

## Ranolazin: Effektiv bei makro- und mikrovaskulär verursachten Angina pectoris Beschwerden durch direkte Wirkung im ischämischen Myokard

C. Müller-Löbnitz

Mit Kommentar von Prof. Dr. J. Bauersachs

Klinik für Kardiologie und Angiologie, Medizinische Hochschule Hannover

### ZUSAMMENFASSUNG

**Hintergrund:** Viele Patienten mit Angina pectoris haben trotz maximal dosierter Standardtherapie (Beta-Blocker, lang wirksame Nitrate, Calcium-Antagonisten) oder trotz erfolgreicher Koronar-Revaskularisierung weiter Ischämie-Symptome. Da häufig primäre Störungen der Mikrozirkulation vorliegen, die durch Verbesserung der Makrozirkulation nicht beseitigt werden können, steht mit Ranolazin eine Substanz im Fokus der antianginösen Therapie, die eine direkte Wirkung im ischämischen Myokard entfaltet. Ranolazin wirkt im zellulären Bereich durch Hemmung des pathologisch erhöhten späten Natriumeinstroms und der konsekutiven Calcium-Überladung, ohne die Makro-Hämodynamik (Blutdruck, Herzfrequenz) wesentlich zu beeinflussen.

**Ergebnisse:** Ranolazin wurde in einem umfangreichen klinischen Studienprogramm bei Patienten mit Angina pectoris sowohl als Monotherapie als auch als Add on zu klassischen antianginösen Substanzen untersucht. Die Monotherapie mit Ranolazin 500/1000/1500 mg jeweils zweimal täglich verlängerte die Belastungsdauer signifikant versus Placebo (MARISA-Studie). Die ERICA-Studie demonstrierte eine signifikante Reduktion der Zahl der wöchentlichen Angina pectoris-Attacken mit Ranolazin (1000 mg zweimal täglich) als Add on zu Amlodipin (10 mg/Tag). Bei Patienten mit sehr häufigen Angina pectoris-Attacken war der Ranolazin-Effekt besonders ausgeprägt. In der CARISA-Studie erhöhte Ranolazin (750 mg oder 1000 mg zweimal täglich) die Belastungsdauer und die Zeiten bis zum Auftreten von ST-Senkungen im EKG und reduzierte die Zahl der wöchentlichen Angina pectoris-Attacken bei Patienten mit Atenolol-, Amlodipin- oder Diltiazem-Basistherapie. Auch bei Patienten, die bereits die maximal verträgliche Basistherapie-Dosis erhielten, senkte Ranolazin als Add on die Zahl der wöchentlichen Angina pectoris-Attacken signifikant und erhöhte die Belastungsdauer. Darüber hinaus ist Ranolazin auch bei Angina pectoris-Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus in vergleichbarer Weise effektiv.

Bei Patienten mit ACS ohne ST-Streckenhebung (NSTEMI-ACS) und Angina pectoris-Symptomatik reduziert Ranolazin die Angina pectoris-Symptome und die Zahl wieder auftretender Ischämien (MERLIN-TIMI 36-Studie). Bei den Endpunkten kardiovaskulärer Tod und Myokardinfarkt schnitten Patienten, die Ranolazin plus Standardtherapie erhielten, tendenziell besser ab als Placebo plus Standardtherapie-Patienten. In der Subgruppe der Patienten mit NSTEMI-ACS, stabiler Angina pectoris in der Anamnese und perkutaner Koronarintervention senkte Ranolazin darüber hinaus signifikant die kardiovaskuläre Mortalität.

Eine Cross over-Pilotstudie dokumentierte bei Patienten mit chronischer Angina pectoris ohne (!) nachweisbare Stenosen in drei der fünf Subskalen des Seattle Angina-Fragebogens (SAQ) Verbesserungen mit Ranolazin versus Placebo. Bei Belastung führte Ranolazin zu einem tendenziell höheren mittelventrikulären myokardialen Perfusionsreserve-Index (MPRI). In einer weiteren Pilotstudie wurden unter Ranolazin Verbesserungen der Myokard-Perfusion und der Belastung durch Ischämien bei Angina pectoris-Patienten nachgewiesen.

**Schlussfolgerungen:** Durch den kausalen, antiischämischen Wirkansatz von Ranolazin können wiederkehrende Angina pectoris-Beschwerden hämodynamisch neutral reduziert werden, unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache. Die Wirkweise von Ranolazin unterscheidet sich dadurch grundlegend von allen klassischen, antianginösen Therapeutika, die über die Hämodynamik wirken.

**Schlüsselwörter:** Angina pectoris · Ranolazin · Nitrate · Calciumantagonisten · Mikrozirkulationsstörungen · Koronarstenosen · kardiovaskulärer Tod · mikrovaskuläre Dysfunktion

## EINLEITUNG

Die Angina pectoris wird häufig als Symptom einer koronaren Herzkrankheit (KHK) mit makroskopisch nachweisbaren Störungen der Koronardurchblutung aufgefasst. Diese Betrachtungsweise erfasst jedoch nur einen Teilbereich der pathophysiologischen Ursachen, die zu einer Angina pectoris-Symptomatik führen können. Neben makroskopischen Gefäßveränderungen und den konsekutiven mikrozirkulatorischen Problemen spielen unter anderem auch primäre Störungen der koronaren Mikrozirkulation eine wichtige Rolle. Brustschmerzen kommen deshalb auch bei normalem Koronarangiographiebefund vor oder bestehen oft nach erfolgreicher perkutaner Koronarintervention (PCI) fort.

Camici et al.<sup>1</sup> unterschieden in einem Review-Artikel 5 Typen der koronaren mikrovaskulären Dysfunktion (MVD). Typ 1: primäre mikrovaskuläre Dysfunktion (d.h. ohne strukturelle Herzerkrankung), Typ 2: MVD bei Kardiomyopathie, Typ 3: MVD bei obstruktiver KHK, Typ 4: MVD nach Koronarintervention, Typ 5: MVD nach Herztransplantation. Eine Angina pectoris als Symptom einer KHK entspricht in dieser Systematik dem Typ 3. Der Beitrag, den Störungen der Mikrozirkulation zu kardialen Krankheitsprozessen und zur Angina pectoris-Symptomatik leisten, lässt sich in der Praxis allerdings häufig nicht exakt bestimmen, da Mikro- und Makrozirkulationsstörungen zu vergleichbaren kardialen Ischämien und ähnlichen Symptomen führen können wie Stenosen der koronaren Makrozirkulation. In beiden Fällen präsentieren sich die Patienten oft mit chronischer stabiler Angina pectoris oder Dyspnoe.<sup>2</sup> Mikrozirkulationsstörungen betreffen jedoch kein definiertes, von einer bestimmten Koronararterie versorgtes Areal, sondern führen eher zu diffusen, schlecht abgrenzbaren Ischämiearealen.

Sind Störungen der koronaren Mikrozirkulation wesentlich an der Genese der Angina pectoris-Symptome beteiligt, haben klassische, im Bereich der Makrozirkulation ansetzende KHK-Therapeutika wie z.B. Beta-Blocker, Calciumantagonisten, Nitrate oder ACE-Hemmer häufig keinen ausreichenden, antianginösen Effekt. Manchmal werden diese Patienten auch als „therapieresistent“ bezeichnet. Ferner führen Störungen der Makro- sowie Mikrozirkulation häufig zu einer myokardialen Sauerstoffunterversorgung, die pathologische Veränderungen in der Ionenhomöostase des Myokards mit konsekutiver Progression der Ischämie zur Folge hat. Als besonders interessante Substanz für Patienten mit wiederkehrenden Angina pectoris-Beschwerden hat sich daher Ranolazin erwiesen, da es direkt an den pathologischen Prozessen der ischämischen Herzmuskelzelle ansetzt und damit eine kausale, hämodynamisch neutrale Therapie der rezidivierenden myokardialen Ischämie darstellt.

