reduction by ivabradine in patients with congestive heart failure: is there an influence of beta-blocker dose? Findings from the SHIFT (Systolic Heart failure treatment with the I(f) inhibitor ivabradine Trial) study. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1938–45.
10. McMurray JJV et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *Eur Heart J* 2012;33,1787–1847.

IMPRESSUM

Berichterstattung: Dr. Therese Schwender

Redaktion: Thomas Becker

Quelle: Symposium «Wie kann man die Herzinsuffizienzbehandlung optimieren?» Update-Refresher Innere Medizin, Forum für medizinische Fortbildung. 27. November 2012, Zürich

Unterstützt von Servier (Suisse) SA, Satigny

© Aertzerverlag medinfo AG, Erlenbach