

Früher Einsatz der Kombination Betablocker und Ivabradin bei der Herzinsuffizienz-Behandlung führt zur Reduktion der Sterblichkeit, Verbesserung der Symptomatik und Steigerung der Leistungsfähigkeit

C. Wittich

Mit Kommentar von Prof. Dr. C. Tschöpe

Klinik für Kardiologie und Pulmologie, Charite (CBF) Berlin

Zusammenfassung

Hintergrund: Zahlreiche Mortalitäts- und Morbiditätsstudien haben gezeigt, dass die Höhe der Herzfrequenz mit der Herzinsuffizienz-Prognose direkt korreliert. Deshalb werden bisher bei der Therapie der Herzinsuffizienz vor allem Betablocker eingesetzt.

Dennoch ist die Herzfrequenzkontrolle durch Betablocker oft nicht ausreichend, weil diese Substanzen wegen zusätzlicher kardialer Effekte oder anderer Nebenwirkungen häufig nicht bis zur Zieldosis auftitriert werden können. Mit Ivabradin steht eine effektive Substanz für die Therapie der Herzinsuffizienz zur Verfügung, welche ausschließlich die Herzfrequenz senkt, ohne weitere kardiale Parameter zu beeinflussen. Die logische Konsequenz ist der Einsatz der Kombination Betablocker und Ivabradin als optimale und effektive Therapieoption bei chronischer Herzinsuffizienz.

Prognostische Wirksamkeit: In der SHIf-Studie (n = 6.505) reduzierte die Kombinationstherapie aus Betablocker und Ivabradin bei Herzinsuffizienz-Patienten den primären Endpunkt (kardiovaskuläre Mortalität plus stationäre Einweisung wegen Herzinsuffizienz) signifikant um 18 %. Besonders ausgeprägt war der Behandlungseffekt bei Patienten mit einer Ausgangs-Herzfrequenz ≥ 75 Schlägen/Minute: Die Kombination senkte in dieser Population die kardiovaskuläre Sterblichkeit und die Gesamt-Mortalität signifikant um jeweils 17 %, die Herzinsuffizienz-Mortalität um 39 %. Der prognostische Vorteil korrelierte dabei direkt mit der nach 28 Tagen erreichten Reduktion der Herzfrequenz.

Symptomatische Wirksamkeit: Die früh im Therapieverlauf bei Herzinsuffizienz eingesetzte Kombination aus Betablocker und Ivabradin senkte bei Patienten mit einer Ausgangs-Herzfrequenz von ≥ 75 Schlägen/Minute die stationären Einweisungen wegen Herzinsuffizienz um 30 %, reduzierte die Symptomatik und erhöhte die Lebensqualität. Im Vergleich zu einer Betablocker-Monotherapie verlängerte die Kombination Betablocker und Ivabradin die 6-Minuten-Gehstrecke signifikant und erhöht somit die Leistungsfähigkeit herzinsuffizienter Patienten.

Ventrikuläres Remodelling: Die Kombination Betablocker und Ivabradin kehrt das kardiale Remodelling um: Das endsystolische linksventrikuläre Volumen nimmt ab und die Ejektionsfraktion steigt.

Schlussfolgerungen: Der frühe Einsatz der Kombination Betablocker und Ivabradin in der Therapie der Herzinsuffizienz verbessert aufgrund der effektiven Reduktion der Herzfrequenz die Prognose von Herzinsuffizienz-Patienten und reduziert deutlich die Symptomatik: Stationäre Einweisungen wegen Herzinsuffizienz sowie kardiovaskuläre Sterblichkeit und Gesamt-Mortalität nehmen signifikant ab, Leistungsfähigkeit und Lebensqualität steigen.

EINLEITUNG

Die Herzinsuffizienz ist in Deutschland die dritthäufigste Todesursache und der häufigste Grund für Krankenhauseinweisungen.¹ Eine hohe Herzfrequenz ist zwar bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz ein anerkannter Risikofaktor für erhöhte kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität, doch erfolgt häufig

keine leitliniengerechte Kontrolle dieses im Praxisalltag einfach zu erfassenden Parameters.^{2,3} Ein Großteil der Patienten haben trotz Betablockertherapie erhöhte Herzfrequenzen, bei bis zu 40 % beträgt die Ruhe-Frequenz sogar ≥ 75 Schlägen/Minute.⁴ Die Frequenzerhöhung ist unabhängig von der Betablocker-Dosis und bei Frauen etwas stärker ausgeprägt als bei Männern.

Wie gefährlich hohe Herzfrequenzen für stationär behandelte herzinsuffiziente Patienten sind, zeigt eine französische Untersuchung: Es besteht ein direkter Zusammenhang zwischen der Herzfrequenz bei Krankenhausentlassung und der Ein-Jahresmortalität.⁵ Von 1.520 aus der stationären Therapie entlassenen Patienten verstarb beinahe ein Drittel während des Folgejahres. Mehr als die Hälfte verstarb aufgrund von Herzinsuffizienz (56 %), bei etwa einem Viertel lag ein plötzlicher Tod oder sonstige kardiovaskuläre Mortalität vor und bei den restlichen Patienten wurden nicht kardiale Ursachen angegeben. Patienten der höchsten Herzfrequenz-Quartile (> 80 Schläge/Minute) hatten dabei im Vergleich zu Patienten in der niedrigsten Quartile (< 64 Schläge/Minute) ein um 41 % höheres Ein-Jahresmortalitätsrisiko ($p = 0,01$).

Patienten mit linksventrikulärer Dysfunktion spüren die negativen Folgen einer erhöhten Herzfrequenz in besonderer Weise. Die Steigerung der Herzfrequenz verschlechtert die Ökonomie der ohnehin schon eingeschränkten Herzarbeit: Koronare Durchblutung während der Diastole und Sauerstoffzufuhr nehmen ab, während gleichzeitig der Sauerstoffverbrauch des Myokards steigt.

Die am weitesten verbreitete konventionelle Option zur Reduktion der Herzfrequenz sind Betablocker. Neben ihren antiarrhythmischen Eigenschaften reduzieren Betablocker jedoch nicht nur die Herzfrequenz, sondern beeinträchtigen häufig andere kardiale Funktionen wie z.B. die Kontraktilität und haben darüber hinaus extrakardiale Nebenwirkungen. Aus diesen Gründen kann diese Substanzklasse bei vielen Patienten nicht so hoch dosiert werden, wie es für eine optimale Kontrolle der Herzfrequenz erforderlich wäre.

Mit Ivabradin steht seit Februar 2012 eine rein herzfrequenz-reduzierende Substanz für die Behandlung der Herzinsuffizienz zur Verfügung. Ivabradin hemmt spezifisch den I_f -Strom in den

Schrittmacherzellen des Sinusknotens.⁶ Dadurch inhibiert die Substanz die diastolische Depolarisation dieser Zellen und reduziert bei Patienten im Sinusrhythmus selektiv die Herzfrequenz in Ruhe und bei Belastung. Andere kardiale Funktionen wie z.B. die myokardiale Kontraktilität oder die atrioventrikuläre Überleitungszeit beeinflusst Ivabradin nicht. Damit stellt Ivabradin eine effektive Therapie bei Herzinsuffizienz dar, die gleichzeitig sehr sicher ist, da die Frequenzreduktion in Abhängigkeit der Ausgangsfrequenz reduziert wird.

Ivabradin ist bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse II bis IV im Sinusrhythmus mit einer Herzfrequenz ≥ 75 Schläge pro Minute, in Kombination mit anderer Standardtherapie einschließlich Betablockern oder wenn Betablocker kontraindiziert sind oder eine Unverträglichkeit vorliegt, indiziert.⁶ Diese Übersichtsarbeit fasst die vorliegende klinische Evidenz zum frühen Einsatz der Kombination Betablocker und Ivabradin bei chronischer Herzinsuffizienz zusammen.