## 1. Wirkmechanismus und präklinische Ergebnisse mit Ranolazin

### Physiologische Grundlagen

Ischämien wirken sich u.a. durch Verstärkung des späten Natriumeinstroms auf das Aktionspotential der Herzmuskelzellen aus. Beim Natriumeinstrom lassen sich zwei Phasen unterscheiden: Ein kurzzeitiger initialer Natrium-Spitzenstrom zu Beginn des Aktionspotentials und ein reduzierter, später Natriumeinstrom während der verbleibenden Phase des Aktionspotentials. Da der späte Natriumeinstrom länger anhält, kommt ihm eine erhebliche klinische Bedeutung zu:<sup>3</sup> Er führt zu einer frühen Nach-Depolarisation und verlängert die Dauer des Aktionspotentials.<sup>4</sup> Sauerstoffmangel (Ischämie) verstärkt den späten Natriumeinstrom, erhöht die Natriummenge in der Zelle und beeinträchtigt die Inaktivierung der Zelle.<sup>5</sup> Um das vermehrt einströmende Natrium wieder aus der Zelle zu entfernen, werden jedoch durch den Natrium-Calcium-Austauscher die intrazellulären Natriumionen gegen Calciumionen ausgetauscht, was nachfolgend zu einer konsekutiven intrazellulären Calcium-Überladung führt.

Die erhöhte intrazelluläre Calcium-Konzentration spielt bei der Genese des Ischämieschadens in Myokardzellen eine Schlüsselrolle: Sie wirkt sich negativ auf die elektrische und mechanische Herzfunktion aus und vermindert die diastolische Erschlaffung des linken Ventrikels.<sup>4</sup> Es kommt zu einem Circulus vitiosus: Der myokardiale Sauerstoffbedarf steigt, doch gleichzeitig nimmt während der Diastole aufgrund der verminderten myokardialen Erschlaffung durch extravasale Kompression der Durchmesser der intramyokardialen Gefäße ab und als Folge vermindert sich der mikrovaskuläre Blutfluss. Außerdem triggert die Calcium-Überladung eine Ereigniskaskade, die letztendlich zu Apoptose und Nekrose führt.

### Experimentelle Wirkungen von Ranolazin

Ranolazin hat im Gegensatz zu anderen, häufig bei Patienten mit Angina pectoris eingesetzten Arzneimitteln wie Beta-Blocker, lang wirksame Nitrate oder Calciumantagonisten keine klinisch signifikanten hämodynamischen Effekte. Stattdessen wirkt es auf der Ebene der Myokardzelle durch Hemmung des späten Natriumeinstroms antianginös. Durch diesen Mechanismus ist Ranolazin in therapeutischen Konzentrationen (2–6  $\mu\text{mol/l}$ ) in der Lage, die Natrium-Überladung während der Ischämie und den konsekutiven Anstieg der intrazellulären Calciumkonzentration zu reduzieren. Ranolazin verbessert somit die myokardiale Relaxation durch Reduktion der diastolischen Wandspannung und verbessert dadurch die Mikrozirkulation und myokardiale Perfusion.

## 2. Klinische Ergebnisse mit Ranolazin

Die klinische Entwicklung von Ranolazin zu einem Arzneimittel für die Behandlung der stabilen Angina pectoris erfolgte in mehreren Phasen: Zunächst wurde Ranolazin als Mono-

therapeutikum im Vergleich zu Placebo untersucht (RAN080, MARISA). Es folgten Studien, die den Add on-Effekt von zusätzlich zu antianginösen Basistherapien gegebenem Ranolazin analysierten (ERICA, CARISA). Die MERLIN-TIMI-36-Studie untersuchte die Sicherheit und Wirksamkeit von Ranolazin bei NSTEMI-ACS-Patienten mit und ohne Angina pectoris in der Anamnese. Eine aktuelle Cross over-Pilotstudie verglich Ranolazin mit Placebo bei Angina pectoris-Patienten ohne relevante Koronarstenosen.

## 2.1 Antianginöse Effekte

### Schnell freisetzendes Ranolazin

**Die RAN080-Studie** untersuchte in einem dreiphasigen Cross over-Design bei 158 Angina pectoris-Patienten mit Myokardinfarkt oder signifikanter KHK, ob Ranolazin die belastungsinduzierte Angina pectoris im Vergleich zu Atenolol oder Placebo verbessert.<sup>6</sup> Die Patienten erhielten entweder 400 mg sofort freigesetztes Ranolazin dreimal täglich, 100 mg/Tag Atenolol oder Placebo. Die Belastungstests auf dem Fahrradergometer erfolgten jeweils eine Stunde nach Einnahme der Studiendosis. Gestartet wurde mit einer Belastung von 20 Watt, die alle 60 Sekunden schrittweise um 20 Watt erhöht wurde. Primärer Endpunkt war die Zeit bis zum Auftreten von Angina pectoris.

Sowohl Ranolazin als auch Atenolol verlängerten die mittlere Zeit bis zum Auftreten von Angina pectoris-Beschwerden im Vergleich zu Placebo signifikant. Mit Ranolazin betrug die mittlere Differenz versus Placebo 51 Sekunden ( $p < 0,001$ ), mit Atenolol 39,5 Sekunden ( $p < 0,001$ ). Bis zum Auftreten von ST-Senkungen dauerte es mit Ranolazin oder Atenolol jeweils knapp eine Minute länger als mit Placebo (+52,6 Sekunden

bzw. +51,0 Sekunden). Die Belastungsdauer war mit Ranolazin (+37,1 Sekunden) oder Atenolol (+16,0 Sekunden) signifikant länger als unter Placebo, wobei die Steigerung unter Ranolazin signifikant stärker ausgeprägt war ( $p = 0,006$ ) als unter Atenolol (Abbildung 1).

### Retardiertes Ranolazin als Monotherapie

**Die MARISA-Studie** untersuchte retardiertes Ranolazin als Monotherapie der Angina pectoris.<sup>7</sup> 191 Patienten mit limitierter Belastbarkeit aufgrund von Angina pectoris setzten ihre bisherige antianginöse Behandlung ab und wurden im Rahmen einer vierperiodigen cross over-Studie zu 500, 1000, 1500 mg Ranolazin retard oder Placebo (jeweils zweimal täglich für eine Woche) randomisiert. Am Ende einer jeden Belastungsperiode erfolgten während der Ranolazin-Spitzen- und während der Ranolazin-Talkonzentration Belastungstests.

Die Belastungsdauer während der Talkonzentration war mit 500, 1000 und 1500 mg Ranolazin 2x tgl. länger als mit Placebo (94, 103 bzw. 116 Sekunden versus 70 Sekunden; alle  $p < 0,005$ , Abbildung 2). Außerdem gab es eine dosisabhängige Verlängerung der Belastungsdauer während der Ranolazin-Spitzenkonzentration und der Zeiten bis zu einer Absenkung der ST-Strecke um 1 mm. Während der Ranolazin-Tal- und Spitzenkonzentration beendeten signifikant mehr Placebo – als Ranolazin – Patienten die Belastung wegen Angina pectoris.

### Ranolazin als Add on zu Amlodipin

**Die ERICA-Studie** untersuchte die antianginöse Wirksamkeit von Ranolazin als Add on zu Amlodipin (10 mg/Tag) bei Patienten mit nachgewiesener stabiler KHK ( $\geq 1$  Stenose  $\geq 60\%$  in  $\geq 1$  größeren Koronararterie) und  $\geq 3$  Angina

