

SIGNIFY-Studie enttäuscht

# Ivabradin kann Progression der KHK nicht aufhalten

**Unangenehme Überraschung: Bei KHK ohne Herzschwäche hat der Frequenzsenker Ivabradin keinen Einfluss auf die Krankheitsprogression. Patienten mit Angina pectoris schadete die Behandlung sogar, lautete das nicht erwartete Ergebnis der SIGNIFY-Studie.**

— Als der renommierte Kardiologe und frühere ESC-Präsident Prof. Kim Fox, National Heart and Lung Institute am Imperial College in London, beim ESC-Kongress 2014 ans Rednerpult trat, um die Ergebnisse der SIGNIFY-Studie zu verkünden, schickte er vorweg, dass die Studie mehr Fragen aufwirft als Antworten gibt. Mehr noch: Sie setze ein Fragezeichen hinter das derzeitige Verständnis der Pathophysiologie der koronaren Herzkrankheit und des Myokardinfarkts.

**Heraus kam das Gegenteil der Studienhypothese**

In der Tat hat die Studie das Gegenteil von dem erbracht, was sich die Autoren erhofft hatten. Gerade jene Patienten scheinen eine Risikoerhöhung zu erfahren, bei denen man einen besonders großen Therapienutzen vermutet hatte.

Ivabradin (Procoralan®), das durch selektive Blockade der If-Kanäle am Sinusknoten die Herzfrequenz verlangsamt, wirkt symptomatisch bei KHK. Bei Herzinsuffizienz verhindert es Komplikationen. In der SHIFT-Studie verbesserte es die Prognose bei chronischer Herzinsuffizienz. In der BEAUTIFUL-Studie konnte es hingegen bei KHK-Patienten mit ein-

geschränkter linksventrikulärer Funktion den Verlauf nicht generell günstig beeinflussen. Subgruppenanalysen hatten aber die Hoffnung genährt, dass auch diese Patienten prognostisch profitieren, sofern die Herzfrequenz über 70 Schläge pro Minute beträgt. Dies schien v. a. für symptomatische KHK-Patienten zu gelten.

**Studie mit 19 100 Patienten**

Diesem Subgruppen-Ergebnis wollten die SIGNIFY-Autoren auf den Grund gehen. Dazu konzipierten sie eine Doppelblindstudie mit 19 100 Patienten, die im Schnitt 28 Monate mit Ivabradin oder mit Placebo behandelt wurden. Gegenüber BEAUTIFUL veränderten sie zwei Parameter:

1. Als Studienkollektiv wählten sie KHK-Risikopatienten, deren linksventrikuläre Funktion nicht eingeschränkt war.
2. Sie erhöhten die Dosis von Ivabradin auf 2 x 7,5 mg/d bis 2 x 10mg/d, um eine Zielfrequenz von 55–60 Schlägen pro Minute anzustreben.

Von Seiten der Pathophysiologie gab es gute Gründe zur Annahme, dass die Therapie wirksam sein müsste, so Fox: „Wir haben viele Hinweise, dass eine schnelle Herzrate in der Pathogenese der

Atherosklerose und der koronaren Plaqueruptur eine wichtige Rolle spielt. Unser Credo lautete daher: Je langsamer, desto besser. Bremse das Herz, und du gewinnst gegen die Krankheit.“

Die Studienpatienten wurden nach neuestem Standard behandelt. Wohl auch deshalb war ihre Prognose gut: Nur 2,8% erlitten über einen Zeitraum von einem Jahr einen Infarkt oder einen Tod aus kardiovaskulärer Ursache.

**Primärer Endpunkt „neutral“**

Die Ivabradin-Behandlung hatte darauf keinen Einfluss: Der Endpunkt trat bei 6,8% der Verum- und 6,4% der Placebo-Patienten auf – kein Unterschied. Allerdings zeigte eine präspezifizierte Analyse jener 12 049 Studienpatienten, die aufgrund von Angina-pectoris-Beschwerden körperlich eingeschränkt waren, dass in dieser Risikogruppe Herztod und Herzinfarkt sogar um 18% häufiger auftraten (3,37 vs. 2,86% pro Jahr).

Andererseits wurde die Angina-pectoris-Symptomatik durch Ivabradin signifikant verbessert. Auch das Risiko für koronare Revaskularisationen sank.

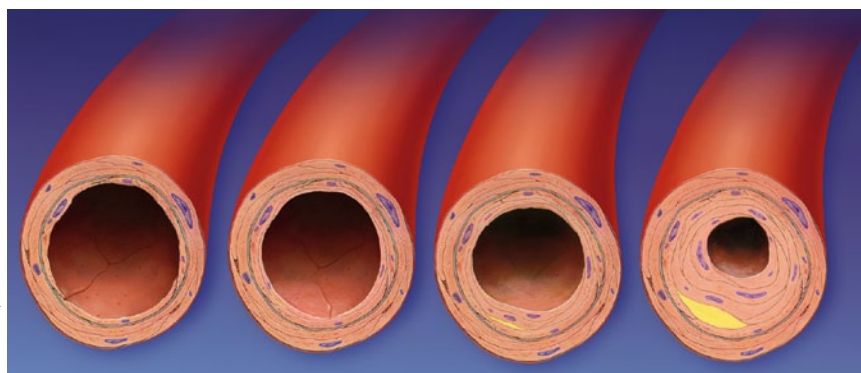
**Schlussfolgerung**

Fazit von Prof. Fox: Ivabradin kann die Progression der KHK nicht aufhalten. Aufgrund der Risikoerhöhung bei symptomatischen Patienten ist die europäische Arzneimittelbehörde EMA im Begriff, alle Daten zu Ivabradin in der Indikation KHK noch einmal zu bewerten.

Die Ursachenforschung ist nun im vollen Gange. Ein Grund mag die erhöhte Dosierung gespielt haben. Immerhin 19% der Verumpatienten, aber nur 2,5% der Placebopatienten, erlitten Bradykardien. Nun wird analysiert, ob diese bei den KHK-Patienten den Ausschlag für die Risikoerhöhung gegeben haben.

**Dr. med. Dirk Einecke**

Quelle: ESC-Kongress, Barcelona, 30.8.–3.9.2014; Fox K et al. Ivabradine in Stable Coronary Artery Disease without Clinical Heart Failure. *N Engl J Med*. 31. August 2014, DOI: 10.1056/NEJMoa1406430



Wie lässt sich die Stenosierung stoppen?

© lom123 / Fotolia.com