1. Die SHI_fT-Studie

Den klinischen Nutzen des Einsatzes der Kombination Betablocker und Ivabradin bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz untersuchte die multizentrische, placebokontrollierte SHI_fT-Studie.⁷ SHI_fT randomisierte 6.505 Patienten mit symptomatischer chronischer Herzfrequenz, einer linksventrikulären Ejektionsfraktion ≤ 35 %, Sinusrhythmus, einer Herzfrequenz von ≥ 70 Schlägen/Minute und stationärer Herzinsuffizienz-Behandlung während der letzten 12 Monate zu Ivabradin 5 mg zweimal täglich oder Placebo. Entsprechend der Herzfrequenz konnte die Ivabradin-Dosis auf 7,5 mg zweimal täglich erhöht oder auf 2,5 mg zweimal täglich reduziert werden. Alle Patienten erhielten zusätz-

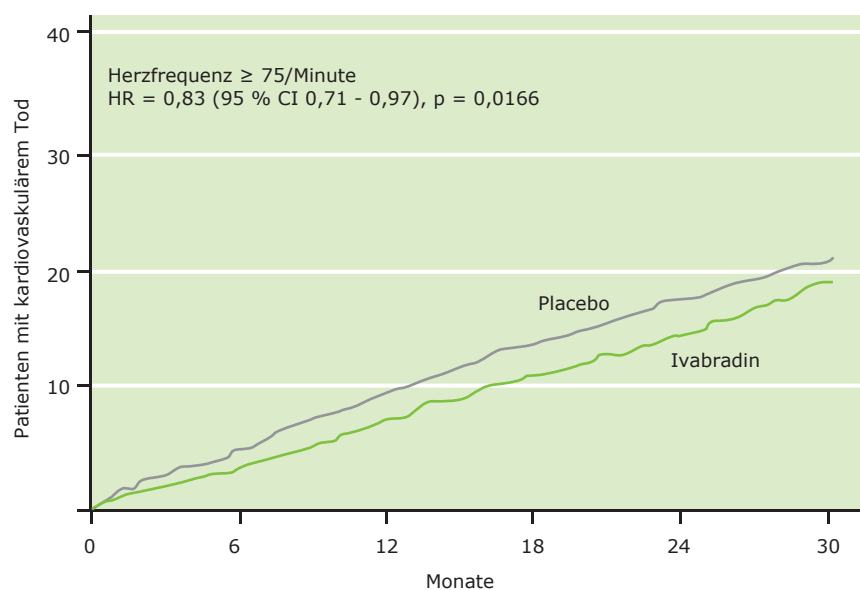


Abbildung 1: Signifikante Senkung der kardiovaskulären Mortalität bei Patienten mit einer Ausgangs-Herzfrequenz ≥ 75 Schlägen/Minute mit der Kombination Betablocker und Ivabradin gegenüber der Vergleichsgruppe (Placebo und medikamentöse Vortherapie inklusive Betablocker).⁹ Der prognostische Benefit setzte früh ein und bestand während der gesamten Studienbehandlung fort.

Tabelle 1: Demographische und klinische Ausgangscharakteristika der Patienten der SHI_fT-Studie mit einer Ausgangs-Herzfrequenz ≥ 75 Schlägen/Minute (n = 4.150)⁹

	Ivabradin (n = 2.052)	Placebo (n = 2.098)
Alter (Jahre)	59,7 \pm 11,2	59,5 \pm 11,7
Männer	1.570 (77 %)	1.617 (77 %)
Raucher	381 (19 %)	402 (19 %)
BMI (kg/m ²)	28,1 \pm 5,3	27,9 \pm 5,1
Herzfrequenz (Schläge/Minute)	84,3 \pm 9,1	84,6 \pm 9,4
Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (%)	28,7 \pm 5,2	28,5 \pm 5,3
NYHA Klasse II	977 (48 %)	975 (46 %)
NYHA Klasse III	1.035 (50 %)	1.076 (51 %)
NYHA Klasse IV	40 (2 %)	47 (2 %)
Herzinfarkt-Anamnese	1.124 (55 %)	1.138 (54 %)
Diabetes	638 (31 %)	665 (32 %)
Betablocker	1.794 (87 %)	1.845 (88 %)
Mindestens halbe Zieldosis	974 (55 %)	1.012 (56 %)
Zieldosis	467 (26 %)	471 (26 %)
ACE-Hemmer/ARB	1.852 (90 %)	1.896 (90 %)

lich eine leitliniengerechte Hintergrundbehandlung der Herzinsuffizienz einschließlich Betablockern. Primärer kombinierter Endpunkt war die kardiovaskuläre Mortalität oder stationäre Einweisung wegen Herzinsuffizienz. Die mediane Beobachtungszeit betrug 22,9 Monate.

1.1. Verringerte Sterblichkeit durch die Kombination Betablocker und Ivabradin:

Den primären Endpunkt der SHI_fT-Studie erreichten 793 (24 %) Patienten der Kombinationsgruppe (Vortherapie inklusive Betablocker und Ivabradin) und 937 (29 %) Patienten der Vergleichsgruppe (Vortherapie inklusive Betablocker und Placebo; Hazard Ratio 0,82, p < 0,0001).⁷ Das bedeutet eine signifikante 18%ige Reduktion des Risikos für kardiovaskulären Tod oder stationäre Einweisung wegen Herzinsuffizienz in der SHI_fT-Gesamtpopulation durch die Kombinationstherapie aus Betablocker und Ivabradin. Um einen primären Endpunkt zu verhindern (Number needed to treat, NNT), müssen somit lediglich 26 Patienten mit der Kombination Betablocker und Ivabradin behandelt werden.

Die Kombination Betablocker und Ivabradin senkte die Zahl der stationären Einweisungen wegen Herzinsuffizienz um mehr als ein Viertel (16 % vs. 21 % mit Placebo; p < 0,0001; NNT 27), reduzierte die Todesfälle wegen Herzinsuffizienz ebenfalls um 26 % (3 % vs. 5 % mit Placebo; p = 0,014), und es verbesserten signifikant mehr Kombinations- als Vergleichspatienten ihre NYHA-Klasse (887 vs. 776; p = 0,001).

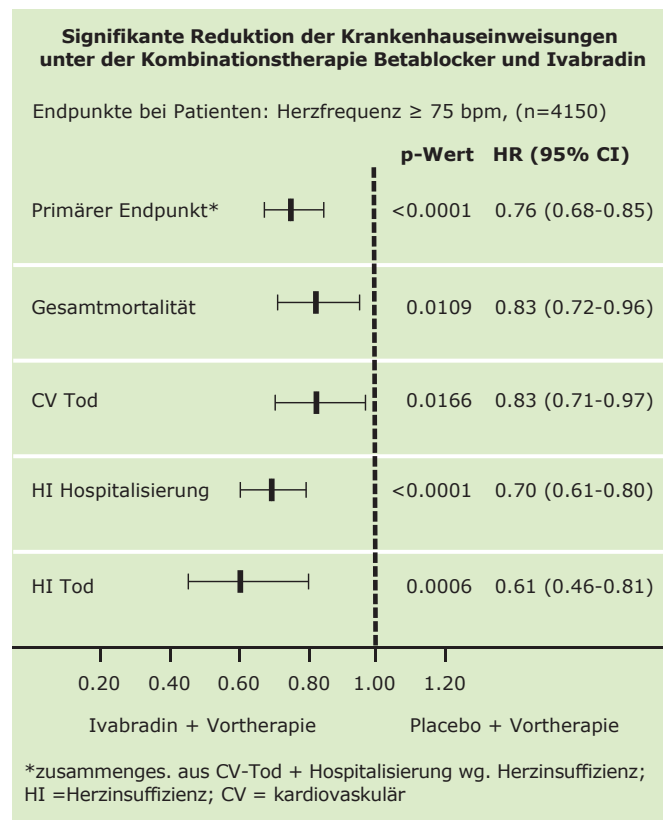


Abbildung 2: Reduktion der Sterblichkeit von Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und Ausgangs-Herzfrequenz ≥ 75 Schlägen/Minute mit der Kombination Betablocker und Ivabradin versus Vergleichsgruppe in der SHI_fT-Studie⁹

Signifikante Reduktion der kardiovaskulären und Gesamt-Mortalität

Eine von der Europäischen Zulassungsbehörde EMA geforderte Analyse der SHI_fT-Studie für die Zulassung von Procoralan® in der Indikation Herzinsuffizienz (NYHA II-IV, Herzfrequenz ≥ 75 Schlägen/Minute) untersuchte Ivabradin bei Patienten mit einer Ausgangs-Herzfrequenz ≥ 75 Schlägen/Minute (n = 4.150)⁹. Patienten mit hoher Herzfrequenz waren jünger als die SHI_fT-Gesamtpopulation, rauchten häufiger und wiesen eine niedrigere linksventrikuläre Ejektionsfraktion auf. Die Ausgangscharakteristika dieser Subgruppe fasst Tabelle 1 zusammen.

Bei diesen Patienten reduzierte die Kombination Betablocker und Ivabradin den primären kombinierten Endpunkt signifikant um 24 % gegenüber der Vergleichsgruppe (p < 0,0001). Kombinationspatienten dieser Subgruppe hatten eine um 17 % niedrigere kardiovaskuläre Mortalität (p = 0,0166; Abbildung 1) und eine ebenfalls um 17 % niedrigere Gesamt-Mortalität (p = 0,0109). Besonders effektiv senkte die Kombination Betablocker und Ivabradin die Herzinsuffizienz-Mortalität: Gegenüber der Vergleichsgruppe betrug die Reduktion 39 % (78 vs. 126 Patienten; p < 0,0001 Abbildung 2).