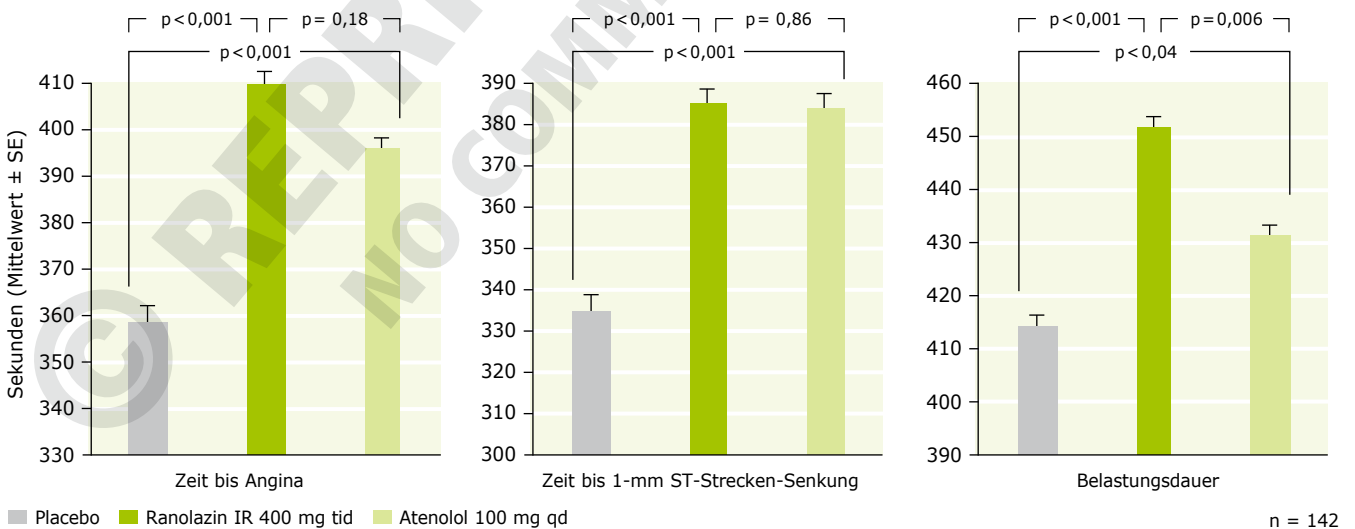
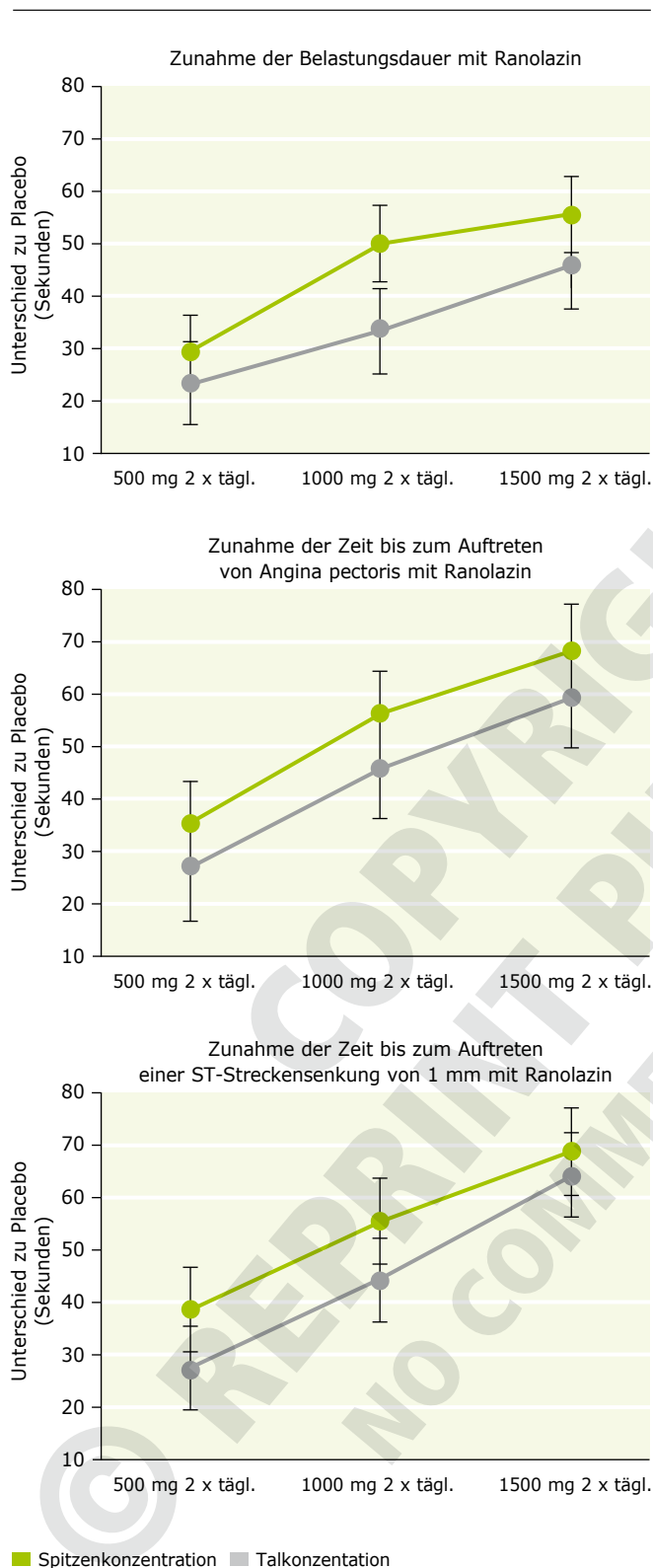


Abbildung 1. RAN 080-Studie: Ergebnisse.<sup>6</sup> Modifiziert nach Rousseau MF et al.



**Abbildung 2.** Placebokorrigierte Effekte von 500, 1000 und 1500 mg Ranolazin (jeweils zweimal täglich) auf die Belastbarkeit von Angina pectoris-Patienten in der MARISA-Studie?  
 $p < 0,05$  vs. Placebo

pectoris-Attacken pro Woche.<sup>8</sup> Die 565 Patienten wurden zu 1000 mg retardiertem Ranolazin ( $n = 281$ ) oder Placebo ( $n = 284$ ; jeweils zweimal täglich) für 6 Wochen randomisiert. Primärer Endpunkt war die Häufigkeit der wöchentlichen Angina pectoris-Attacken während der 6-wöchigen doppelblinden Behandlungsphase.

Zu Beginn der Studie hatten die Patienten im Mittel  $5,63 \pm 0,18$  Angina pectoris-Attacken pro Woche und verbrauchten in der Woche durchschnittlich  $4,72 \pm 0,21$  Nitroglycerin-Anwendungen. Ranolazin reduzierte die Zahl der wöchentlichen Angina pectoris-Attacken im Vergleich zu Placebo signifikant ( $2,88 \pm 0,19$  mit Ranolazin vs.  $3,31 \pm 0,22$  mit Placebo;  $p = 0,028$ ). Der wöchentliche Nitroglycerinverbrauch war mit zusätzlichem Ranolazin ebenfalls signifikant niedriger als mit Placebo  $2,03 \pm 0,20$  vs.  $2,68 \pm 0,22$ ;  $p = 0,014$ ). Bei Patienten mit sehr häufigen Angina pectoris-Attacken ( $>4,5$  pro Woche) war der Effekt von zusätzlichem Ranolazin besonders ausgeprägt.

### Ranolazin als Add on zu klassischen Angina pectoris-Therapien

**Die CARISA-Studie** untersuchte die Sicherheit und Wirksamkeit von zusätzlichem Ranolazin bei Angina pectoris-Patienten mit angiographisch bestätigter KHK und der üblichen Angina pectoris-Standardtherapie.<sup>9</sup> 823 Erwachsene mit symptomatischer chronischer Angina pectoris wurden zu Placebo oder einer von zwei Ranolazin-Dosen (750 mg oder 1000 mg, jeweils zweimal täglich) für 12 Wochen randomisiert. Die Patienten wurden entsprechend der antianginösen Therapie bei Studieneinschluss (50 mg Atenolol, 180 mg Diltiazem oder 5 mg Amlodipin) stratifiziert. Die Belastungstests mit dem Fahrradergometer erfolgten nach 2, 6 und 12 Wochen, sowohl 4 Stunden nach Arzneimittelaufnahme (Spitzenkonzentration, nur nach 2 und 12 Wochen) als auch 12 Stunden nach Einnahme (Talkonzentration).

