DER ARZNEIMITTELBRIEF

Jg. 48, S. 76; Ausgabe 10 / 2014

Ivabradin: Kein Nutzen bei stabiler koronarer Herzkrankheit, nur Schaden

Ivabradin (Procoralan®) ist für zwei Indikationen zugelassen: Für die Behandlung der stabilen Koronaren Herzkrankheit (KHK) und der Herzinsuffizienz. Laut Fachinformation ist Ivabradin bei KHK indiziert, wenn Sinusrhythmus und trotz ausreichender Betablockade ein Ruhepuls > 60/Min. bestehen (1). Hintergrund ist das hypothetische Konzept, dass ein hoher Puls bei Herzkranken prognostisch ungünstig ist und sich eine Senkung der Frequenz daher günstig auswirken muss. In den Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) zur Behandlung der stabilen KHK wird Ivabradin als Zweitlinienmedikament neben langwirkenden Nitraten oder Nicorandil oder Ranolazin empfohlen, je nach Herzfrequenz, Blutdruck und Verträglichkeit. Es handelt sich um eine IIa-Empfehlung mit dem Evidenzgrad B (2).

Wir konnten und können weder das Konzept noch diese Bewertung in der Leitlinie nachvollziehen. Die Ergebnisse der BEAUTIFUL-Studie haben wir 2008 als „kärglich“ bewertet und die Darstellung als manipulativ (3). Nun bestätigen die Ergebnisse der SIGNIFY-Studie diese Einschätzung (4). In dieser doppelblinden, randomisierten, plazebokontrollierten Studie an 1139 (!) Zentren in 51 Ländern wurde der mögliche Nutzen von Ivabradin zusätzlich zu einer antianginösen Standardtherapie bei Patienten mit stabiler KHK untersucht. Ausschlusskriterien waren u.a. Herzinsuffizienz und Vorhofflimmern. Insgesamt wurden für diese vom pharmazeutischen Unternehmer Servier initiierte und finanzierte Studie > 19.000 Patienten rekrutiert. Die Patienten waren im Mittel 65 Jahre alt, 72% waren Männer und 43% Diabetiker. Drei Viertel der Patienten hatten einen Myokardinfarkt in der Anamnese und 68% eine koronare Revaskularisation (PCI). Bei 63% wurde die Angina pectoris als „aktivitätsmindernd“ eingeschätzt (Canadian Cardiovascular Society-Klasse ≥ II). Die Basistherapie bestand aus ASS (91%), Betablocker (83%) und Statin (92%). 31% nahmen zusätzlich einen Kalziumantagonisten ein und 40% ein Nitrat, 62% einen ACE-Hemmer, 22% einen Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker und 31% ein Antidiabetikum.

9.550 Patienten erhielten zusätzlich Ivabradin und 9.552 Plazebo. Jeder fünfte Patient setzte Ivabradin im Studienverlauf wieder ab, meist wegen Bradykardien (Abbruchrate bei Plazebo: 14,5%). Der primäre Endpunkt in SIGNIFY war zusammengesetzt aus kardiovaskulärem Tod und nicht-tödlichem Myokardinfarkt. Die mediane Nachbeobachtung betrug 27,8 Monate. Das Ergebnis war eindeutig. Es gab keinen Unterschied zwischen Ivabradin und Plazebo, weder hinsichtlich des primären Endpunkts (6,8% vs. 6,4%; Hazard Ratio: 1,08; 95%-Konfidenzintervall: 0,96-1,2; p = 0,20) noch bei irgendeinem prädefinierten sekundären Endpunkt. Dagegen erhöhte Ivabradin die Komplikationsrate. Signifikant mehr Patienten erlitten eine symptomatische Bradykardie (7,9% vs. 1,2%), Vorhofflimmern (5,3% vs. 3,8%) oder Ivabradin-typische Lichtwahrnehmungen (= Phosphene; 5,4% vs. 0,5%).

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

Fazit: Ivabradin bringt Patienten mit stabiler KHK und antianginöser Standardtherapie klinisch keinen kardiovaskulären Zusatznutzen. Nach den Ergebnissen der SIGNIFY-Studie schadet es dagegen beträchtlich (Bradykardien, Vorhofflimmern). Ivabradin sollte aus den Behandlungsleitlinien der KHK gestrichen werden.

Literatur

1. FachinformationProcoralan: Link zur Quelle (Zugriff am10.9.2014).
2. 2013 ECSGuidelines on the management of stable coronary artery disease: Eur. Heart J.2013, **34**, 2949. Link zur Quelle
3. Fox, K., etal. (BEAUTIFUL = The mor**B**idity-mortality **E**v**A**l**U**a**T**ionof the **I(f)** inhibitor ivabradine in patients with coronary disease andleft ventric**UL**ar dysfunction): Lancet 2008, **372**, 807 Link zur Quelle. AMB 2008, **42**, 87. Link zur Quelle
4. Fox, K., et al. (SIGNIFY = **S**tudy assess**I**n**G** the morbidity-mortalitybe**N**efits of the **If** inhibitor ivabradine in patients with coronar**Y**artery disease): N. Engl. J. Med. 2014, 5.Sept.: Link zur Quelle

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.