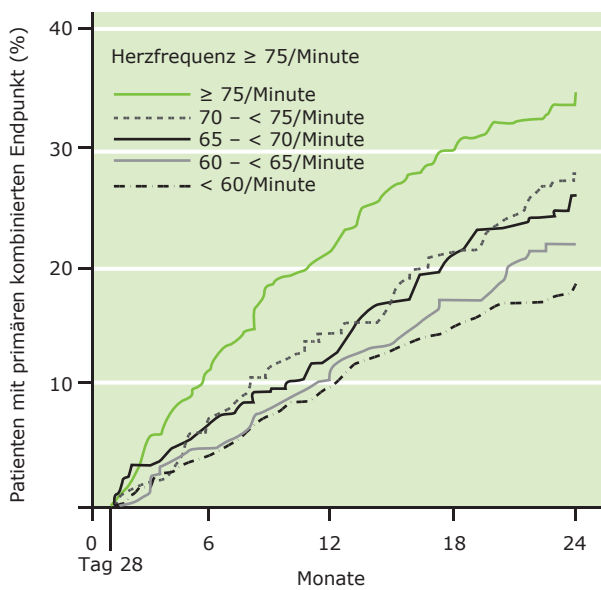


Abbildung 3: Häufigkeit des primären kombinierten Endpunkts (kardiovaskuläre Mortalität oder stationäre Einweisung wegen Herzinsuffizienz) bei Patienten mit einer Ausgangs-Herzfrequenz ≥ 75 Schlägen/Minute stratifiziert nach der mit der Kombination Betablocker und Ivabradin erreichten Herzfrequenz nach 28 Tagen Behandlung⁹

Erreichte Herzfrequenz am Tag 28 bestimmt die Prognose

Zwischen der nach 28 Tagen mit der Kombination Betablocker und Ivabradin erreichten Herzfrequenz und dem kardiovaskulären Outcome gab es eine deutliche Korrelation. Bei Patienten mit einer Ausgangs-Herzfrequenz ≥ 75 Schlägen/Minute sank die Ereignisrate progressiv mit abnehmender 28-Tage-Herzfrequenz (Abbildung 3). Am stärksten profitierten die Patienten, deren Herzfrequenz unter Kombination Betablocker und Ivabradin auf unter 60 Schlägen/Minute sank. In dieser Gruppe halbierte sich das Risiko für den primären Endpunkt im Vergleich zu den Patienten, deren Herzfrequenz auch nach 28 Tagen noch bei ≥ 75 Schlägen/Minute lag (-52 %; $p < 0,0001$), sank die kardiovaskuläre Mortalität um 39 % ($p = 0,002$) und reduzierten sich die Todesfälle wegen Herzinsuffizienz um mehr als 60 % ($p = 0,0056$).

Bei 76 % der Patienten mit einer Ausgangsfrequenz ≥ 75 Schlägen/Minute senkte die Kombination Betablocker und Ivabradin die Herzfrequenz um 10 oder mehr Schläge/Minute. Das Ausmaß der Reduktion nach 28 Tagen korrelierte ebenfalls mit dem primären kombinierten Endpunkt, der kardiovaskulären Mortalität und den Todesfällen wegen Herzinsuffizienz.

Prognose in Abhängigkeit der Ausgangsherzfrequenz

Die besondere Rolle der Ausgangs-Herzfrequenz für das kardiovaskuläre Outcome demonstrierte die stratifizierte Analyse der Patienten der Placebo-Vergleichs-Gruppe der SHI_fT-Studie.⁷ Patienten mit der höchsten Ausgangs-Herzfrequenz (≥ 87 Schläge/Minute, oberes Fünftel) hatten ein mehr als doppelt so hohes Risiko für den primären Endpunkt wie Patienten des unteren Fünftels (Herzfrequenz zwischen 70 und < 72 Schläge/Minute). Mit

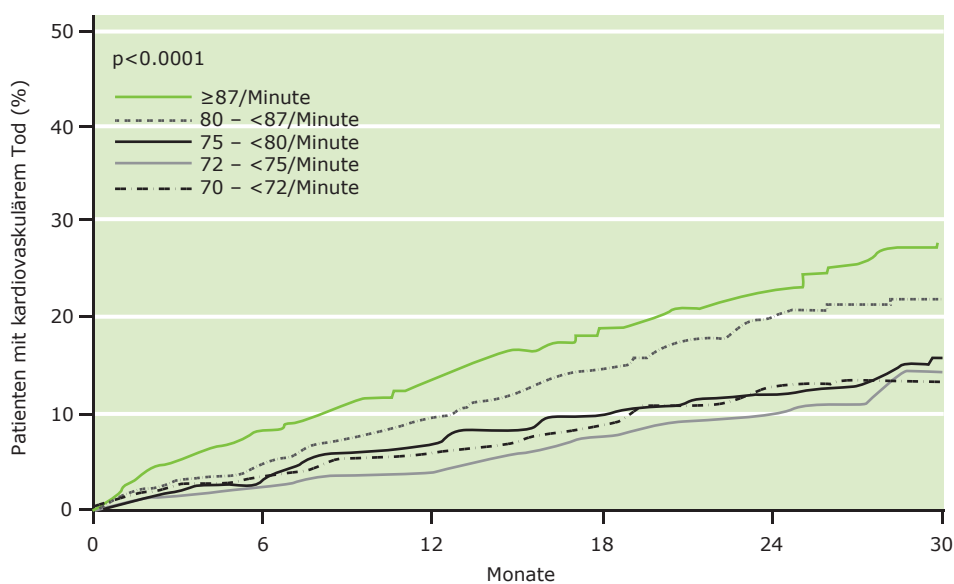


Abbildung 4: Ausgangs-Herzfrequenz und kardiovaskuläre Mortalität in der Placebo-Vergleichs-Gruppe der SHI_fT-Studie. Pro Schlag Herzfrequenzzunahme stieg das kardiovaskuläre Mortalitäts-Risiko signifikant um 3 %.⁷

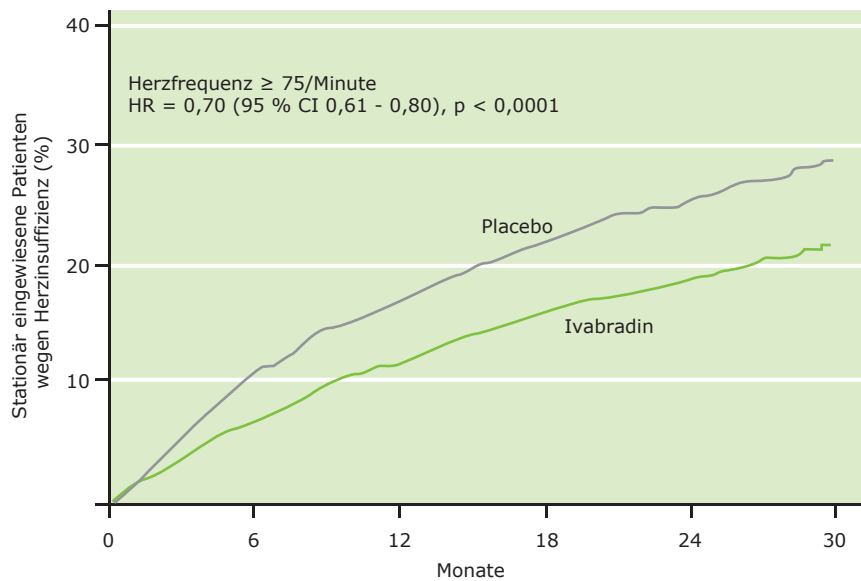


Abbildung 5: Stationäre Einweisungen wegen Herzinsuffizienz bei Patienten mit einer Herzfrequenz ≥ 75 Schlägen/Minute⁹

jedem Schlag mehr pro Minute stieg das Risiko für ein primäres Endpunkt-Ereignis um 3 % ($p < 0,0001$). Auch für die Einzelkomponenten des primären Endpunkts, stationäre Einweisung wegen Herzinsuffizienz und kardiovaskulärer Tod, stieg das Risiko pro Schlag Herzfrequenzzunahme jeweils signifikant um 3 % (Abbildung 4).

Der Behandlungseffekt mit der Kombination Betablocker und Ivabradin auf den primären Endpunkt korrelierte mit der Ausgangs-Herzfrequenz und war bei den Patienten mit den höchsten Herzfrequenzen zu Beginn der Therapie am größten ($p = 0,02$).

Darüber hinaus korrelierte das Ausmaß der Herzfrequenz-Reduktion mit der Kombination Betablocker und Ivabradin mit der Ausgangs-Herzfrequenz und war bei den Patienten mit der höchsten Ausgangsherzfrequenz (≥ 87 Schläge/Minute) am größten.