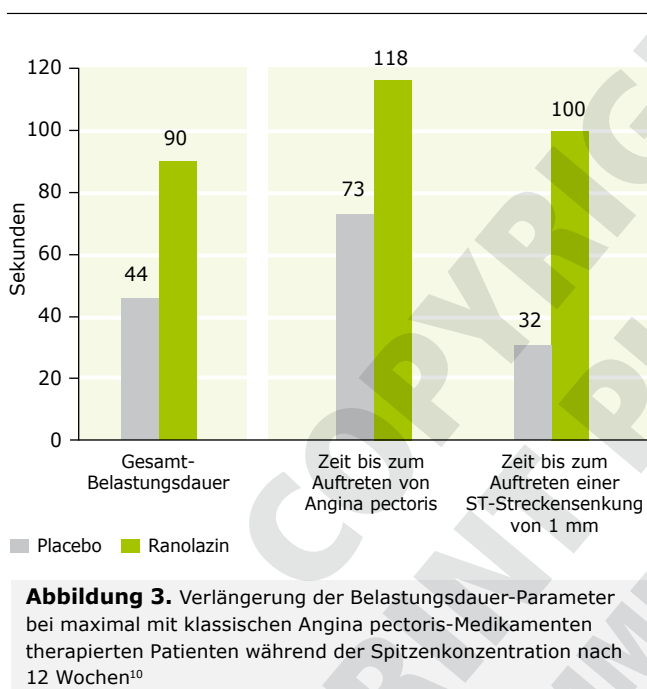
Die Belastungsdauer während der Talspiegel stieg in beiden Ranolazin-Gruppen um durchschnittlich 115,6 Sekunden an, im Vergleich zu 91,7 Sekunden in der Placebogruppe ( $p = 0,01$ ). Die Zeiten bis zur Angina pectoris-Attacke oder bis zum Auftreten von Ischämiezeichen im EKG waren in den Ranolazin-Gruppen ebenfalls länger. Die Verlängerungen hingen nicht von Veränderungen von Blutdruck, Herzfrequenz oder der antianginösen Basistherapie ab und persistierten während der gesamten 12 Behandlungswochen. Ranolazin reduzierte darüber hinaus die Zahl der Angina pectoris-Attacken von 3,3 pro Woche (Placebo) auf 2,5 (750 mg Ranolazin) bzw. 2,1 (1000 mg Ranolazin) und reduzierte den Nitroglycerin-Verbrauch.

### Post hoc-Analyse

Eine zusätzliche Analyse der CARISA-Studie untersuchte den additiven Effekt von Ranolazin bei Patienten, die die maximal



vertragene Dosis der antianginösen Basistherapie erhielten.<sup>10</sup> In diese Post hoc-Analyse wurden 258 Patienten mit maximaler Beta-Blocker- oder Calcium-Antagonisten-Dosis (systolischer Blutdruck  $\leq 100$  mmHg und/oder Herzfrequenz  $\leq 60$  Schläge/Minute) aufgenommen. Die Belastungsdauer nahm im Vergleich zu den Ausgangswerten mit Ranolazin 750/1000 mg signifikant stärker zu als mit Placebo (Talkonzentration: +34,5 Sekunden,  $p = 0,045$ ; Spitzenkonzentration: +46,3 Sekunden,  $p = 0,006$ , Abbildung 3), und die Zahl der wöchentlichen Angina pectoris-Attacken nahm signifikant stärker ab als mit Placebo (-2,3 vs. -0,9,  $p < 0,001$ ). Auch bei Patienten mit einer Herzfrequenz  $\leq 60$  Schläge/Minute zu Studienbeginn ( $n = 162$ ) verlängerte Ranolazin (750/1000 mg kombiniert) die Belastungsdauer placebokorrigiert signifikant um 46,9 Sekunden.



### Ranolazin bei Diabetikern mit Angina pectoris

Die doppelblinde placebokontrollierte **TERISA-Studie** untersuchte die Wirkung von Ranolazin auf die wöchentliche Angina pectoris-Frequenz von Patienten mit Typ 2-Diabetes und Angina pectoris.<sup>11</sup> Für den Einsatz in dieser Population sprechen neben der antianginösen Wirkung auch mögliche Ranolazin-Effekte auf die Nüchtern-glucose und den HbA<sub>1c</sub>.<sup>12</sup>

Die 949 eingeschlossenen Patienten hatten eine mittlere Diabetesdauer von 7,5 Jahren. Der mittlere Ausgangs-HbA<sub>1c</sub> betrug 7,3 %. Ranolazin senkte in dieser speziellen Population die wöchentliche Angina pectoris-Frequenz im Vergleich zu Placebo ebenfalls signifikant (3,8 vs. 4,3;  $p = 0,008$ ). Außerdem führte Ranolazin zu einem signifikant niedrigeren wöchentlichen Nitroglyzerinverbrauch (1,7 Hübe vs. 2,1;  $p = 0,003$ ).

### Ranolazin bei Hochrisikopatienten mit Z.n. ACS. Sicherheit und Wirksamkeit

**Die MERLIN-TIMI-36-Studie** belegte die antianginöse Wirksamkeit und Sicherheit von Ranolazin bei 6560 Patienten mit NSTEMI-ACS.<sup>13</sup> Die Patienten wurden innerhalb von 48 Stunden nach Auftreten der ischämischen Symptome unter leitliniengerechter Basistherapie in den Ranolazin-Arm (initiale Infusion gefolgt von 1000 mg Ranolazin retard zweimal täglich oral) oder Placebo-Arm randomisiert und 348 Tage nachbeobachtet. Primärer kombinierter Endpunkt war kardiovaskuläre Mortalität/Myokardinfarkt/wieder auftretende Ischämie.

696 Patienten der Ranolazin-Gruppe (21,8 %) im Vergleich zu 753 Placebo-Patienten (23,5 %) erreichten den primären Endpunkt ( $p = 0,11$ ). Den wichtigsten sekundären Endpunkt (kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt oder schwere rezidivierende Ischämie) erreichten 18,7 % der Ranolazin- und 19,2 % der Placebo-Patienten ( $p = 0,5$ ). Auch der Endpunkt kardiovaskulärer Tod/Myokardinfarkt war mit Ranolazin numerisch seltener als mit Placebo (10,4 % vs. 10,5 %). Die Gesamt-Mortalität war in beiden Gruppen vergleichbar (172 vs. 175 Patienten). Dagegen senkte Ranolazin die Häufigkeit wieder auftretender Ischämien signifikant im Vergleich zu Placebo (13,9 % vs. 16,1 %;  $p = 0,03$ ).

Der Effekt der Langzeitbehandlung mit Ranolazin auf die Angina pectoris-Symptomatik war evident, wie mehrere präspezifizierte exploratorische Endpunkt-Analysen zeigten. Verschlechterungen der Angina pectoris um eine oder mehrere Klassen der Kanadischen Kardiovaskulären Gesellschaft (CCS-Klasse) waren mit Ranolazin signifikant seltener als mit Placebo (4,2 % vs. 5,9 %;  $p = 0,02$ ). Weiterhin waren mit Ranolazin Steigerungen der antianginösen Therapie oder zusätzliche antianginöse Therapien signifikant seltener erforderlich als mit Placebo (10,6 % vs. 13,0 %;  $p = 0,003$ ).

### Patienten mit Z.n. ACS und Vorgeschichte einer stabilen Angina pectoris

Eine Auswertung der vordefinierten Subgruppe der MERLIN-TIMI-36-Patienten mit chronischer Angina pectoris in der Anamnese ergab ebenfalls eine signifikante Senkung der Häufigkeit von Angina pectoris-Attacken.<sup>14</sup> Diese Patienten erhielten die übliche Standardtherapie (95 % ASS, 78 % Statine, 89% Beta-Blocker). Durchschnittlich wurden jedem Patienten 2,9 antianginöse Substanzen verordnet. Die Mehrzahl hatte einen Angina pectoris-Schweregrad der CCS-Klasse 2. 31 % wurden in CCSC Klasse 3 eingestuft.

Diese Patienten erreichten auch den primären Endpunkt der MERLIN-TIMI-36-Studie (kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt, wieder auftretende Ischämie) mit Ranolazin signifikant seltener als mit Placebo (Hazard Ratio 0,86;  $p = 0,017$ ), welches insbesondere auf eine signifikante Reduktion wieder auftretender Ischämien zurückzuführen war (Hazard Ratio: 0,78;  $p = 0,002$ ). Ranolazin reduzierte ebenfalls die Häufigkeit von

