

Herzfrequenzreduktion bei der stabilen Angina pectoris und Ergebnisse zu Ivabradin

Felix Post, Thomas Münzel

Übersicht

Einleitung	231
Koronarer Blutfluss und Myokardfunktion	231
Therapie der stabilen Angina pectoris	234

Einleitung

Zahllose epidemiologische Studien konnten eindrucksvoll belegen, dass es eine enge Korrelation zwischen der Ruheherzfrequenz und der Lebenserwartung bei gesunden Menschen, aber auch bei Patienten mit einer koronaren Herzerkrankung (KHK) gibt. Mehrere Gründe sprechen dafür, dass insbesondere Patienten mit einer KHK von einer Herzfrequenzreduktion besonders profitieren. Der größte Teil der Koronarperfusion findet während der Diastole statt, in einer Phase, in der die Wandspannung deutlich niedriger ist als in der Systole und somit die Verlängerung der Diastolenzeit offensichtliche Vorteile in Bezug auf die Koronarperfusion bietet. Inhalte dieses Übersichtsartikels sind die pathophysiologischen Grundlagen der Koronarschämieentstehung, das Krankheitsbild stabile Angina pectoris und vorklinische und klinische Ergebnisse der Studien mit dem I_f-Kanalinhibitor Ivabradin, wobei der Schwerpunkt auf Vergleichen mit den antiischämischen Wirkungen von Betablockern liegt.

Koronarer Blutfluss und Myokardfunktion

Regulierung des koronaren Blutflusses

Die Koronargefäße werden während der Diastole durchblutet. Hierfür ist in erster Linie der Druckgradient zwischen dem mittleren arteriellen Druck in der Aortenwurzel und dem mittleren Druck im rechten Vorhof verantwortlich. Neben dem Druckgradienten spielt natürlich die Dauer der Diastole eine entscheidende Rolle. Beide Parameter bilden das diastolische Druck-Zeit-Integral, welches eine essenzielle mechanische Determinante des koronaren Blutflusses darstellt. Zusätzliche Parameter, die den Koronarfluss regulieren, sind die Autoregulation, die metabolische Vasomotion, das Endothel und die neurohumorale Regulation.

Der koronare Blutfluss wird reguliert durch den Druckgradienten, die Dauer der Diastole, die Autoregulation, die metabolische Vasomotion, das Endothel und die neurohumorale Regulation.

Koronare Autoregulation. Die koronare Autoregulation beschreibt die Reaktion der Koronargefäße auf Änderungen des koronaren Perfusionsdrucks und ist eine myogene Antwort der glatten Gefäßmuskulatur auf Änderungen des transmuralen Drucks [1]: Steigt der koronare Perfusionsdruck, erweitern sich die Ge-

fäße, sinkt er, verengen sie sich. Im Ergebnis ist der Koronarfluss über einen weiten Bereich, der zwischen 50 und 130 mm Hg liegt, konstant.

Metabolische Vasodilatation. Die metabolische Vasodilatation beschreibt ein komplexes Zusammenspiel, bei dem Adenosin, ATP, Kaliumkanäle und auch Stickstoffmonoxid beteiligt sind. Sie ist die Antwort der Koronargefäße auf einen geänderten Myokardmetabolismus, was wiederum sekundär zu Änderungen der Herzleistung führt [2]. Durch diesen Mechanismus wird gewährleistet, dass in Situationen vermehrter myokardialer Arbeit die Koronarperfusion entsprechend gesteigert wird und umgekehrt.

Endothel. Das Endothel reguliert den koronaren Blutfluss ganz entscheidend, indem es vasodilatierende Moleküle wie Stickstoffmonoxid und Prostacyclin und vasokonstriktorisches wirksame Substanzen wie Endothelin und Superoxidanion freisetzt. Superoxidanion ist als freies Sauerstoffradikal in der Lage, NO abzubauen und damit indirekt eine Vasokonstriktion auszulösen [3].

Neurohumorale Regulation. Die neurohumorale Regulation des Koronarkreislaufs wird in erster Linie durch die Freisetzung von Noradrenalin aus den sympathischen Nervenfasern und die Konzentration an zirkulierendem Adrenalin aus dem Nebennierenmark bestimmt. Adrenalin und Noradrenalin stimulieren β_1 -Rezeptoren am Myokard und induzieren somit eine positiv inotrope Wirkung am Myokard. Gleichzeitig bewirken sie über eine Stimulation von β_2 -Rezeptoren eine direkte Vasodilatation und über eine Stimulation von α_1 -Rezeptoren eine Vasokonstriktion. Die Konstriktion der Koronararterien wird über α_2 -Rezeptorenaktivierung induziert [3].