1.2. Effektive Reduktion der Symptomatik mit der Kombination Betablocker und Ivabradin¹⁰

Die Kombinationstherapie Betablocker und Ivabradin verbessert nicht nur die Sterblichkeit von Herzinsuffizienzpatienten, sondern senkt auch die Symptombelastung, steigert die Lebensqualität und erhöht die Leistungsfähigkeit. Im Verlauf der SHIF-T-Studie wurden 1.186 der 6.505 Patienten einmal wegen Herzinsuffizienz stationär eingewiesen, 472 zweimal und 218 dreimal und häufiger. Patienten mit stationärer Einweisung wegen Herzinsuffizienz wiesen bei Studienbeginn mehr Risikofaktoren auf als Patienten ohne stationäre Einweisung (z.B. höheres Alter, Diabetes, Niereninsuffizienz, Schlaganfall-Anamnese) und wurden häufiger in die NYHA-Klasse III oder IV (62-66 %) klassifiziert als Patienten ohne stationäre Einweisung (49 %). Außerdem wiesen sie eine höhere durchschnittliche Ausgangs-Herzfrequenz auf (83 Schläge/Minute vs. 79 Schläge/Minute).

25% weniger stationäre Herzinsuffizienz-Behandlungen

Die Kombination Betablocker und Ivabradin senkte die Zahl stationärer Einweisungen wegen Herzinsuffizienz im Vergleich zu Placebo in der Gesamtpopulation um 25 % (902 vs. 1211 Einweisungen; IRR = 0,75; $p = 0,0002$).¹⁰ In der Gruppe der Hoch-Risikopatienten mit einer Herzfrequenz ≥ 75 Schlägen/Minute ($n = 4.150$) verminderte die Kombination die Rate stationärer Einweisungen wegen Herzinsuffizienz sogar um 30 % ($p < 0,0001$; Abbildung 5).⁹

Stationäre Einweisungen jeder Ursache (2.661 vs. 3.110; IRR: 0,85; $p = 0,001$) und stationäre Einweisungen wegen kardiovaskulärer Erkrankungen (1.909 vs. 2.272; IRR: 0,84; $p = 0,002$) waren mit der Kombination Betablocker und Ivabradin ebenfalls signifikant seltener.¹⁰ Darüber hinaus senkte die Kombination auch das Risiko für eine zweite und dritte stationäre Einweisung wegen Herzinsuffizienz signifikant (Abbildung 6).

Die Zahl stationärer Einweisungen wegen anderer Ursachen als Herzinsuffizienz war nicht erhöht (1.759 mit Ivabradin vs. 1.899 mit Placebo, $p = 0,12$).

Bessere Lebensqualität durch effektivere Symptomreduktion¹¹

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde bei nahezu 2.000 Patienten aus 24 Ländern in der SHIF-T-Substudie mit dem KCCQ (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire) nach 4, 12 und 24 Monaten randomisierter Behandlung erfasst. Dabei wurden zwei, jeweils von 0-100 Punkten reichende Summen-Scores ermittelt: Der Gesamt-Summenscore (OSS), der körperliche Einschränkungen, Symptome, Lebensqualität und soziale Einschränkungen erfasst und der klinische Summenscore (CSS), in den körperliche Einschränkungen und klinische Symptome eingehen. Ziel der Auswertung war die Erfassung des Zusammenhangs zwischen der Re-

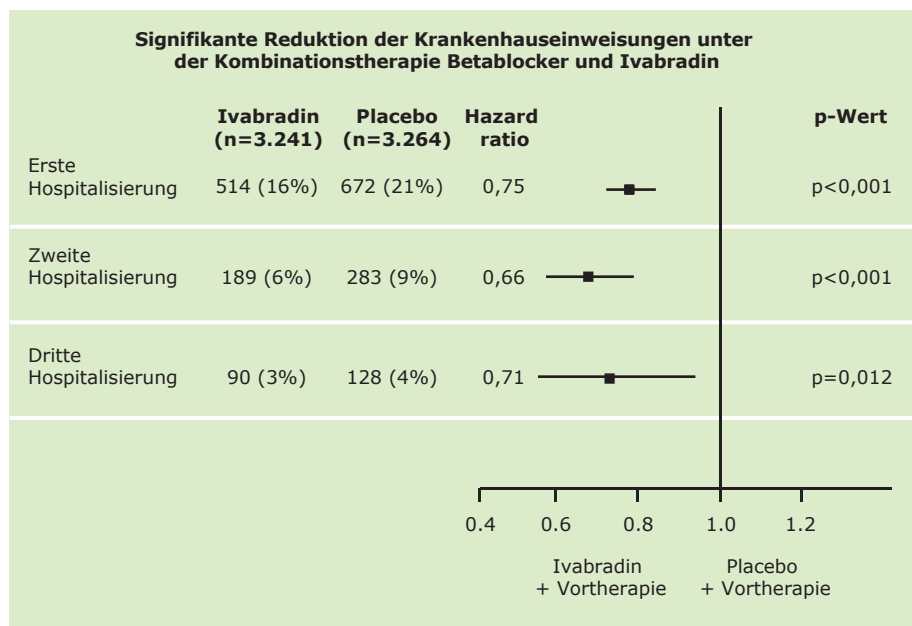


Abbildung 6: Reduktion der stationären Einweisungen wegen Herzinsuffizienz mit der Kombination Betablocker und Ivabradin gegenüber der Vergleichsgruppe (Placebo und medikamentöse Vortherapie inklusive Betablocker)¹⁰

duktion der Herzfrequenz und Verbesserung der Lebensqualität. Der mittlere OSS bei Studienbeginn betrug 64,8, der mittlere CSS 68,4. Wie erwartet, hatten Patienten mit höherem OSS und besserer Lebensqualität zu Studienbeginn eine niedrigere NYHA-Klasse und Herzfrequenz. Außerdem wiesen sie seltener Herzinfarkte, Hypertonie, Diabetes und/oder Schlaganfälle in der Anamnese auf. Im Vergleich dazu nahmen die Mortalität und die Zahl stationärer Einweisungen mit sinkendem Ausgangs-Scores signifikant zu.

Lebensqualität und Herzfrequenzreduktion korrelieren

Die Kombination Betablocker und Ivabradin reduzierte die mittlere Herzfrequenz der Patienten um 14,8 Schläge/Minute gegenüber 4,9 Schlägen/Minute in der Vergleichsgruppe ($p < 0,0001$). Die placebokorrigierte Verbesserung des CSS betrug 1,8 Punkte

($p = 0,018$) und des OSS 2,4 Punkte ($p < 0,001$). Diese Veränderungen wurden bereits nach vier Monaten in einer vergleichbaren Größenordnung beobachtet (CSS: 1,6; OSS: 2,1) und bestanden während der weiteren Behandlung fort (Tab.2).

2. Klinischer Nutzen der Kombination Betablocker und Ivabradin im Praxisalltag

2.1. Weniger Symptome und bessere Lebensqualität – INTENSIFY-Studie

Die INTENSIFY-Studie dokumentierte unter den Bedingungen der täglichen Routine die Wirksamkeit und Verträglichkeit der Kombinationstherapie Betablocker und Ivabradin. Diese nicht-interventionelle Studie bestätigte die in den klinischen Studien beobachtete Effektivität der Kombination bei Patienten mit

Tabelle 2: Änderung der Herzfrequenz und des Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) Gesamtscore (OSS) und klinischen Summenscore (CSS) von Baseline zu Monat 12

	Ivabradin (n = 968)	Placebo (n = 976)	Gruppendifferenz nach 12 Monaten	
			Estimate (95% CI)	P-value
Herzfrequenz (bpm), mean (SD) Baseline Gruppendifferenz nach 12 Monaten	n = 881 79.4 (9.0) -14.8 (12.0)	n = 876 79.8 (9.0) -4.9 (12.0)	-10.1 (-11.10 to -9.00)	<0.0001
KCCQ CSS, mean (SD) Baseline Gruppendifferenz nach 12 Monaten	n = 842 69.1 (20.0) 5.0 (175)	n = 839 69.0 (20.5) 3.3 (16.5)	1.8 (0.30-3.24)	0.018
KCCQ OSS, mean (SD) Baseline Gruppendifferenz nach 12 Monaten	n = 842 65.2 (20.0) 6.7 (173)	n = 839 65.3 (19.8) 4.3 (16.7)	2.4 (0.91-3.85)	<0.001