**Tabelle 1: Auszug der klinischen Studien mit Ranolazin**

Studie	Ranolazin	Vergleichs-therapie	Patienten	Ergebnisse
RAN080 <sup>6</sup>	400 mg schnell freisetzend, 3 x tägl.	100 mg/ Atenolol	158 Angina pectoris-Patienten mit Symptom-limitierter Belastungsdauer	Mit Ranolazin: Signifikante Verlängerung der Belastungsdauer im Vgl. zu Atenolol, zusätzlich im Vgl. zu Placebo sign. Verlängerung bis zur AP-Symptomatik bzw. ST-Streckensenkung unter Belastung
MARISA <sup>7</sup>	500, 1000 oder 1500 mg retardiert, 2 x tägl.	Placebo	191 Angina pectoris-Patienten, die ihre bisherige antianginöse Therapie abgesetzt hatten	Zunahme der Belastungsdauer mit Ranolazin 500 mg (94 s), 1000 mg (103 s) und 1500 mg (116 s) versus 70 s mit Placebo (alle p < 0,005). Während der Ranolazin-Tal sowie Spitzenkonzentration: Zunahme der Belastungsdauer, der Zeit bis zur ST-Streckensenkung und der Zeit bis zum Auftreten von Angina pectoris.
ERICA <sup>8</sup>	1000 mg retardiert, 2 x tägl. plus 10 mg/Tag Amlodipin	Placebo plus 10 mg/Tag Amlodipin	565 Angina pectoris-Patienten mit einer Amlodipin-Basistherapie	Ranolazin: Signifikante Reduktion der wöchentlichen Angina pectoris-Attacken vs. Placebo (2,88 vs. 3,31; p = 0,028) Besonders ausgeprägter Ranolazin-Effekt bei Patienten mit häufigen Angina pectoris-Attacken
CARISA <sup>9</sup>	750 mg oder 1000 mg retardiert, 2 x tägl. plus antianginöse Basistherapie	Placebo plus antianginöse Basistherapie	823 Angina pectoris-Patienten mit symptomatischer chronischer Angina pectoris trotz Behandlung mit Atenolol, Amlodipin oder Diltiazem	Signifikante Verlängerung der Belastungsdauer mit Ranolazin vs. Placebo (115,6 s vs. 91,7 s; p = 0,01). Verlängerung der Zeiten bis zur ST-Streckensenkung und bis zum Auftreten von Angina pectoris mit Ranolazin. Signifikant weniger Angina pectoris-Attacken und Nitroglycerin-Gebrauch in der Ranolazin-Gruppe
TERISA <sup>11</sup>	1000 mg retardiert, 2 x tägl.	Placebo	949 Patienten mit Typ 2-Diabetes und chronischer stabiles Angina pectoris	Signifikante Reduktion der wöchentlichen Angina pectoris-Frequenz im Vergleich zu Placebo (3,8 vs. 4,3; p = 0,008). Geringerer wöchentlicher Nitroglycerin-Verbrauch (1,7 Hübe vs. 2,1 Hübe; p = 0,003)
MERLIN-TIMI 36 <sup>13</sup>	1000 mg retardiert, 2 x tägl. plus ACS-Basistherapie	Placebo plus ACS-Basistherapie	6560 Patienten mit Akutem Koronarsyndrom ohne ST-Streckenhebung	Nachweis der Sicherheit bei Hochrisikopatienten (kardiovaskulärer Tod und Myokardinfarkt in der Gesamtpopulation mit Ranolazin auf Placeboniveau) Signifikant weniger wieder auftretende Ischämien mit Ranolazin (13,9 % vs. 16,1 %; p = 0,03) Signifikante Reduktion mit Ranolazin des kombinierten Endpunktes (kardiovaskulärer Tod/ Myokardinfarkt/Ischämie) bei Patienten mit vorbestehender Angina pectoris Reduktion der kardiovaskulären Mortalität mit Ranolazin bei Patienten mit stabiler AP und PCI (1,7 % vs. 3,8 %; p = 0,027)

Ischämie-Verschlechterungen (Hazard Ratio: 0,77; p = 0,048) und war mit weniger Intensivierungen der antianginösen Behandlung assoziiert (Hazard Ratio: 0,77; p = 0,005, Abbildung 4). Die Belastungsdauer war nach 8 Monaten mit Ranolazin besser als mit Placebo (514 Sekunden vs. 482 Sekunden, p = 0,002). Die Häufigkeit symptomatischer Arrhythmien und die Gesamtmortalität waren in beiden Gruppen vergleichbar. Die in den Holter-EKG-Aufnahmen dokumentierten klinisch signifikanten Arrhythmien waren unter Ranolazintherapie signifikant seltener als unter Placebo (p < 0,001).

Besonders hervorzuheben ist, dass NSTEMI-Patienten mit Angina pectoris-Anamnese, optimaler hämodynamischer

Vortherapie und perkutaner Koronarintervention (n = 914) durch die zusätzliche Gabe von Ranolazin eine signifikant niedrigere kardiovaskuläre Mortalität aufweisen als unter Placebo (relative Risikoreduktion 55 % (1,7 % vs. 3,8 %; p = 0,027) (Tabelle 2).<sup>15</sup>

### Ranolazin bei Angina pectoris ohne obstruktive KHK

Mehta et al. verglichen in einer doppelblinden Cross over-Studie Ranolazin und Placebo bei 20 Frauen mit Angina pectoris und nachgewiesener Ischämie, aber ohne angiographisch sichtbare makrovaskuläre koronare Dysfunktion (maximale Stenosen

<50 % in allen Koronararterien).<sup>16</sup> Weiteres Einschlusskriterium war ein anormaler Adenosin-Stresstest im koronaren MRT ( $\geq 10$  % ischämisches Myokard) während der 12 Monate vor Studienbeginn. Die Studie setzte sich aus zwei vierwöchigen randomisierten Behandlungsperioden zusammen: Placebo oder Ranolazin [500 mg zweimal täglich während der ersten beiden Wochen, dann 1000 mg zweimal täglich, falls vertragen], danach 2 Wochen Wash out und Cross over. Alle Teilnehmerinnen füllten den Seattle Angina-Fragebogen (SAQ) und den Duke Activity Status Index (DASI) zu Beginn und nach jeder der beiden vierwöchigen Behandlungsperioden aus. Außerdem erfolgte zu diesen Zeitpunkten ein kardiales MRT.

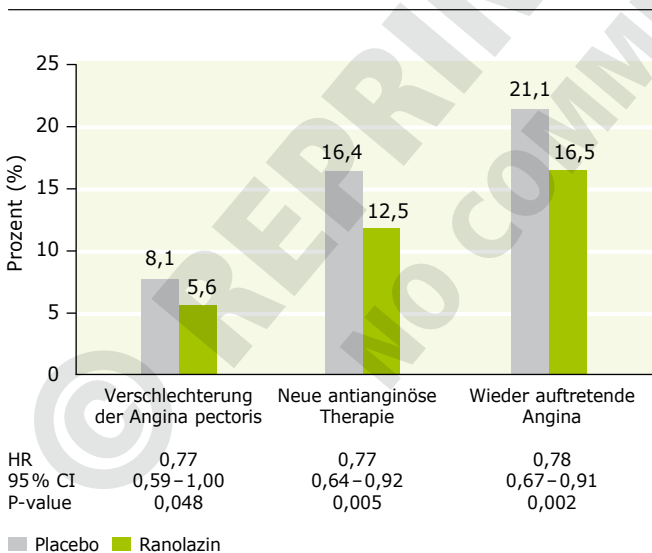
Drei der fünf SAQ-Subskalen (körperliche Funktionalität, Angina pectoris-Stabilität, Lebensqualität) waren mit Ranolazin besser als mit Placebo.

Das Koronar-MRT in Ruhe zeigte bei keiner Patientin Perfusionsanomalien. Bei Belastung führte Ranolazin zu einem tendenziell höheren mittelventrikulären myokardialen Per-

**Tabelle 2: Stabile AP in der Vorgeschichte + optimale ACS-Basistherapie und PCI innerhalb 30 Tage**

Endpunkte 1 Jahr Follow-Up	Ranolazin (n = 472)	Placebo (n = 442)	p
Rezidivierende Ischämie	21,3 %	29,8 %	0,011
Rez. Ischämie mit notwendiger Revaskularisation	9,4 %	16,8 %	<0,01
<b>Kardiovaskulärer Tod</b>	<b>1,7 %</b>	<b>3,8 %</b>	<b>0,027</b>

Effects of ranolazine in patients with acute coronary syndrome and stable angina according to whether they undergo percutaneous coronary intervention: Observations from the MERLIN-TIMI 36 Trial Benjamin Scirica et al. www.jacc.tctabstracts2012.com<sup>15</sup>



**Abbildung 4.** Antianginöser Effekt von Ranolazin bei MERLIN-TIMI-Patienten mit vorbestehender Angina pectoris <sup>14</sup>

fusionsreserve-Index (MPRI). Frauen mit einem niedrigen Ausgangs-MPRI ( $\leq 1,5$ ) hatten mit Ranolazin einen tendenziell höheren MPRI, während das bei Frauen mit einem MPRI  $> 1,5$  nicht der Fall war. Auch bei Frauen mit Veränderungen der Angina pectoris-Frequenz  $> 0$  (Placebo/Ranolazin) gab es einen Trend zu einem höheren MPRI in der Ranolazin-Gruppe im Vergleich zu Placebo (2,4 vs. 2,0;  $p = 0,059$ ).