Herzfrequenz und koronarer Blutfluss

Herzfrequenz am gesunden Herz. Eine Steigerung der Herzfrequenz führt am gesunden Herzen linear zu einer Steigerung des Sauerstoffverbrauchs [4], welcher sekundär den Koronarfluss steigert – in erster Linie über eine metabolische Dilatation [5]. Das Verhältnis Koronarfluss/Herzzyklus ist bei höheren Herzfrequenzen vermindert, was vornehmlich auf eine Verkürzung der Diastolenzeit zurückzuführen ist.

Unter physiologischen Bedingungen passen Koronarfluss und Sauerstoffangebot an das Myokard immer exakt zur myokardialen Leistung und dem myokardialen Sauerstoffverbrauch.

Herzfrequenz und Arterioskleroseentstehung.

Interessanterweise beeinflusst die Herzfrequenz offensichtlich die Entwicklung des atherosklerotischen Prozesses: Beere und Mitarbeitern wiesen bereits 1984 nach, dass eine Ablation des Sinusknotens und die damit verbundene Bradykardie bei Affen, die eine cholesterinreiche Diät bekamen, die koronare Plaquebildung deutlich reduzieren konnte, ohne dass dieses Manöver einen Einfluss auf das Lipidprofil der Tiere hatte [6]. Diskutiert wurden in dieser Arbeit der positive Einfluss von Sport auf die Herzfrequenz und die möglichen negativen Auswirkungen von stressinduzierten Steigerungen der Herzfrequenz [6]. Gleiches wurde in Bezug auf das Fortschreiten der Atherosklerose an der A. carotis interna beobachtet. Auch hier beschleunigte eine hohe Herzfrequenz die Plaquebildung deutlich [7]. Neuere tierexperimentelle Untersuchungen zeigten in einem hypercholesterinämischen Tiermodell, dass Ivabradin die Endothelfunktion verbessert und dass dies in erster Linie auf eine Reduktion des oxidativen Stresses zurückzuführen ist [8]. Ob dabei in erster Linie eine Herzfrequenzreduktion oder pleiotrope Effekte eine Rolle spielen, werden zukünftige Untersuchungen zeigen.

Herzfrequenz und Koronarstenose. Komplex ist die Pathophysiologie der Koronardurchblutung bei einer signifikanten Koronarstenose. In der Regel ist der koronare Perfusionsdruck distal der Stenose reduziert, und die poststenotische Mikrozirkulation antwortet im Rahmen der myokardialen Autoregulation mit einer Vasodilatation. Dieser Prozess funktioniert bis zu einem Stenosegrad von 70% und bewirkt, dass die Koronardurchblutung in Ruhe nicht gefährdet ist. Eine weitere Art der Kompensation hochgradiger Stenosen der Koronararterien ist die Ausbildung von Kollateralen. Eine Ischämie des Myokards droht dann in der Regel nur, wenn die Herzfrequenz deutlich gesteigert und die Diastolendauer damit deutlich verkürzt ist. In diesem Fall reichen poststenotische Dilatation und Kollateralendurchblutung nicht mehr aus, um das poststenotisch gelegene Myokardareal ausreichend mit Sauerstoff zur versorgen. Die gesteigerte Herzfrequenz hat dabei 2 ungünstige Wirkungen: Einmal führt sie zur ungünstigen Blutverteilung – sowohl über eine Vasodilatation in gesunden, nicht stenosierten Koronargefäßen über Kollateralen zwischen normalem und poststenotischem Myokard als auch zwischen endo-

kardialen und subepikardialen Schichten in Richtung subepikardial über die transmuralen Gefäße („transmural steal phenomenon“) –, zum anderen bewirkt sie Turbulenzen und zusätzlich einen Druckverlust entlang dem stenotischen Segment verbunden mit einer verminderten poststenotischen Perfusion des Myokards.

Eine Verminderung des myokardialen Blutflusses bewirkt gleichzeitig eine Reduktion der Myokardkontraktilität, passend zum Konzept des „Perfusion/Contraction Matching“ [9].

Fazit für die Praxis
 Eine bradykardisierende Substanz, die den Blutfluss im poststenotischen Myokard verbessert, wird aufgrund der direkten Beziehung zwischen Koronarfluss und der kontraktile Funktion die Herzleistung im ischämischen Myokard verbessern.

Herzfrequenz und Plaqueruptur. Eine gesteigerte Herzfrequenz führt nachweislich auch zu einer vermehrten Plaqueruptur bei Patienten mit einer KHK [9]. Die Ursachen hierfür sind noch nicht vollständig geklärt, es besteht jedoch die Hypothese, dass erhöhte Turbulenzen und hohe Scherkräfte insbesondere an der Schulter der Plaque, der schwächsten Stelle, eine Ruptur induzieren und damit die Entwicklung eines Infarkts triggern könnten.