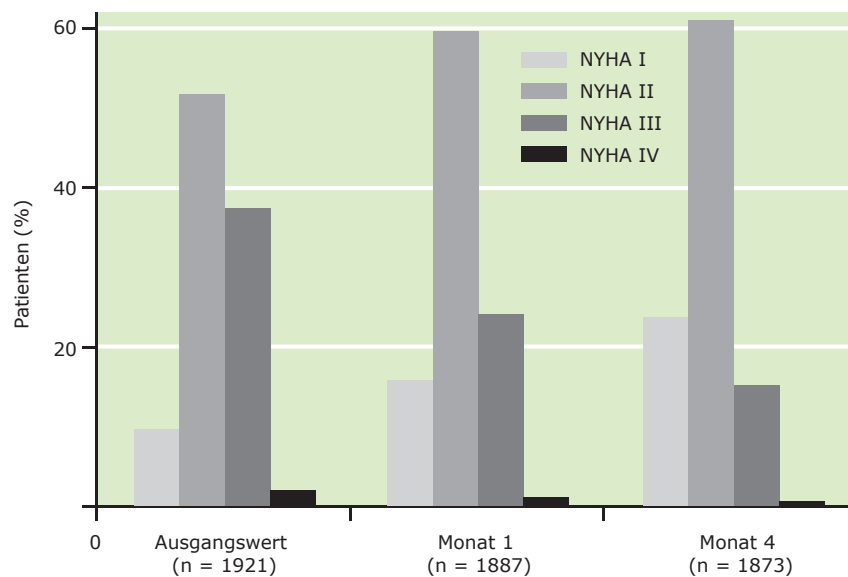


Abbildung 7: NYHA-Klassifikation von Herzinsuffizienz-Patienten vor Beginn der Kombinationsbehandlung sowie nach einem und nach vier Monaten¹²

Herzinsuffizienz und leitliniengemäßer Basistherapie: die Reduktion der Herzfrequenz, die Verminderung der Symptombelastung und die Steigerung der Lebensqualität.

79 % der 1.956¹² Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz (62 % aufgrund ischämischer Ursache, durchschnittliches Alter: 67 Jahre) erhielten vier Monate lang die Kombination Betablocker (darunter 33 % Metoprolol und 28 % Bisoprolol) und Ivabradin (mittlere Dosis 12,44 mg/Tag). Weitere Begleitmedikamente waren u.a. ACE/ARB-Hemmer (83 %), Diuretika (61 %) und ASS (58 %).

Zu Beginn betrug die mittlere Herzfrequenz 85,2 Schläge/Minute. 27 % der Patienten hatten eine linksventrikuläre Ejektionsfraktion ≤ 35 % und 88 % wurden in NYHA Klasse II oder III eingestuft. Während der 4-monatigen Kombinationsbehandlung Betablocker und Ivabradin sank die Herzfrequenz um durchschnittlich 18,1 Schläge/Minute auf 67,1 Schläge/Minute.

Gleichzeitig besserten sich die Patienten symptomatisch (niedrigere NYHA-Klassifikation; Abbildung 7). Darüber hinaus sank der Anteil der Patienten mit einem BNP > 400 pg/ml von 54 % auf 27 %, der Anteil der Patienten mit Dekompensations-Anzeichen nahm von 23 % auf 5 % ab. Alle Effekte waren bereits nach einem Monat sichtbar.

Der mittlere EQ-5D-Index besserte sich von 0,64 auf 0,79, der EQ-5D VAS-Score von 0,55 auf 0,70. Wirksamkeit und Verträglichkeit der Kombination Betablocker und Ivabradin wurden von den Prüfarzten bei 55 %/42 % bzw. 68 %/31 % der Patienten mit sehr gut/gut beurteilt.

2.2. Mehr Leistungsfähigkeit mit der Kombination Carvedilol und Ivabradin - CARVIVA-Studie, BAGRIY-Studie

In der CARVIVA-Studie¹³ verbesserte die Kombination Carvedilol und Ivabradin die Leistungsfähigkeit von Herzinsuffizienzpa-

tienten stärker als Carvedilol allein. Nach einer Run-in-Phase wurden 121 Patienten zu 12 Wochen Carvedilol (bis zu 25 mg zweimal täglich), Ivabradin (bis zu 7,5 mg zweimal täglich) oder Carvedilol/Ivabradin (bis zu 12,5/5 mg zweimal täglich) randomisiert. Primäre Endpunkte waren die zurückgelegte Strecke im 6-Minuten-Gehtest und der maximale Sauerstoffverbrauch während des kardiopulmonalen Belastungstests, sekundäre Endpunkte Lebensqualität und Veränderungen der NYHA-Klasse.

Die 6-Minuten-Gehstrecke verlängerte sich bis Studienende insbesondere in der Kombination Carvedilol und Ivabradin von 358 m auf 453 m signifikant, während die Veränderung mit der Carvedilol-Monotherapie nicht signifikant war. Der myokardiale Sauerstoffverbrauch nahm ebenfalls nur in der Ivabradin- und Kombinationsgruppe signifikant zu (Abbildung 8).

Die Lebensqualität (erfasst mit dem MACNew QLMI Fragebogen) besserte sich mit der Kombination Carvedilol und Ivabradin von 4,7 auf 6,1 ($p < 0,02$), während sie sich mit der Carvedilol Monotherapie nicht veränderte (von 4,6 auf 4,1; p nicht signifikant).

Bagriy et al. untersuchten ebenfalls die Auswirkungen der Kombinationstherapie Carvedilol und Ivabradin auf die Leistungsfähigkeit im Vergleich zur Carvedilol Monotherapie.¹⁴ 41 Patienten im Sinusrhythmus und mit Herzinfarkt-Anamnese, chronischer Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse II-III) und einer Herzfrequenz ≥ 70 Schlägen/Minute erhielten zusätzlich zur Vortherapie Carvedilol ($n = 21$; Beginn mit 3,125 mg zweimal täglich, Verdoppelung der Dosis alle zwei Wochen bis zur maximal tolerierten Dosis oder bis zu 25 mg zweimal täglich) oder Carvedilol und Ivabradin ($n = 20$). Bei den Kombinationspatienten wurde die Ivabradin-Behandlung 1-2 Tage nach Beginn der Carvedilol-Therapie mit 5 mg zweimal täglich begonnen und nach einem Monat im Falle einer Herzfrequenz ≥ 70 Schlägen/Minute auf 7,5 mg zweimal täglich erhöht.

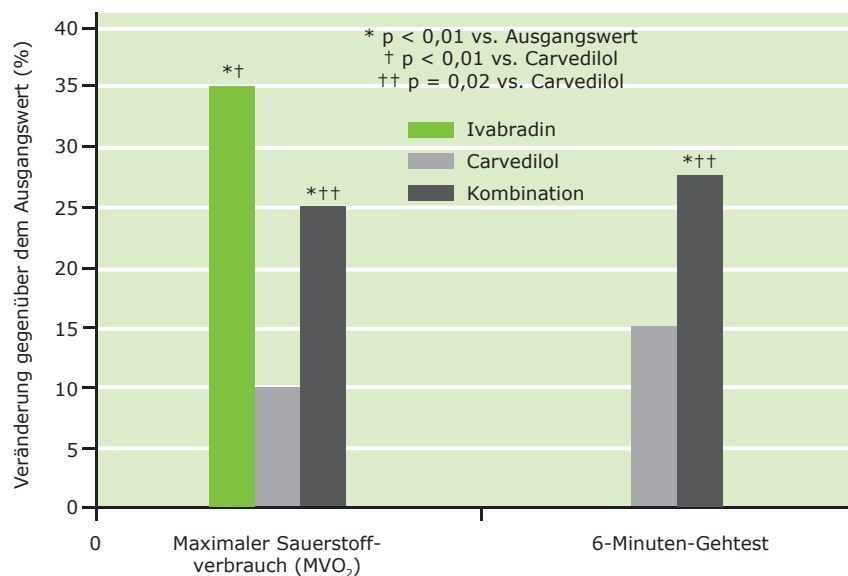


Abbildung 8: Veränderungen von maximalem Sauerstoffverbrauch und 6-Minuten-Gehstrecke mit Ivabradin, Carvedilol und der Kombination Carvedilol und Ivabradin¹³

Die 6-Minuten-Gehstrecke nahm mit der Kombination Carvedilol und Ivabradin signifikant stärker zu als mit Carvedilol allein (um 68,3 m vs. 32,4 m; $p < 0,05$) und auch die Herzfrequenz wurde besser in der Kombinationstherapie (um 12,9 Schläge/Minute vs. 7,2 Schläge/Minute; $p < 0,05$) reduziert. Ein zusätzlicher Nutzen war die Verringerung der für die Carvedilol-Auftitration benötigten Zeit in der kombinierten Gabe mit Ivabradin.

3. Umkehr des kardialen Remodellings mit der Kombination Betablocker und Ivabradin

Das kardiale Remodelling spielt eine zentrale Rolle bei der Pathophysiologie der chronischen Herzinsuffizienz. Vergrößerungen des linken Ventrikels steigern das Risiko für kardiale Ereignisse, und reduzierte linksventrikuläre Ejektionsfraktionen sind mit ungünstiger kardiovaskulärer Prognose und höherer Mortalität assoziiert.¹⁵ Wie die echokardiographische SHIT-Substudie zeigte, kehrt eine 8-monatige Kombinationsbehandlung aus Betablocker und Ivabradin das kardiale Remodelling um: Das end-systolische linksventrikuläre Volumen sinkt signifikant und die linksventrikuläre Ejektionsfraktion nimmt zu.