Bei den 13 Frauen mit invasiver koronarer Reaktivitätstestung gab es in der Subgruppe mit niedrigem koronarem Blutfluss ( $< 3,0$ ) eine signifikante MPRI-Verbesserung mit Ranolazin (MPRI-Delta Placebo/Ranolazin 0,48 vs. -0,82;  $p = 0,04$ ).

### Myokard-Protektion bei elektiver perkutaner Koronarintervention

Bei 70 Patienten mit stabiler Angina pectoris, positivem Ischämietest und elektiver perkutaner Koronarintervention, die entweder 7 Tage vor der PCI Ranolazin (1000 mg zweimal täglich) oder Placebo randomisiert erhielten, reduzierte Ranolazin myokardiale Schäden signifikant.<sup>17</sup> Perioperative Myokardinfarkte (CKMB  $>$  dreifacher oberer Normwert) waren in der Ranolazin-Gruppe signifikant seltener als mit Placebo (6 % vs. 22 %;  $p = 0,041$ ). Auch Post-PCI-Troponin I oberhalb des dreifachen oberen Normbereiches war im Ranolazin-Arm signifikant seltener (9 % vs. 34 %;  $p = 0,02$ ) wie auch der Endpunkt MACE (Tod, Myokardinfarkt, erneute Revaskularisation) 30 Tage nach PCI (9 % vs. 28 %;  $p = 0,03$ ).

### Myokard-Perfusion

Die Effekte von Ranolazin auf die myokardiale Perfusion untersuchte eine nicht randomisierte Pilotstudie bei 20, durchschnittlich 64 Jahren alten Patienten mit bekannter oder sehr wahrscheinlicher KHK und reversiblen Perfusionsdefekten mittels Einzelphotonen-Emissionstomographie.<sup>18</sup> Die vierwöchige Behandlung mit Ranolazin (1000 mg zweimal täglich) war mit Verbesserungen der myokardialen Perfusion und Reduktionen der Ischämiesymptomatik assoziiert. Die Fahrradergometer-Belastungsdauer stieg von  $393 \pm 116$  Sekunden auf  $425 \pm 105$  Sekunden ( $p = 0,017$ ) und die Angina besserte sich bei 75 % der Patientinnen (15 von 20). In der Gesamtgruppe sanken die Stresssummen-Scores und die kombinierten Differenz-Scores. 70 % der Patienten (14 von 20) zeigten nach nur 4 Wochen Ranolazin-Therapie ein um 50 % reduziertes Ischämieareal unter Belastung im linken Ventrikel (Reduktion des Perfusionsdefektes im linken Ventrikel von 16 % auf 8 % ( $p = 0,003$ )).

### 2.2 Hämodynamische Effekte und Auswirkungen auf das EKG

Die Studien zeigten insgesamt keine klinisch relevanten Einflüsse von Ranolazin auf die Hämodynamik. In der RAN080-Studie gab es zwischen Ranolazin und Placebo keine statistisch signifikanten Unterschiede bei Blutdruck und Herzfrequenz in Ruhe sowie der Herzfrequenz am Ende der Belastung.

Die Herzarbeit (Herzfrequenz multipliziert mit dem systolischen Blutdruck) in Ruhe und bei Belastungsende sank in der RAN080-Studie mit Atenolol signifikant im Vergleich zu Ranolazin oder Placebo.<sup>6</sup> In MARISA und ERICA waren die Effekte von Ranolazin auf die hämodynamischen Parameter ebenfalls vernachlässigbar.<sup>7,8</sup>

Die Veränderungen des QTc-Intervalls versus Placebo betragen in der MARISA-Studie mit 500, 1000 und 1500 mg Ranolazin zweimal täglich 6, 7 und 11 ms während der Ranolazin-Talkonzentration und 5, 6 und 14 ms während der Ranolazin-Spitzenkonzentration.<sup>7</sup> Kein Patient brach die Behandlung wegen QTc-Verlängerungen ab. In der CARISA-Studie betragen die durchschnittlichen QTc-Verlängerungen im Vergleich zu Placebo mit 750 mg Ranolazin 6,1 ms und mit 1000 mg Ranolazin 9,2 ms.<sup>9</sup>

In MERLIN-TIMI 36 waren QTc-Verlängerungen in der Ranolazin-Gruppe etwas häufiger als in der Placebo-Gruppe (0,9 % vs. 0,3 %).<sup>13</sup> Symptomatische Arrhythmien waren in beiden Gruppen vergleichbar häufig (3,0 % mit Ranolazin vs. 3,1 % mit Placebo). Die in den Holter-EKG-Aufnahmen dokumentierten klinisch signifikanten Arrhythmien waren unter Ranolazintherapie signifikant seltener als unter Placebo ( $p < 0,001$ ).

### 3. Sicherheit und Verträglichkeit

Ranolazin erwies sich in den klinischen Studien als sichere und gut verträgliche Behandlungsoption für Patienten mit Angina pectoris. Unerwünschte Ereignisse (UE) waren in der RAN080-Studie in allen Gruppen gering. Häufigstes UE mit Ranolazin war Asthenie (12,3 % der Patienten vs. 16,9% mit Atenolol und 2,6 % mit Placebo), gefolgt von Dyspepsie (4,5 %; Atenolol: 0 %, Placebo: 1,3 %).

In der MARISA-Studie war die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse mit Ranolazin und Placebo vergleichbar.<sup>7</sup> Spezifische dosisabhängige Nebenwirkungen waren Benommenheit, Übelkeit, Asthenie und Obstipation.<sup>7</sup>

### 4. Kosteneffektivität

Wie bei allen innovativen Arzneimitteln ist die Behandlung mit Ranolazin mit höheren direkten Arzneimittelkosten verbunden als bisherige Behandlungsoptionen. Eine US-Amerikanische Studie untersuchte jetzt die Kosteneffektivität und die Auswirkungen von Ranolazin auf die Gesamtkosten der Behandlung von Patienten mit schlecht kontrollierter Angina pectoris, die zusätzlich lang wirksame Nitrate (Gruppe 1), Beta-Blocker bzw. Calcium-Antagonisten (Gruppe 2) oder Ranolazin erhielten (Gruppe 3).<sup>19</sup>

Die retrospektive Untersuchung analysierte die Kosten und Revaskularisierungsraten 6 Monate vor und nach einem Angina pectoris-Index-Ereignis, bei dem ein neues antanginöses Arzneimittel erstmals gegeben wurde, anhand der Datenbasis einer großen Versicherung. In die Analyse gingen 4.435 Angina pectoris-Patienten mit einem Index-Ereignis ein.

Während der 6-Monats-Periode vor dem Index-Ereignis waren medizinische Maßnahmen, Inanspruchnahme von Gesundheitsressourcen und die Gesamtkosten der medizinischen Versorgung in den drei Gruppen vergleichbar. In den 6 Monaten nach dem Index-Ereignis waren die Revaskularisierungsraten von Ranolazin-Patienten signifikant niedriger als von Nitrat- oder Beta-Blocker/Calcium-Antagonisten-Patienten (9,9 % vs. 15,4 % – 20,4 %). Die Gesamtbehandlungskosten pro Patient in der Post-Index-Ereignis-Periode waren mit Ranolazin (13.961 US\$) ebenfalls signifikant geringer als mit Nitraten (18.166 US\$;  $p < 0,001$ ) oder Beta-Blockern/Calcium-Antagonisten (17.612 US\$;  $p = 0,002$ ).

### DISKUSSION

Ranolazin reduzierte in den klinischen Studien die Angina pectoris-Symptomatik sowohl in der Monotherapie als auch in der Add on-Therapie signifikant und klinisch relevant. Die Linderung der Angina pectoris-Symptome mit Ranolazin wurde sowohl ohne relevante Veränderungen der makrovaskulären Hämodynamik erzielt als auch zusätzlich zu den Effekten klassischer, hämodynamisch wirkender Angina pectoris-Medikamente, die bis zu der maximal tolerierten Dosis (Blutdruck, Herzfrequenz) eingenommen wurden.