Pharmakologische Beeinflussung von koronarem Blutfluss und Myokardfunktion

■ Betarezeptorenblockade

Betarezeptorenblocker besitzen negativ chronotrope (Reduktion der Herzfrequenz), negativ bathmotrope (Reduktion der Erregbarkeit von Myokardzellen) und damit antiarrhythmische, negativ inotrope (Reduktion der Kontraktionskraft) und negativ lusitrope (Reduktion der isovolumetrischen Relaxation) Effekte (Tab. 1). Wird ein Betablocker bei einer hochgradigen Koronarstenose mit ausgebildeten Kollateralen gegeben, reduziert dies die Herzfrequenz und über eine Verlängerung der Diastolendauer den Koronarblutfluss im gesunden Myokard. Damit verbessert sich die Blutversorgung und automatisch auch die Funktion des poststenotischen Myokards. Interessanterweise haben Betablocker also im poststenotischen Myokard keine negativ inotropen Effekte, sondern sie führen über eine

Verringerung der Ischämie sogar zu einer Verbesserung der Herzleistung.

Betablocker haben jedoch auch zahlreiche bekannte Nebenwirkungen wie Auslösung einer Bronchokonstriktion, periphere Vasokonstriktion (durch Blockade der vasodilatierend wirksamen β_2 -Rezeptoren), zentralnervöse Nebenwirkungen (Depressionen), prodiabetische Effekte und lusitrope Wirkungen. Das Ausmaß der jeweiligen Nebenwirkungen hängt in diesen Fällen eindeutig von der β_1 - vs. β_2 -Selektivität ab.

■ Ivabradin

Koronarer Blutfluss. Der große Vorteil von Ivabradin gegenüber der Betarezeptorenblockade ist die Selektivität der Wirkung am Sinusknoten. Durch die Inhibition des I_f -Kanals wird aufgrund der Hyperpolarisation eine Bradykardie induziert, die auch die Zeitdauer der

Fazit für die Praxis
 Ivabradin reduziert den myokardialen Sauerstoffverbrauch im *gesunden* Myokard, indem es die Schlagfrequenz und damit die metabolische Dilatation und Koronarperfusion vermindert. Der geringere Blutfluss im gesunden Myokard und der durch die längere Diastolendauer insgesamt bessere Blutfluss wird insbesondere im *poststenotischen* Myokard die Durchblutung und die transmurale Verteilung der Koronarperfusion in Richtung Endokard verbessern [12].

Tabelle 1
Hämodynamisch relevante Parameter der Koronarperfusion und ihre Beeinflussbarkeit durch Betablocker bzw. Ivabradin

Parameter	Betablocker	Ivabradin
Diastolendauer unter Belastung	Verkürzung	Verlängerung
isovolumetrische Relaxation	negativ lusitrop	kein Effekt
myokardiale Kontraktilität	negativ inotrop	kein Effekt
Endothelfunktion	Verminderung der flussabhängigen Dilatation	kein Effekt
α -Rezeptor-vermittelte Vasokonstriktion	++	kein Effekt
Rebound-Phänomen	vorhanden	kein Rebound

Diastole verlängert. Im Gegensatz zu den Betablockern, die zwar die Diastolendauer verlängern, aber auch die isovolumetrische Relaxation und damit den koronaren Perfusionsdruck vermindern, geschieht dies bei Ivabradin nicht (Tab. 1), sodass die längere Diastolendauer komplett in eine bessere Koronarperfusion umgemünzt werden kann [11].

Kontraktile Funktion. Ivabradin verbessert nicht nur den myokardialen Blutfluss im poststenotischen Myokard, sondern auch die kontraktile Funktion. Im Gegensatz zur Therapie mit Betablockern wurden keine negativen Effekte gesehen, wenn z. B. die bradykardisierende Wirkung durch Schrittmacherstimulation verhindert wurde [12]. Bei der Therapie mit Betablockern hat die Blockade der vasodilatatorisch wirksamen β_2 -Rezeptoren eine massive α -Rezeptorstimulation und damit eine Koronarkonstriktion zur Folge [14].

Fazit für die Praxis

Ivabradin hat die gleichen Vorteile wie die Beta-blocker in Bezug auf die Herzfrequenzreduktion, beeinflusst aber im Gegensatz dazu weder das isovolumetrische Relaxationsverhalten negativ noch löst es eine α -Rezeptor-medierte Koronarkonstriktion aus. Das Fehlen der negativ inotropen Wirkung führt zudem dazu, dass die linksventrikuläre Funktion nicht beeinflusst wird und die positive Inotropie insbesondere während Belastungsphasen erhalten bleibt [16].

Endothel. Im Gegensatz zur β -Rezeptorenblockade wird die Endothelfunktion durch die Therapie mit Ivabradin während einer körperlichen Belastung nicht negativ beeinflusst (Abb. 1) [15]. Interessant sind in diesem Zusammenhang erste Beobachtungen, dass Ivabradin die Endothelfunktion bei hypercholesterinämischen Tieren möglicherweise positiv beeinflussen kann. Eine Reduktion der Herzfrequenz führt zu einer Steigerung des Schlagvolumens und damit zu einer Steigerung der pulsatischen Dehnung von Endothelzellen, beides Mechanismen, die nachweislich die endotheliale NO-Synthese aktivieren und damit die vaskuläre NO-Bioverfügbarkeit verbessern. Die verstärkte pulsatile Dehnung hat zusätzlich die vermehrte Bildung reaktiver Sauerstoffspezies in Endothel- und glatten Muskelzellen zur Folge. Diese Vorgänge werden aktuell in mehreren tierexperimentellen Untersuchungen erforscht.