Für 411 SHIT-Patienten lagen zu Studienbeginn und nach 8 Monaten auswertbare Echokardiographie-Befunde vor (Betablocker und Ivabradin: 208 Patienten; Betablocker und Placebo: 203 Patienten).¹⁶ Die Echokardiographien wurden bei jedem Patient von demselben Techniker, mit derselben Technik und derselben Apparatur durchgeführt und von zwei Kardiologen zentral nach einem vorab definierten Verfahren ausgewertet. In beiden Gruppen gehörten jeweils etwa die Hälfte der Patienten zur NYHA-Klasse II und die andere Hälfte zur NYHA-Klasse III.

Die Kombination Betablocker und Ivabradin reduzierte die Herzfrequenz um 14,7 Schläge/Minute auf durchschnittlich 63,5 Schläge/Minute, in der Vergleichsgruppe war die durchschnittli-

che Herzfrequenzsenkung 5,8 Schläge /Minute auf durchschnittlich 72,2 Schläge /Minute.

Der mittlere linksventrikuläre endsystolische Volumenindex (LVESVI; primärer Endpunkt der echokardiographischen Substudie) war zu Studienbeginn in beiden Gruppen vergleichbar (65,2 ml/m² vs. 63,6 ml/m²). In der Kombinationsgruppe Betablocker und Ivabradin wurde der LVESVI gegenüber der Vergleichsgruppe (7,0 ml/m² vs. -0,9 ml/m²; $p < 0,001$) signifikant gesenkt. Mehr Patienten mit der Kombination Betablocker und Ivabradin hatten eine LVESVI-Reduktion von $\geq 15\%$ (38 % vs. 25 %; $p = 0,005$; Abbildung 9).

Die LVESVI-Reduktion mit der Kombination Betablocker und Ivabradin war unabhängig von Betablocker-Einnahme, Herzinsuffizienz-Ätiologie und linksventrikulärer Ausgangs-Ejektionsfraktion. Die Kombination verbesserte auch den linksventrikulären enddiastolischen Volumenindex ($-7,9 \pm 18,9$ ml/m² vs. $-1,8 \pm 19,0$ ml/m²; $p = 0,002$) und die linksventrikuläre Ejektionsfraktion ($+2,4 \pm 7,7$ ml/m² vs. $-0,1 \pm 8,0$ %; $p < 0,001$). Bei mehr als einem Drittel der Kombinationspatienten stieg die linksventrikuläre Ejektionsfraktion um $\geq 5\%$ an. Die Patienten mit der größten LVESVI-Reduktion hatten darüber hinaus die niedrigsten Ereignisraten.

Eine Analyse des Outcomes der Vergleichsgruppe entsprechend des Ausgangs-LVESVI zeigte, dass bei Patienten mit einem LVESVI oberhalb des Medians (> 59 ml/m²) der primäre Endpunkt der SHIT-Studie (kardiovaskuläre Mortalität oder stationäre Einweisung wegen Herzinsuffizienz) signifikant häufiger auftrat (HR 1,62; $p = 0,04$). Zwischen Herzfrequenz und linksventrikulärer Ejektionsfraktion gab es eine inverse Beziehung ($r = -0,17$; $p = 0,0006$), d.h. je mehr die Herzfrequenz abnahm, desto stärker stieg die linksventrikuläre Ejektionsfraktion an. Patienten mit einer Herzfrequenz oberhalb des Medians (77 Schlägen/Minute) hatten

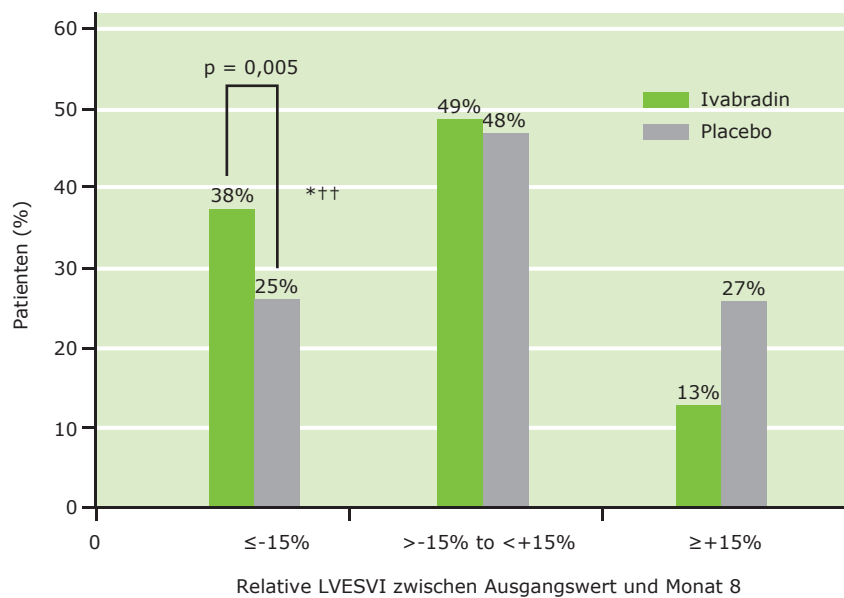


Abbildung 9: Relative Veränderung des linksventrikulären endsystolischen Volumenindex (LVESVI) nach 8 Monaten Betablocker und Ivabradin vs. Vergleichsgruppe (Placebo und medikamentöse Vortherapie inklusive Betablocker)¹⁶

zu Studienbeginn größere linksventrikuläre Volumina (LVESVI: 68,1 ml/m² vs. 61,8 ml/m²) und eine niedrigere linksventrikuläre Ejektionsfraktion (29,4 % vs. 33,1 %; $p < 0,001$).

4. Senkung der kardialen Nachlast

Eine weitere Analyse der Echokardiographie-Befunde der SH/T-Studie untersuchte, ob die Herzfrequenzreduktion mit der Kombination Betablocker und Ivabradin bei Patienten mit einer linksventrikulären Ejektionsfraktion ≤ 35 % die kardiale Nachlast senken kann.¹⁷ Zu Studienbeginn unterschieden sich in beiden Behandlungsgruppen (Betablocker und Ivabradin, $n = 143$ bzw. Betablocker und Placebo, $n = 132$) die effektive arterielle Steifigkeit (effektive arterielle Elastance; $1,8 \pm 0,5$ mmHg/ml bzw. $1,9 \pm 0,5$ mmHg/ml), arterielle Compliance ($1,5 \pm 0,6$ ml/mmHg bzw. $1,4 \pm 0,5$ ml/mmHg), Herzfrequenz (jeweils 71 Schläge/Minute) und endsystolische Druck-Volumen-Beziehung (endsystolische Elastance, ein Maß der ventrikulären Kontraktilität) nicht.

Nach 8 Monaten war die Herzfrequenz unter der Kombination Betablocker und Ivabradin Gruppe signifikant niedriger als in der Vergleichsgruppe, während sich Pulsdruck, mittlerer arterieller Blutdruck und endsystolischer Druck in beiden Gruppen nicht unterschieden. Die Herzfrequenzreduktion war in der Kombination mit einem signifikanten Anstieg des Schlagvolumens assoziiert. Gleichzeitig stieg die arterielle Compliance, und die effektive arterielle Steifigkeit nahm ab. Der periphere Widerstand war in beiden Gruppen vergleichbar.

Das linksventrikuläre enddiastolische Volumen sank mit der Kombination Betablocker und Ivabradin nach 8 Monaten im Vergleich zum Ausgangswert signifikant, der Unterschied gegenüber der Vergleichsgruppe war aber nicht statistisch signifikant. Relative und absolute Reduktionen des enddiastolischen Volumens

waren jedoch gegenüber der Vergleichsgruppe statistisch signifikant.

Die endsystolische Elastance unterschied sich in beiden Vergleichsgruppen nicht signifikant. Das Verhältnis zwischen arterieller Elastance und endsystolischer Elastance war zu Beginn ebenfalls vergleichbar, nach 8 Monaten jedoch mit der Kombination Betablocker und Ivabradin signifikant geringer ($p = 0,002$). Zusätzlich wurde zu Studienbeginn eine inverse Beziehung zwischen Ejektionsfraktion und dem Verhältnis zwischen arterieller Elastance und endsystolischer Elastance ($r = -0,77$; $p < 0,001$) beobachtet. Während der Behandlung veränderten sich dieses Verhältnis und die Ejektionsfraktion in beiden Gruppen. Der kardiale Output blieb mit der Kombination Betablocker und Ivabradin gegenüber der Vergleichsgruppe während der 8-monatigen Behandlung erhalten.