Die Häufigkeit der Angina pectoris-Attacken beeinflusst die Lebensqualität und Behandlungszufriedenheit von Patienten mit chronischer Angina pectoris entscheidend.<sup>20</sup> Bei vielen Angina pectoris-Patienten werden Revaskularisierungen speziell mit der Intention durchgeführt, die Angina pectoris-Symptomatik zu lindern.<sup>21</sup> Trotzdem benötigen viele Patienten ein Jahr nach der Revaskularisierung weiter eine Angina pectoris-Therapie.<sup>22</sup> Auf der anderen Seite steigern die hohen Revaskularisierungs- und Hospitalisationsraten klassisch behandelter Angina pectoris-Patienten die Behandlungskosten erheblich. Im Gegensatz dazu führten die unter Ranolazin niedrigeren Revaskularisierungsraten und Krankenhausbehandlungen in einer US-Amerikanischen Analyse auch zu geringeren Gesamtbehandlungskosten und belegten die Kosteneffektivität von Ranolazin im Vergleich zu Beta-Blockern, Calcium-Antagonisten oder lang wirksamen Nitraten.<sup>19</sup>

Diese Beobachtungen zeigen, dass es einen realen Bedarf für Angina pectoris-Therapien gibt, die – wie Ranolazin – kausal direkt an den ischämischen Myokardzellen ansetzen, um auch dort erfolgreich die Angina pectoris-Symptomatik zu verbessern, wo die klassischen antianginösen Medikamente nicht ausreichen.

Die CARISA-Studie demonstrierte, dass viele Patienten trotz klassischer Therapien (lang wirksame Nitrate, Beta-Blocker oder Calcium-Antagonisten) weiter Angina pectoris-Attacken haben und dass viele dieser Patienten von einer Zusatzbehandlung mit Ranolazin profitieren.<sup>9</sup> Besonders bemerkenswert ist, dass Ranolazin auch bei Patienten, die eine antianginöse Basistherapie in der maximalen hämodynamisch tolerierten



Dosierung erhalten, die Belastungsdauer erhöht und die Zahl der wöchentlichen Angina pectoris-Attacken reduziert.<sup>10</sup> In der Subgruppe der Patienten mit einer besonders niedrigen Herzfrequenz zu Studienbeginn ( $\leq 60$  Schläge/Minute) verlängerte Ranolazin die Belastungsdauer ebenfalls placebo-korrigiert signifikant. Weiterhin wurde gezeigt, dass Ranolazin auch bei Angina pectoris-Patienten mit Typ 2 Diabetes effektiv ist.<sup>11</sup>

Die MERLIN-TIMI-36-Studie zeigte, dass Ranolazin auch bei Hochrisikopatienten mit Z.n. ACS rezidivierende Myokardischämien effektiv reduzieren kann. Ranolazin hatte keine negativen Auswirkungen auf die Gesamt-Mortalität oder auf die Inzidenz symptomatischer Arrhythmien. Bei Patienten mit NSTEMI-ACS und Angina pectoris in der Anamnese, die sich einer perkutanen Koronarintervention unterzogen, senkte Ranolazin darüber hinaus die kardiovaskuläre Mortalität signifikant.<sup>15</sup> Weiterhin wurde ein myokardprotektiver Effekt von Ranolazin während der perkutanen Koronarintervention gezeigt.<sup>17</sup>

Anders als die klassischen Angina pectoris-Medikamente lindert Ranolazin die Angina pectoris-Symptomatik, ohne die makrovaskuläre Hämodynamik in relevanter Weise zu beein-

flussen, da es direkt auf zellulärer Ebene durch Hemmung des pathologisch erhöhten späten Natriumeinstroms wirkt und durch die Reduktion der Calciumüberladung im Myozyten die Ischämiefolgen reduziert. Dieses Wirkprofil macht Ranolazin zu einem gut geeigneten Kombinationspartner klassischer Angina pectoris-Medikamente. Es ermöglicht auch Patienten mit niedrigen bis normalen Blutdruck- und Herzfrequenzwerten eine wirksame Reduktion der ischämischen Beschwerden. Darüber hinaus bietet Ranolazin auch eine effektive Therapieoption für solche Patienten mit Angina pectoris-Symptomatik, bei denen keine relevanten Stenosen der Koronararterien nachweisbar sind. Diese Patienten werden bislang häufig als „therapieresistent“ eingestuft und haben jetzt eine neue Therapiechance.

In vielen Fällen liegen der Angina pectoris-Symptomatik von Patienten Störungen der kardialen Mikrozirkulation zugrunde. Diese Patienten sind aber genauso gefährdet wie Angina pectoris-Patienten mit obstruktiver KHK. Der Nachweis von Ischämien und Angina pectoris ist auch in dieser Population ein starker Prädiktor für unerwünschte kardiale und vaskuläre Ereignisse wie Herzinfarkt, Schlaganfall und plötzlicher Herztod.<sup>23</sup>

## Expertenkommentar

von Prof. Dr. Bauersachs, Klinik für Kardiologie und Angiologie, Medizinische Hochschule Hannover

Patienten mit typischer Angina pectoris (AP) weisen in vielen Fällen – auch bei Ischämienachweis in der Myokardszintigraphie bzw. in anderen Ischämietests – keine signifikante Koronarstenose auf. Teils sind die Koronararterien komplett blande bzw. sind zwar arteriosklerotisch verändert, jedoch ohne relevante Stenose. Auch nach einer Koronarintervention oder nach einer Bypassoperation sind zahlreiche Patienten nicht bzw. nicht dauerhaft frei von AP. Der Leidensdruck vieler Patienten ist hoch, wiederholte elektive wie auch notfallmäßige Krankenhauseinweisungen sind häufig.

Die Therapie mit Nitraten ist zwar im akuten AP-Anfall meist prompt wirksam, in der chronischen Anwendung jedoch mäßig erfolgreich und oft limitiert durch Toleranzentwicklung bzw. Nebenwirkungen wie Flush-Symptomatik und/oder Kopfschmerzen. Zudem wird den Nitraten in der Daueranwendung eine Steigerung des vaskulären oxidativen Stresses zugeschrieben. Langwirksame Calciumantagonisten haben zwar antianginöse Potenz, sind jedoch limitiert durch Ödemneigung und Hypotonie.

Weder für Nitrate noch für Calciumantagonisten ist eine prognostische Verbesserung bei Patienten mit AP nachgewiesen; sogar die für die standardmäßig bei AP eingesetzten Betablocker gibt es keinen Nachweis einer Prognoseverbesserung unter einer heutzutage angewendeten Therapie mit ASS, Statin und ACE-Hemmer.

Vor diesem Hintergrund bietet Ranolazin, ein Hemmer des späten Natriumeinstroms mit konsekutiver Verminderung der pathologischen Calcium-Überladung der Kardiomyozyten, ein willkommenes zusätzliches Therapieprinzip für Patienten mit AP-Beschwerden. Ranolazin senkt signifikant und klinisch relevant die Zahl von AP-Episoden und verlängert die Belastungszeit. Die Wirksamkeit von Ranolazin ist belegt sowohl in der Monotherapie als auch bei Patienten, die bereits ein oder mehrere antianginöse Pharmaka einnehmen. Von großem Vorteil durch das einzigartige Wirkprinzip ist die Neutralität in Bezug auf Blutdruck und Herzfrequenz, die unbeeinflusst bleiben. Die große MERLIN-Studie hat die Sicherheit von Ranolazin auch nach akutem Koronarsyndrom belegt; in der Subgruppe der Patienten mit stabiler AP vor der akuten Symptomatik, welche innerhalb von 30 Tagen nach Randomisierung eine Koronarintervention erhielten, zeigte sich auch eine Senkung der kardiovaskulären Todesfälle.

Für die klinische Anwendung ist es wichtig, die Anfangsdosis von 2 x 375 mg sukzessive über 2 x 500 mg auf 2 x 750 mg zu steigern, um den optimalen antianginösen Effekt zu erzielen. Ranolazin stellt eine wichtige Erweiterung für die antianginöse Therapie dar sowohl für Patienten mit bekannter koronarer Herzkrankheit als auch für Patienten ohne signifikante Koronarstenose.