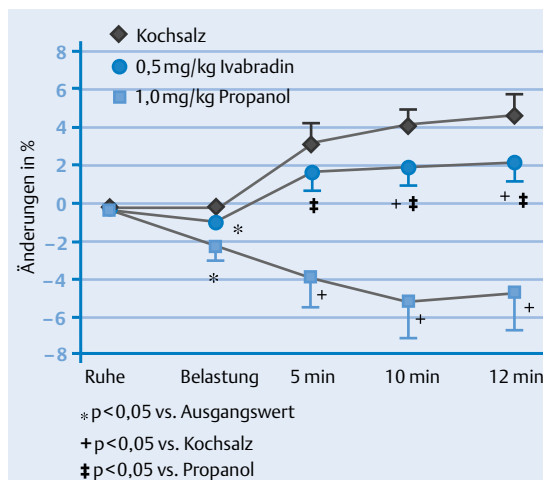


Abb. 1 Effekte von Ivabradin bzw. Propranolol vs. Placebo auf den mittleren Koronararteriendurchmesser von chronisch instrumentierten Hunden während einer körperlichen Belastung. Unter der Therapie mit einem Betablocker nahm der Koronararteriendurchmesser unter Belastung ab, bei Ivabradintherapie jedoch zu. Dies ist als ein Zeichen dafür zu werten, dass die Endothelfunktion (flussabhängige Dilatation) durch diese Therapie nicht beeinträchtigt wird [15].

Myokardiales Stunning. Ivabradin verbessert auch die Erholung der kontraktile Funktion des Herzens bei belastungsinduzierter Myokardischämie und verbessert somit das Ausmaß eines „myokardialen Stunnings“. Erste Daten zeigen, dass Ivabradin die Herzinfarktgröße reduzieren kann [17]: In einer tierexperimentellen Studie wurde der R. interventricularis anterior ligiert und anschließend die Effekte von Ivabradin oder Metoprolol auf die ST-Strecken-Hebung, BNP-Spiegel und Myosinisozym-Entwicklung untersucht. Metoprolol und Ivabradin beeinflussten die ST-Strecken-Hebung positiv, aber nur Ivabradin normalisierte die BNP-Spiegel [17]. In einem weiteren tierexperimentellen Infarktmodell konnte gezeigt werden, dass das linksventrikuläre Remodeling und auch die Entwicklung einer Herzinsuffizienz durch Ivabradin dosisabhängig positiv beeinflusst wurde.

Therapie der stabilen Angina pectoris

Neue Aspekte in der Pathophysiologie der stabilen Angina pectoris

Das Symptom der stabilen Angina pectoris geht mit einem thorakalen Engegefühl während körperlicher Belastungen oder äquivalenten Beschwerden wie Belastungsdyspnoe einher. Bisher wurde angenommen,

das das akute Koronarsyndrom aufgrund einer Plaqueruptur entsteht und die stabile Angina pectoris in erster Linie Folge des linearen Wachstums einer Plaque bis hin zur hochgradigen Stenose ist. Diese Hypothese konnte mittlerweile widerlegt werden: Davis und Mitarbeiter fanden mit zunehmendem Stenosegrad gleichzeitig immer mehr abgeheilte Plaquerupturen. Post-mortem-Analysen ergaben bei einem Stenosegrad von mehr als 50% in zwei Dritteln der Fälle Hinweise auf eine stattgefundenen Plaqueruptur [18]. Wie in Abb. 2 dargestellt, wird eine Plaqueruptur entweder abheilen und damit bei einer hochgradigen Stenose eine stabile Angina-pectoris-Symptomatik verursachen, oder die Ruptur führt zu einem Verschluss der Arterie und damit zu einem Myokardinfarkt [19]

Fazit für die Praxis

Somit kommt dem Prinzip der Plaquestabilisierung in der Therapie der stabilen Angina pectoris eine entscheidende Rolle zu. Eine hohe Herzfrequenz als „plaquedestabilisierender Mechanismus“ zeigt damit die therapeutischen Perspektiven von bradycardisierenden Substanzen in der Langzeittherapie der stabilen Angina pectoris auf.