5. Ivabradin bei diastolischer Herzinsuffizienz

Patienten mit Herzinsuffizienz trotz normaler Ejektionsfraktion haben eine erhöhte Mortalität. Eine der zugrundeliegenden Mechanismen ist eine diastolische Funktionsstörung aufgrund erhöhter diastolischer Steifheit. Da eine erhöhte Herzfrequenz die hämodynamische Situation durch Reduktion des Schlagvolumens weiter beeinträchtigt, empfehlen die aktuellen ESC-Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der chronischen Herzinsuffizienz bei Herzinsuffizienz-Patienten mit erhaltener Ejektionsfraktion (diastolische Herzinsuffizienz) eine Reduktion der Herzfrequenz.¹⁸

Die Wirksamkeit einer 4-monatigen Herzfrequenzreduktion mit Ivabradin (mittlere Dosis 12,5 mg/Tag) bei diastolischer Herzinsuffizienz untersuchte eine Pilotstudie bei 13 Patienten.¹⁹ Ivabradin verbesserte die kardiale Funktion (45,5 % von NYHA Klasse II in Klasse I, 25,5 % von III zu II), der Pulmonalarterien-

druck sank um 8,3 % und der Durchmesser des rechten Ventrikels während der Diastole nahm ab.

Eine experimentelle Untersuchung mit Angiotensin II ausgelöster diastolischer Dysfunktion bei Mäusen verglich die Reduktion der Herzfrequenz mit Ivabradin und Metoprolol.²⁰ Während der dreiwöchigen Behandlung senkten Ivabradin und Metoprolol die Herzfrequenz signifikant im Vergleich zu Placebo. Ivabradin reduzierte die Angiotensin II bedingte diastolische Dysfunktion (verlängerte isovolumetrische Relaxationszeit) und kardiale Kollagenzunahme signifikant, während Metoprolol keinen Effekt hatte. Lediglich die Angiotensin II induzierte Zunahme inflammatorischer Zellen verminderten Ivabradin und Metoprolol in vergleichbarer Weise. Die durch Ivabradin bedingte Reduktion des kardialen Kollagens könnte, so die Autoren, ein Mechanismus zur Verbesserung der diastolischen Dysfunktion sein.

6. Sicherheit und Verträglichkeit

In den Ivabradin-Studien mit fast 14.000 Patienten waren lichtbedingte visuelle Symptome (Phosphene, bei 14,5 % der Patienten) und Bradykardie (bei 3 % der Patienten) die häufigsten Nebenwirkungen. Beide sind reversibel und dosisabhängig.⁶

In der SH_fT-Studie waren symptomatische Bradykardie (Ivabradin 5 % vs. 1 % mit Placebo), asymptotische Bradykardie (6 % vs. 1 %), Vorhofflimmern (9 % vs. 8 %), Phosphene (3 % vs. 1 %) und verschwommenes Sehen (0,5 vs. 0,2 %) die häufigsten unerwünschten Ereignisse.⁷ Die Inzidenz schwerer unerwünschter Ereignisse war mit Ivabradin signifikant niedriger als mit Placebo ($p = 0,025$). Die Raten unerwünschter Ereignisse bei Patienten mit Ausgangs-Herzfrequenzen ≥ 75 Schlägen/Minute und < 75 Schlägen/Minute unterschieden sich in der Ivabradin-Gruppe nicht.⁹

DISKUSSION

Die Kombination Betablocker und Ivabradin bietet eine effektive Therapie für Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz. Die SH_fT-Studie demonstrierte die hohe Wirksamkeit einer frühzeitigen Kombinationstherapie bei Herzinsuffizienz: Signifikante Senkung des kombinierten primären Endpunkts kardiovaskuläre Mortalität und stationäre Einweisungen wegen Herzinsuffizienz.⁷ Außerdem zeigt die echokardiographische SH_fT-Substudie, dass die Kombination Betablocker und Ivabradin das Volumen des dilatierten linken Ventrikels reduzieren und damit das kardiale Remodelling umkehren kann: Bei signifikant mehr Kombinationsals Vergleichspatienten nahm der LVESVI um ≥ 15 % ab.¹⁶

Besonders effektiv war die Kombination Betablocker und Ivabradin bei einer Herzfrequenz ≥ 75 Schlägen/Minute zu Studienbeginn. In dieser Gruppe, zu der etwa zwei Drittel der SH_fT-Patienten gehörten, war die Gesamtmortalität mit der Kombination Betablocker und Ivabradin 17 % geringer gegenüber der Vergleichsgruppe (Number needed to treat [NNT]: 51). Die früh im Therapieverlauf eingesetzte Kombination senkte außerdem die Herzinsuffizienz-Mortalität um 39 % sowie die Zahl stationärer Einweisungen wegen Herzinsuffizienz um 30 % (NNT: 19).⁹ Auf Basis dieser Subgruppenanalyse erweiterte die Europäische Zulas-

sungsbehörde EMA im Februar 2012 die Ivabradin-Zulassung um das Anwendungsgebiet „chronische systolische Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse II-IV bei Patienten im Sinusrhythmus mit einer Herzfrequenz ≥ 75 Schläge pro Minute, in Kombination mit Standardtherapie einschließlich Betablockern oder wenn Betablocker kontraindiziert sind oder eine Unverträglichkeit vorliegt“.

Zwischen der mit der Kombination Betablocker und Ivabradin erzielten Reduktion der Herzfrequenz und der Prognose bestand in der SH_fT-Studie ein direkter Zusammenhang.⁹ Bei Patienten, deren Ausgangs-Herzfrequenz von ≥ 75 Schlägen/Minute mit der Kombination Betablocker und Ivabradin innerhalb von 28 Tagen auf weniger als 60 Schläge/Minute gesenkt wurde, war das kardiovaskuläre Mortalitätsrisiko um beinahe 40 % niedriger und die Todesrate aufgrund von Herzinsuffizienz um mehr als 60 % geringer als bei Patienten mit einer 28-Tages-Herzfrequenz von ≥ 75 Schlägen/Minute.

Eine Betablockertherapie reicht bei vielen herzinsuffizienten Patienten nicht aus, um die Herzfrequenz-Zielwerte zu erreichen. Zu hohe Frequenzen mit allen negativen prognostischen Konsequenzen sind bei chronischer Herzinsuffizienz auch in Deutschland trotz Betablockern weit verbreitet.⁴ Die Ergebnisse des umfangreichen Ivabradin-Studienprogramms bestätigen nicht nur die negativen prognostischen Auswirkungen einer hohen Herzfrequenz, sondern verdeutlichen auch die hohe prognostische Effektivität einer Herzfrequenz-Reduktion mit der Kombination Betablocker und Ivabradin.

Die Kombination Betablocker und Ivabradin bessert Symptomatik, Leistungsfähigkeit und Lebensqualität. Neben der in der SH_fT-Studie beobachteten deutlichen Reduktion der Zahl stationärer Einweisungen wegen Herzinsuffizienz,¹⁰ steigerte die Kombination Betablocker und Ivabradin die OSS und CSS des KCCQ-Lebensqualitäts-Scores¹¹ und verlängerte die im 6-Minuten-Gehtest zurückgelegte Strecke signifikant.¹³ Minderung der Symptombelastung und Verbesserung der Lebensqualität mit der Kombination bei Herzinsuffizienz-Patienten zeigen nicht nur die klinischen Studien sondern auch „Real-Life“-Untersuchungen in Praxen niedergelassener Ärzte unter den Routine-Bedingungen der ambulanten Versorgung.¹²

SCHLUSSFOLGERUNGEN

Das kardiovaskuläre Risiko von Herzinsuffizienz-Patienten steigt mit Zunahme der Herzfrequenz. Den frühen Einsatz der Kombination Betablocker und Ivabradin in der Therapie der Herzinsuffizienz verbessert signifikant Prognose, Symptomatik und Lebensqualität von Patienten mit NYHA Klasse II-IV und Sinusrhythmus. Insbesondere bei Patienten mit einer Herzfrequenz ≥ 75 Schlägen/Minute senkt die Kombination Betablocker und Ivabradin in dieser Population kardiovaskuläre und Gesamt-Mortalität um jeweils 17 % und reduziert die Zahl stationärer Einweisungen wegen Herzinsuffizienz um 30%. Einer der zu Grunde liegenden pathophysiologischen Mechanismen für den klinischen Nutzen ist die Umkehr des kardialen Remodellings mit der Kombination Betablocker und Ivabradin.

Expertenkommentar

von Prof. Dr. C. Tschöpe, Klinik für Kardiologie und Pulmologie, Charite (CBF) Berlin

Die Mortalitäts- und Morbiditätsrate bei der systolischen Herzinsuffizienz ist trotz Verfügbarkeit zahlreicher Medikamente wie Renin-Angiotensin-Inhibitoren, Aldosteronantagonisten und Beta-Blockern nach wie vor hoch. In den letzten Jahren kam es zu weiteren Verbesserungen, die sich vor allen Dingen durch die Einführung von Devices ergaben.