## SCHLUSSFOLGERUNGEN

Ranolazin hat gegenüber den üblichen Standardtherapien (Nitrate, Ca-Antagonisten, Beta-Blocker) einen innovativen, eigenständigen zellulären Wirkmechanismus, der die makrovaskuläre Hämodynamik kaum beeinflusst, dafür aber direkt auf die ischämischen Myokardzellen einwirkt: Ranolazin hemmt den bei Ischämie erhöhten späten Natriumeinstrom in die Myokardzelle und verhindert dadurch intrazelluläre Calcium-Überladungen mit allen potentiell deletären Folgen

(Apoptose, Nekrose). Ranolazin reduziert auf diese Weise Angina pectoris-Attacken unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache der Ischämie, da es direkt an der zellulären Endstrecke ansetzt. Daher ist Ranolazin nicht nur als Add on-Therapie wirksam bei Patienten, die auf klassische antianginöse Basistherapien unzureichend ansprechen, sondern auch als Monotherapie (z.B. bei Unverträglichkeit von Betablockern) und bei Angina pectoris-Patienten ohne relevante Koronarstenosen.

## Fazit für die Praxis

- Ranolazin hemmt den bei Ischämie erhöhten späten Natriumeinstrom in die Myokardzellen und verhindert dadurch potentiell toxische intrazelluläre Calcium-Überladungen.
- Ranolazin senkt als Add on-Therapie zu klassischen Angina pectoris-Medikamenten die Zahl der Angina pectoris-Attacken und den Nitroglycerinverbrauch und verlängert die Belastungsdauer sowie die Zeit bis zum Auftreten von ST-Streckensenkungen.
- Ranolazin war in klinischen Studien auch bei solchen Patienten antianginös wirksam, die bereits die maximal vertragene Dosis von Betablockern, Calcium-Antagonisten oder lang wirksamen Nitraten ohne nachhaltigen Erfolg erhielten.
- Ranolazin reduziert auch bei Patienten mit mikrovaskulärer Dysfunktion (keine makroskopischen Koronarstenosen) die Angina pectoris-Symptomatik.
- Ranolazin vermindert die Zahl von Revaskularisationen und Krankenhauseinweisungen, die sonst wegen fortbestehender Angina pectoris-Attacken unter Therapie mit klassischen antianginösen Medikamenten häufiger durchgeführt werden. Infolgedessen ist die Ranolazin-Therapie mit niedrigeren Gesamtbehandlungskosten assoziiert als die Standard-Therapie.
- Bei NSTEMI-ACS-Patienten mit stabiler Angina pectoris in der Anamnese, die sich einer perkutanen Koronarintervention unterziehen, führte die Gabe von Ranolazin zusätzlich zur leitliniengerechten Basistherapie zu einer signifikanten Reduktion der kardiovaskulären Mortalität.

## Literatur

- 1 Camici PG, Crea F. Coronary microvascular dysfunction. *N Engl J Med* 2007; 356: 830-840
- 2 Herrmann J, Kaski JC, Lerman A. Coronary microvascular dysfunction in the clinical setting: from mystery to reality. *Eur Heart J* 2012; 33: 2771-2781
- 3 Gintant GA, Datyner NB, Cohen IS. Slow inactivation of a tetrodotoxin-sensitive current in canine cardiac Purkinje fibers. *Biophys J* 1984; 45: 509-512
- 4 Ju YK, Saint DA, Gage PW. Hypoxia increases persistent sodium current in rat ventricular myocytes. *J Physiol* 1996; 497: 337-347
- 5 Noble D, Noble PJ. Late sodium current in the pathophysiology of cardiovascular disease: consequences of sodium-calcium overload. *Heart* 2006; 92 (Suppl 4):iv1-iv5
- 6 Rousseau MF, Pouleur H, Cocco G, Wolff AA. Comparative efficacy of ranolazine versus atenolol for chronic angina pectoris. *Am J Cardiol* 2005; 95: 311-316
- 7 Chaitman BR, Skettino SL, Parker JO et al. Anti-ischaemic effects and long-term survival during ranolazin monotherapy in patients with chronic severe angina. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1375-1382
- 8 Stone PH, Gratsiansky NA, Blokhin A, Huang IZ, Meng L; ERICA Investigators. Antianginal efficacy of ranolazine when added to treatment with amlodipine: the ERICA (Efficacy of Ranolazine in Chronic Angina) trial. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:566-575
- 9 Chaitman BR, Pepine CJ, Parker JO et al. Effects of ranolazin with atenolol, amlodipin, or diltiazem on exercise tolerance and angina frequency in patients with severe chronic angina. *JAMA* 2004;291:309-316
- 10 Sendón JL, Lee S, Cheng ML, Ben-Yehuda O. Effects of ranolazine on exercise tolerance and angina frequency in patients with severe chronic angina receiving maximally-tolerated background therapy: analysis from the Combination Assessment of Ranolazine In Stable Angina (CARISA) randomized trial. *Eur J Prev Cardiol* 2012;19(5):952-9
- 11 Kosiborod M, Arnold SV, Spertus JA, McGuire DA Li Y, Yue P, Ben-Yehuda O, Katz A, Jones PG, Olmsted A, Belardinelli L, Chaitman BR. Evaluation of Ranolazine in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Chronic Stable Angina. Results from the TERISA randomized clinical trial. *J Am coll Cardiol* 2012; DOI: 10.1016/j.jacc.2013.02.011
- 12 Morrow DA, Scirica BM, Chaitman BR, McGuire DK, Murphy SA, Karwatowska-Prokopczuk E, McCabe CH, Braunwald E; MERLIN-TIMI 36 Investigators Evaluation of the glycometabolic effects of ranolazine in patients with and without diabetes mellitus in the MERLIN-TIMI 36 randomized controlled trial. *Circulation*. 2009; 119: 2032-2039
- 13 Morrow DA, Scirica BM, Karwatowska-Prokopczuk E et al. Effects of ranolazine on recurrent cardiovascular events in patients with non-ST-elevation acute coronary syndroms. *JAMA* 2007;297: 1775-1783
- 14 Wilson SR, Scirica BM, Braunwald E et al. Efficacy of ranolazine in patients with chronic angina. *J Am College of Cardiology* 2009; 53: 1510-1516
- 15 Scirica B, Murphy S, Karwatowska-Prokopczuk E, Walker G, Belardinelli L, Ben-Yehuda O, Morrow D. Effects of ranolazine in patients with acute coronary syndrome and stable angina according to whether they undergo percutaneous coronary intervention: Observations from the MERLIN-TIMI 36 Trial. *JACC* 2012; 60 (Suppl), B210
- 16 Mehta PK, Goykhman P, Thomson LE, et al. Ranolazine improves angina in women with evidence of myocardial ischemia but no obstructive coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Imaging* 2011; 4: 514-522
- 17 Pelliccia F, Pasceri V, Marazzi G, Rosano G, Greco C, Gaudio C A pilot randomized study of ranolazine for reduction of myocardial damage during elective percutaneous coronary intervention. *Am Heart J* 2012; 163: 1019-1023
- 18 Venkataraman R, Belardinelli L, Blackburn B, Heo J, Iskandrian AE. A study of the effects of ranolazine using automated quantitative analysis of serial myocardial perfusion images. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009;2:1301-1309
- 19 Phelps CE, Buysman EK, Gomez G: Costs and clinical outcomes associated with use of ranolazine for treatment of angina. *Clinical Therapeutics* 2012;34:1395-1407
- 20 Beinart SC, Sales AE, Spertus JA, Plomondon ME, Every NR, Rumsfeld JS. Impact of angina burden and other factors on treatment satisfaction after acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2003;146:646-652
- 21 Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, et al.; American College of Cardiology; American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina). ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina - summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina). *J Am Coll Cardiol* 2003;41:159-168
- 22 Holubkov R, Laskey WK, Haviland A et al. Angina 1 year after percutaneous coronary intervention: a report from the NHLBI Dynamic Registry. *Am Heart J*. 2002;144:826-833
- 23 Johnson BD, Shaw LJ, Buchthal SD, et al. Prognosis in women with myocardial ischemia in the absence of obstructive coronary disease: results from the National Institutes of Health-National Heart, Lung, and Blood Institute-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *Circulation* 2004; 109: 2993-2999