Ökonomische Bedeutung der stabilen Angina pectoris

Kosten der KHK. Die ökonomische Belastung des Gesundheitssystems durch die stabile Angina pectoris ist gewaltig. In den USA steht die Therapie der chronischen KHK in einer Top-20-Tabelle der Ausgaben des Gesundheitswesens mit Abstand an erster Stelle [20]. In einer 2004 publizierten Analyse berechneten Stewart und Mitarbeiter die Gesamtkosten der Therapie der stabilen Angina pectoris für Großbritannien auf 669 Millionen Pfund pro Jahr (ca. 1,3% der gesamten Ausgaben des Gesundheitsetats von Großbritannien). Insgesamt besuchten 634 000 Personen (1,1% der Bevölkerung) den niedergelassenen Arzt 2,35 Millionen Mal. Dabei wurden 16 Millionen Rezepte verschrieben, 150 000 Patienten stationär eingewiesen (208 Mio. Pfund), 117 000 Linksherzkatheter (70 Mio. Pfund), 21 400 Bypassoperationen (106 Mio. Pfund) und 17 700 PTCA (61 Mio. Pfund) durchgeführt.

Direkte und indirekte Kosten. Die finanziellen Belastungen setzen sich in der Regel aus primären Kosten, die mit der medikamentösen bzw. Revaskularisierungstherapie anfallen, und sekundären Kosten zusammen, die sich auf die nachfolgende Produktivität

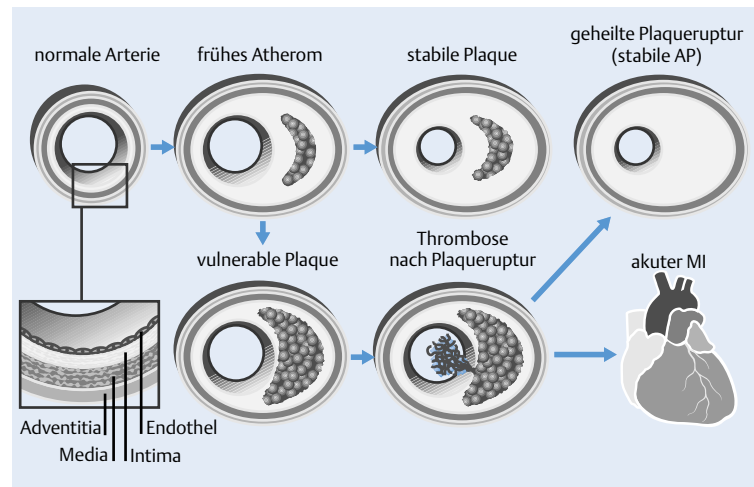


Abb. 2 Entwicklungsstadien der Atherosklerose bis hin zum akuten Myokardinfarkt (MI) bzw. dem klinischen Bild der stabilen Angina pectoris. Mit Beginn der Plaqueruptur kommt es gleichzeitig zum exzentrischen Remodeling der Gefäße (Glagov-Effekt). In diesem Stadium kann nur eine intravasale Ultraschalluntersuchung eine Atherosklerose nachweisen, da das Gefäßlumen trotz der Atherosklerose nicht eingeeengt ist. Im Falle des Beherrschens von Risikofaktoren wird sich eine stabile Plaque mit einer dicken Deckplatte entwickeln. Bei Persistenz der Risikofaktoren wird die Plaque rupturieren und entweder einen Infarkt auslösen oder abheilen und als hochgradige Stenose mit dem klinischen Bild der stabilen Angina pectoris imponieren (modifiziert nach [19]).

bzw. Arbeitsfähigkeit der Patienten bezieht. Es wird geschätzt, dass die indirekten Kosten von Patienten mit einer chronisch stabilen Angina pectoris diejenigen durch die medikamentöse Therapie bzw. Revaskularisierungsmaßnahmen noch um das 2–3-Fache übersteigen [21]. Weiterhin ist klar, dass durch Revaskularisierungsmaßnahmen bei Weitem nicht alle Patienten wieder arbeitsfähig werden. Publikationen Ende der 90er Jahre belegen, dass nur ca. die Hälfte der bypassoperierten Patienten wieder arbeitsfähig wird, wobei die Verbesserung der Arbeitsfähigkeit nur 2–3 Jahre anhält [21]. Erwartungsgemäß konnte gezeigt werden, dass die interventionelle Therapie (PTCA und Bypass) pro Jahr deutlich teurer ist als die rein medikamentöse Therapie [22].

Stellenwert der medikamentösen Therapie vs. Revaskularisierungsmaßnahmen

Analysen der RITA-2-Studie (PTCA vs. medikamentöse Therapie) zeigen, dass der Verbrauch an antianginösen Medikamenten durch eine PTCA zwar für etwa 5 Jahre nach der PTCA zurückgeht, aber dennoch auf eine intensive medikamentöse Therapie nicht verzichtet werden kann [22]. Die medikamentöse Therapie der stabilen Angina pectoris hat insbesondere durch die kürzlich publizierte Courage-Studie deutlichen Aufwind erfahren [23]. Bei dieser Untersuchung zeigte

eine aggressive medikamentöse Therapie die gleichen Effekte auf die Prognose von Patienten mit einer stabilen KHK wie eine perkutane Koronarintervention. Trotz der zahlreich geäußerten Kritik an dieser Studie sollte bei vorliegenden pektanginösen Beschwerden mit einer medikamentösen Therapie begonnen werden – insbesondere angesichts der doch in Deutschland allzu oft gestellten Indikation für eine Intervention. Erst wenn die Patienten unter der medikamentösen Therapien weiter symptomatisch sind, sollte eine diagnostische Herzkatheteruntersuchung durchgeführt bzw. falls erforderlich interveniert werden.