Bei der medikamentösen Behandlung der Herzinsuffizienz steht seit 2012 mit Ivabradin ein weiterer Therapieansatz zur Verfügung. Die Effektivität dieser Therapie resultiert vor allem durch die reine Herzfrequenzsenkung. Traditionell wurde bisher die Herzfrequenz durch Beta-Blocker eingestellt. Die Praxis zeigt jedoch, dass eine ausreichende Einstellung der Herzfrequenz durch Beta-Blocker in der Mehrzahl herzinsuffizienter Patienten nicht gelingt. Ivabradin stellt hier nun ein neues einzigartiges Wirkprinzip dar, mit dem es gelingt, additiv die Herzfrequenz zu senken und somit die Prognose des Patienten weiter zu verbessern. Das Wirkprinzip liegt in der Inhibition des sogenannten I_f -Kanals, der im Herzen vor allem am Sinusknoten vorkommt. Im Unterschied zum Beta-Blocker, der nicht nur die Frequenz senkt, sondern auch am gesamten Reizleitungssystem inklusive dem AV-Knoten wirkt, ist Ivabradin bzgl. der Herzfrequenzabsenkung auf den Sinusknoten beschränkt. Dies hat den Vorteil, dass das Verträglichkeitsniveau von Ivabradin deutlich besser ist als das von Beta-Blockern und gleichzeitig keine negativ Inotropie ausgelöst wird. Dies ist sicherlich einer der Mechanismen, die dazu führen, warum sich die Patienten bezüglich der Lebensqualität unter einer Ivabradin geführten Therapie deutlich besser fühlen. Da Ivabradin nicht antiarrhythmisch wirkt, werden Rhythmusstörungen inklusive Vorhofflimmern nicht beeinflusst. Das hat zur Konsequenz, dass herzinsuffiziente Patienten durch eine Kombination mit Ivabradin und einem Beta-Blocker behandelt werden sollten, sollte die Sinusherzfrequenz trotz Beta-Blocker ≥ 75 Schläge/Minute sein.

Neueste Studien zeigen darüberhinaus, dass möglicherweise der I_f -Kanal nicht nur am Sinusknoten existiert. Grundlagenwissenschaftliche Arbeiten belegen, dass nicht an gesunden, jedoch an herzinsuffizienten Muskelzellen I_f -Kanäle exprimiert werden. Die genaue Bedeutung dieser Kanäle am Herzmuskel ist noch unklar. Es wird diskutiert, dass die unter Ivabradin nachgewiesenen positiven anti-remodelling Effekte nicht nur ein alleiniger Effekt durch die reduzierte Herzfrequenz, sondern vielleicht auch eine direkte Wirkung von Ivabradin auf die Myozyten beinhaltet. Gleichzeitig sind in diesem Zusammenhang Befunde wichtig, die zeigen, dass es ein Cross-Talk zwischen Betarezeptoren und I_f -Kanälen gibt, die sich in der intrazellulären Signalkaskade gegenseitig beeinflussen. Dies würde auch dafür sprechen, dass der Kombinationstherapie von Ivabradin mit einem Beta-Blocker auch von dem pathophysiologischen Ansatz her eine entscheidende Bedeutung zukommt.

Für den klinischen Alltag bedeutet das, herzinsuffiziente Patienten bezüglich ihrer Ruhe-Herzfrequenz regelmäßig nachzubeobachten. Sollte sich nach einer Initiierung einer Beta-Blocker Therapie die Sinusherzfrequenz immer noch auf ≥ 75 Schläge/Minute darstellen, gehört eine frühzeitige zusätzliche Gabe von Ivabradin in das moderne medikamentöse Herzinsuffizienz-Therapiekonzept.

Viel diskutiert wird zudem, ob nicht sogar eine von vorneherein niedrige bis mittlere Dosis des Beta-Blockers zu wählen ist, um ggf. die Herzinsuffizienztherapie früh mit Ivabradin erweitern zu können - als Therapiestrategie der Zukunft?

Fazit für die Praxis

- Eine hohe Herzfrequenz ist bei chronischer Herzinsuffizienz mit systolischer Dysfunktion ein Risikofaktor für kardiale Ereignisse.
- Die im Therapieverlauf früh eingesetzte Kombination aus Betablocker und Ivabradin führt zu einer effektiven und sicheren Reduktion der Herzfrequenz und verbessert damit signifikant die Sterblichkeit.
- Insbesondere bei Patienten mit einer Herzfrequenz ≥ 75 Schlägen/Minute ist die Kombination besonders effektiv: In dieser Population wurde die kardiovaskuläre- und Gesamt-Mortalität signifikant um 17 % gesenkt.
- Das Ausmaß der erzielten Herzfrequenz-Reduktion korreliert direkt mit der Reduktion kardialer Ereignisse.
- Betablocker und Ivabradin in Kombination reduzieren effektiv die Symptome von Herzinsuffizienzpatienten und steigern die Leistungsfähigkeit und Lebensqualität.
- Betablocker und Ivabradin in Kombination senken signifikant die Hospitalisierungsraten wegen Herzinsuffizienz.

Literatur

1. Statistisches Bundesamt 2011
2. Reil JC, Custodis F, Swedberg K et al. Heart rate reduction in cardiovascular disease and therapy. *Clin Res Cardiol* 2011; 100: 11-19
3. Cleland JG, Swedberg K, Follath F et al. The EuroHeart Failure survey programme - a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis. *Eur Heart J* 2003; 24: 442-463
4. Zugck C, Martinka P, Stöckl G, Tschöpe C, Störk S. Herzfrequenzkontrolle bei chronischer systolischer Herzinsuffizienz in Deutschland: Gibt es geschlechtsspezifische Unterschiede? DGK, April 2013, Poster V1147
5. Logeart D et al. Raised heart rate at discharge after acute heart failure is an independent predictor of one-year mortality. *Eur Heart J* 2012; 32 (Abstr Suppl): 485, P2775
6. Fachinformation Procoralan®, Stand Dezember 2013
7. Swedberg K, Komajda M, Böhm M et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010; 376: 875-885
8. Böhm M, Swedberg K, Komajda M, et al.; SHIFT Investigators. 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: 886-894
9. Böhm M, Borer J, Ford I et al. Heart rate at baseline influences the effect of ivabradine on cardiovascular outcomes in chronic heart failure: analysis from the SHIFT study. *Clin Res Cardiol* 2013; 102: 11-22
10. Borer JS, Böhm M, Ford I, et al.; SHIFT Investigators. 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
11. Ekman I, Chassany O, Komajda M et al. Heart rate reduction with ivabradine and health related quality of life in patients with chronic heart failure: results from the SHIFT study. *Eur Heart J* 2011; 32: 2395-2404
12. Zugck C, Martinka P, Stöckl G. Ivabradine treatment in a large chronic systolic heart failure cohort: efficacy and improvement in quality of life in daily clinical practice. 2013 Heart Failure Congress Lissabon Clinical Forum Poster
13. Volterrani M, Cice G, Caminiti G et al. Effect of Carvedilol, Ivabradine or their combination on exercise capacity in patients with Heart Failure (the CARVIVA HF trial). *Int J Cardiol* 2011; 151: 218-224
14. Bagriy AE, Shchukina EV, Malovichko SI et al. Addition of ivabradine to carvedilol reduces duration of carvedilol uptitration and improves exercise capacity in patients with chronic heart failure. ACC 2013, San Francisco. March 9-11, presentation 1223-301
15. Solomon SD, Anavekar N, Skali H et al. Candesartan in Heart Failure Reduction in Mortality (CHARM) Investigators. Influence of ejection fraction on cardiovascular outcomes in a broad spectrum of heart failure patients. *Circulation* 2005; 112:3738-3744
16. Tardif JC, O'Meara E, Komajda M 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: 2507-2515
17. Reil JC, Tardif JC, Ford J et al. Selective heart rate reduction with ivabradine unloads the left ventricle in heart failure patients. *J Am Coll Cardiol* 2013; doi: 10.1016/j.jacc.2013.07.027
18. McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *European Heart Journal* 2012; 33: 1787-1847
19. Castillo-Martinez L, Orea-Tejeda JIA, Vazquez-Ortiz Z et al. Ivabradine effect on structural and functional parameters in diastolic and right chronic heart failure patients. *Eur J Heart Failure Supplements* 2012; 11 (Suppl 1), ISSN 1567-42161
20. Westermann D, Savvatis DK, Riad A et al. Ivabradine but not metoprolol improved diastolic dysfunction in an experimental model of heart failure with normal systolic function. Poster ESC 2010