

SIGNIFY: Falsche Hypothese entlarvt?

Ivabradin ohne Effekt bei der stabilen Angina

Eine Subgruppenanalyse der BEAUTIFUL-Studie gab den Anstoß. Nun falsifizierte die SIGNIFY-Studie die Hypothese, dass die Reduktion der Herzfrequenz bei der stabilen Angina von prognostischem Nutzen sein könnte. In dieser placebo-kontrollierten Studie an über 19 000 KHK-Patienten platzte der Traum.

In der SIGNIFY-Studie wurde der primäre Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod oder nicht-tödlichen Herzinfarkt nach beinahe 28 Monaten in der Placebo-Gruppe von 6,4% der Patienten erreicht, in der Verum-Gruppe von 6,8% ($p=0,20$). Das sagt fast alles.

Nach dreimonatiger Studiendauer gab es noch Grund zur Zuversicht, denn die Herzfrequenz sank im Vergleich zum Placebo im Schnitt um 10 Schläge pro Minute, was sich nach der zugrundeliegenden Rationale in einer Prognoseverbesserung niederschlagen hätte müssen. Tat es aber nicht.

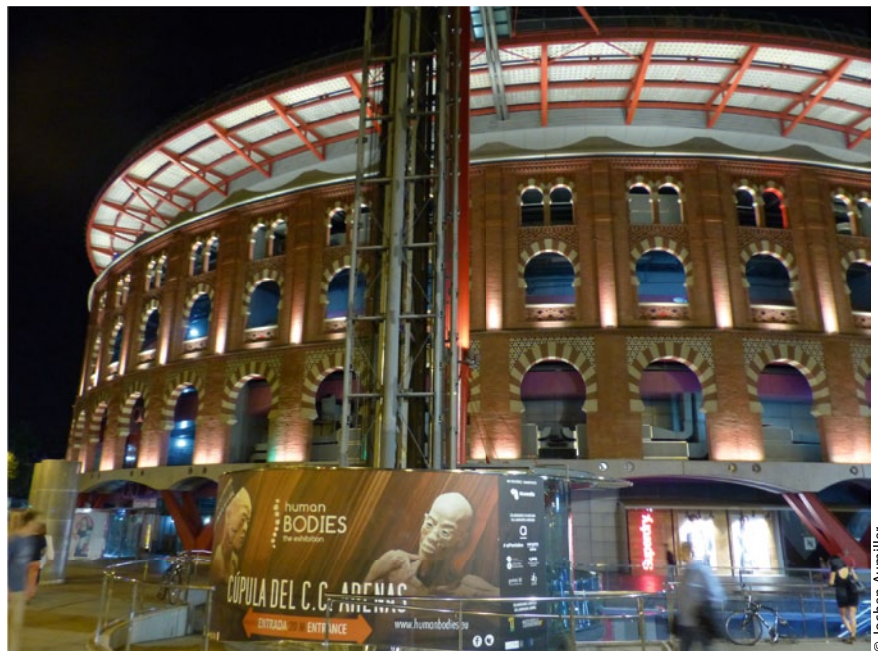
Falsch gedacht? Nach Prof. Kim Fox vom National Heart and Lung Institute am Imperial College in London dürfte das wohl der Fall sein. „Wenn die primäre kardiovaskuläre Wirkung von Ivabradin die Frequenzsenkung ist“, so kommentierte Fox vor der Fachpresse, „lassen die Ergebnisse dieser Studie vermuten, dass eine erhöhte Herzfrequenz lediglich ein Risikomarker ist, aber keine modifizierbare Determinante für den Outcome – wohlgermerkt bei Patienten mit stabiler KHK ohne Herzinsuffizienz.“

Beunruhigend in SIGNIFY ist eine präspezifizierte Untergruppenanalyse von Patienten mit schwerer Angina (nach der kanadischen Klassifikation Stufe 2), immerhin eine große Gruppe von 12 000 Patienten. Bei ihnen zeigte sich ein negativer Trend: In der Ivabradin-Gruppe erreichten 7,6% den primären Endpunkt, in der Placebo-Gruppe 6,5%.

Dr. med. Jochen Aumiller

Quelle: Fox K, Ford I, Steg PG, et al. Ivabradine in stable coronary artery disease without clinical heart failure. *N Engl J Med* 2014; DOI:10.156/NEJMoa1406430.

Ohman EM, Alexander KP. The challenges of chronic angina. *N Engl J Med* 2014; DOI:10.156/NEJMe1409369



© Jochen Aumiller

In diesem Jahr fand der ESC-Kongress in Barcelona statt. Manch ein Traum platzte hier. So konnte mit einer Senkung der Herzfrequenz die Prognose bei stabiler Angina nicht verbessert werden. Der schönen Architektur dieser Stadt tat dies aber keinen Abbruch.

Basisdaten von SIGNIFY

An der SIGNIFY (Study Assessing the Morbidity-Mortality Benefits of the If Inhibitor Ivabradine in Patients with Coronary Artery Disease-)Studie nahmen Patienten mit chronischer KHK ohne klinische Zeichen einer Herzinsuffizienz und einer Herzfrequenz von mindestens 70 Schlägen in der Minute teil. Eingeschlossen wurde ebenfalls eine große Gruppe von 12 049 Patienten mit schwerer, aktivitätslimitierender Angina.

Nach drei Monaten lag die Herzfrequenz in der Verum-Gruppe bei 60, in der Placebo-Gruppe bei 71. Die Rate an Bradykardien erreichte – vorhersehbar – unter Ivabradin 18%, mit Placebo 2,3%.

Fast zwei Drittel der Probanden hatten eine PCI oder Bypass-Operation hinter sich, ein Großteil (63,1%) wies zu Beginn die CCS-Klasse 2 auf, das heißt eine aktivitätslimitierende Angina. Die mittlere Auswurfraction betrug 56,4%.

Die Dosis von Ivabradin wurde auf eine Zielfrequenz von 55 bis 60 Schläge in der Minute titriert, bis zu 10 mg zwei mal täglich. Im Schnitt nahmen die Patienten 8,2 mg zweimal täglich. Leitlinienkonform nahmen 83% der Studienpopulation auch Beta-blocker.