Ziele der medikamentösen Therapie

Die medikamentöse Therapie der stabilen Angina pectoris will prinzipiell 3 Ziele erreichen [24]:

- die Prognose verbessern, indem die kardiovaskuläre Morbidität reduziert wird, d. h., dass z. B. keine neuen Herzinfarkte auftreten und sich keine Herzinsuffizienz entwickelt,
- die Lebensqualität erhalten und verbessern, indem Angina-pectoris-Beschwerden vermieden und die Belastungsfähigkeit erhalten wird,
- Risikofaktoren modifizieren.

Hierbei sorgen Nitrats im akuten Angina-pectoris-Anfall für eine deutliche Verbesserung der Beschwerden. Statine, ACE-Hemmer und Aspirin werden mit dem Ziel verabreicht, die Prognose der Patienten mit einer KHK unter anderem durch Risikofaktorenmodifikation zu verbessern, und Substanzen wie lang wirksame Mono- oder Dinitrate, Kalziumantagonisten oder

Betablocker werden zur Behandlung der belastungsabhängigen Beschwerden eingesetzt.

Betablocker in der Therapie der stabilen Angina pectoris

Betablocker sind in erster Linie aufgrund ihrer bradycardisierenden Wirkung eine klinisch effektive anti-anginöse Substanzklasse. Liegen bei Patienten mit einer stabilen KHK gleichzeitig eine arterielle Hypertonie und eine eingeschränkte linksventrikuläre Funktion vor, hat diese Substanzgruppe auch positive Effekte auf die Prognose dieser Patientengruppe. Bei Patienten ohne arterielle Hypertonie und auch eingeschränkte linksventrikuläre Funktion liegen keine prognostischen Daten vor [24]. Wie schon angesprochen ist die Therapie mit Betablockern mit klinisch wichtigen Nebenwirkungen verknüpft, z. B. der Auslösung einer Bronchokonstriktion bei Patienten mit einer COPD, einer verminderten Insulinsensitivität, dem Auftreten von AV-Blockierungen, hypotensiven Wirkungen aufgrund der ausgeprägten negativen Inotropie, Auslösen einer koronaren und peripheren Vasokonstriktion sowie Rebound-Phänomenen nach Absetzen der Therapie (Tab. 1).

Ivabradin in der Therapie der stabilen Angina pectoris

■ Dosierung und Wirkung

Bei der Behandlung von Patienten mit einer stabilen Angina pectoris mit Ivabradin soll die initiale Dosis bei 2×5 bis $2 \times 7,5$ mg/d liegen. Eine wichtige Voraussetzung ist hierbei eine Herzfrequenz von mehr als 60 Schlägen pro Minute. Wie stark Ivabradin die Herzfrequenz senkt, hängt von der Ausgangsherzfrequenz ab: Bei einer Ausgangsherzfrequenz von 60 Schlägen pro Minute ist mit einer nur geringen Herzfrequenzreduktion durch die Gabe von Ivabradin um weniger als 5% zu rechnen, während bei einer Ausgangsherzfrequenz von 100 Schlägen/Minute eine Reduktion von 25% zu erwarten ist (Abb. 3).

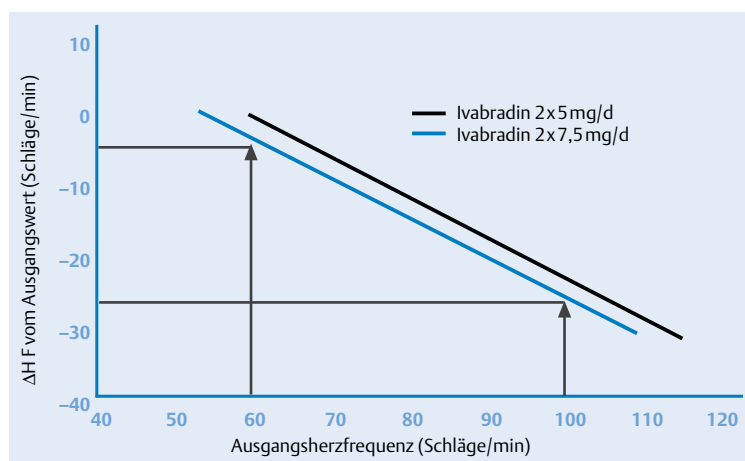


Abb. 3 Zusammenhang zwischen Ausgangsherzfrequenz und dem Ausmaß der zu erwartenden bradycardisierenden Effekte von Ivabradin 2×5 bzw. $2 \times 7,5$ mg/d.

Fazit für die Praxis

Die Wirkung von Ivabradin hängt von der Ausgangsherzfrequenz ab: Je höher die Herzfrequenz zu Beginn der Therapie ist, desto stärker wird sie durch Ivabradin reduziert.

■ *Pharmakokinetik*

Maximale Plasmakonzentrationen werden bei einer oralen Verfügbarkeit von ca. 40% 1–2 Stunden nach Einnahme erreicht. Ivabradin wird in der Leber über das Cytochrom P450 (Isoenzym 3A4) metabolisiert. Da die Substanz jedoch nur eine sehr geringe Affinität besitzt, wird der Metabolismus anderer Arzneistoffe nicht beeinflusst. Hieraus ergibt sich aber, dass eine Kombination mit Substanzen, die CYP3A4 in größerem Maße induzieren oder inhibieren, nicht empfohlen werden kann. Ivabradin wird über den Stuhl und den Urin zu ungefähr gleichen Teilen ausgeschieden. Eine Nierenfunktionseinschränkung erfordert bis zu einer Kreatinin-Clearance von > 15 ml/h keine Dosisanpassung. Bei noch schlechterer Nierenfunktion liegen bisher keine Daten vor.

■ *Studien zu Ivabradin*

Zum Nachweis der therapeutischen Effektivität des I₁-Kanalinhinhibitors Ivabradin wurde das bisher weltweit größte Studienprogramm in der Therapie der stabilen KHK auf die Beine gestellt. Insgesamt wurden mehr als 5000 Patienten in Dosisfindungsstudien, sowie plazebokontrollierten Studien im Vergleich mit dem Betablocker Atenolol und dem Kalziumantagonisten Amlodipin untersucht.

Ivabradin vs. Placebo. Die erste plazebokontrollierte Studie untersuchte die Effekte einer Ivabradin-Monotherapie bei Patienten mit einer stabilen KHK. Insgesamt wurden 360 Patienten in 4 verschiedene Gruppen randomisiert: Ivabradin 2 × 2,5 mg, 2 × 5 mg, 2 × 10 mg bzw. Placebo [25]. Bei dieser Untersuchung waren keine weiteren lang wirksamen antianginösen Substanzen erlaubt. Einzige Ausnahme war ein kurz wirksames Nitrat zur Kupierung von Angina-pectoris-Anfällen. In einer 2-wöchigen Therapiephase wurden alle Patienten auf freiwilliger Basis mit einer Therapie Ivabradin 2 × 10 mg für einen Zeitraum von 2–3 Monaten behandelt. Anschließend wurde die Therapie mit Ivabradin gestoppt. Ein Fahrradergometrietest wurde bei allen Patienten durchgeführt. Gemessen wurden die Herzfrequenz (bei Spitzen- und Talspiegel), die Zeit bis eine belastungslimitierende Angina pectoris auftrat, und die Zeit bis sich eine 1-mm-ST-Strecken-Senkung zeigte [25]. Bei dieser Untersuchung konnte Ivabradin dosisabhängig die Herzfrequenz in Ruhe und bei körperlicher Belastung senken – mit einem Maximum von ca. 20%, wenn die Ivabradindosis 2 × 10 mg/d betrug. Gleichzeitig fand sich ein dosisabhängiger Effekt auf die Zeit bis zur 1-mm-ST-Strecken-Senkung während der körperlichen Belastung in der Dosisfindungsphase. Die Effekte nivellierten sich in der

2–3-monatigen Verlängerungsphase, in der alle Patienten 2 × 10 mg Ivabradin erhielten. Nach Absetzen von Ivabradin ergaben sich keine Hinweise auf ein Rebound-Phänomen [25].

Ivabradin vs. Atenolol. In der doppelblind randomisierten INITIATIVE-Studie wurde die antiischämische Effektivität von Ivabradin mit dem Betablocker Atenolol verglichen. Atenolol wurde in diesem Falle als Vergleichssubstanz ausgewählt, da diese Substanz als Betablocker der Wahl in den Leitlinien zur Therapie der stabilen Angina pectoris empfohlen wird (Abb. 4) [24]. In dieser als Nichtunterlegenheitsstudie angelegten Untersuchung konnte Ivabradin:

- dosisabhängig die **Herzfrequenz** in einem ähnlichen Ausmaß wie der Betablocker Atenolol reduzieren, d. h., die durch Ivabradin 2 × 7,5 mg bzw. 2 × 10 mg erzielten Herzfrequenzreduktionen waren denen, erzielt durch die Betarezeptorblockade mit Atenolol 50 bzw. 100 mg, durchaus vergleichbar.
- die **Angina-pectoris-Attacken pro Woche** ebenso effektiv wie der Betablocker reduzieren, d. h. Ivabradin 2 × 7,5 bzw. 2 × 10 mg/d und Atenolol 100 mg/d zeigten die etwa gleiche totale Ergometriebelastungsdauer und Zeit bis zum Auftreten einer 1-mm-ST-Strecken-Senkung (Tab. 2).

Die Prävalenz der stabilen Angina pectoris steigt deutlich mit **zunehmendem Alter** an. So sind nach aktuell vorliegenden Zahlen ca. 75% aller Patienten dieser Krankheitsgruppe älter als 65 Jahre. Insofern ist es von großem klinischen Interesse, nachzuweisen, dass die Effektivität und auch Verträglichkeit dieser medikamentösen Therapie im Alter erhalten bleibt. Zu diesem Zweck analysierten Fox und Mitarbeiter in einer Subpopulation der INITIATIVE-Studie die Effekte von Ivabradin, 2 × 7,5 mg/d, im Vergleich zu Atenolol 100 mg/d auf die totale Belastungsdauer und Zeitdauer bis zum Auftreten einer 1-mm-ST-Strecken-Senkung bei Patienten älter als 65 Jahre. Dabei erwies sich Ivabradin ähnlich effektiv wie der Betablocker Atenolol in Bezug auf die Verlängerung der totalen Belastungsdauer und der Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten einer ST-Strecken-Senkung.

Ivabradin vs. Amlodipin. Falls Patienten mit einer stabilen Angina pectoris unter einer Therapie mit einem Betablocker, Aspirin und Statin noch symptomatisch sind, wird eine „Second-line“-Therapie mit lang wirksamen organischen Nitraten oder eine Therapie mit Kalziumantagonisten eingeleitet [24]. Unter diesen hat sich insbesondere der lang wirksame Dihydropyridin-Kalziumantagonist Amlodipin als effektive

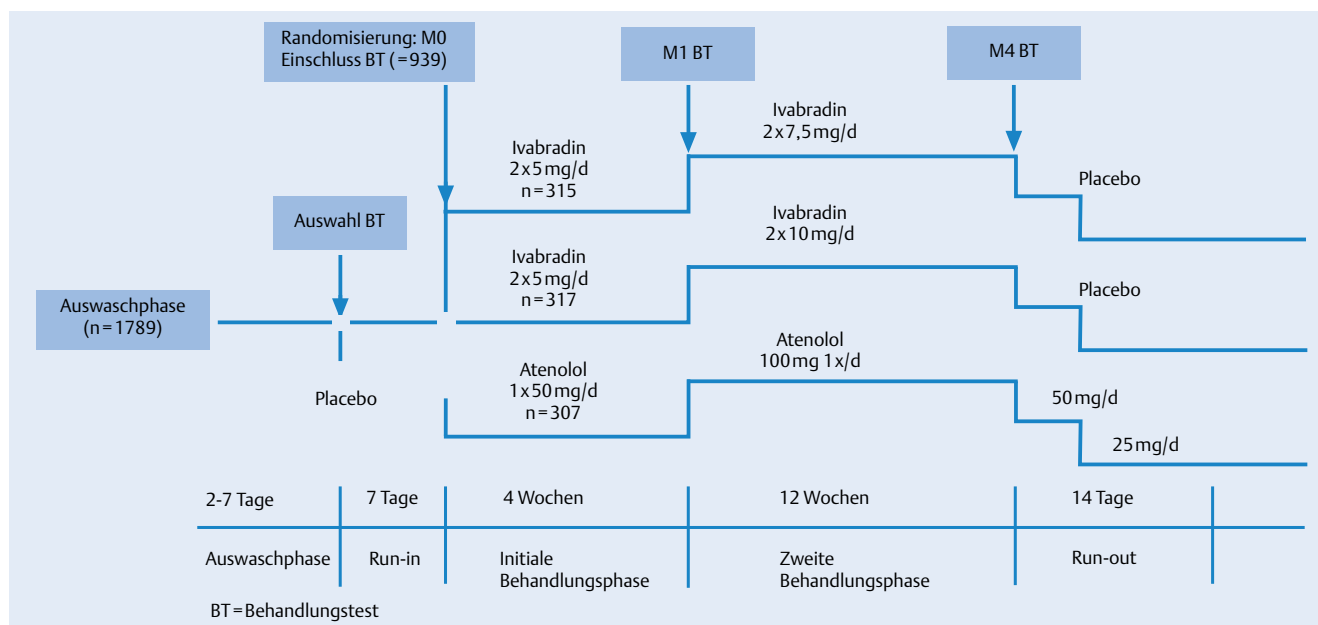


Abb. 4 Studiendesign der INITIATIVE-Studie. Nach einer Auswaschphase wurde eine erste Belastungsuntersuchung durchgeführt, gefolgt von einer 7-tägigen „Run-in“-Periode, in der die erste Belastungsuntersuchung durchgeführt wurde. Falls die Voraussetzungen für den Einschluss erfüllt waren, wurden die Patienten randomisiert, die erste Gruppe erhielt Ivabradin 2×5 mg/d mit einer Steigerung nach 4 Wochen auf $2 \times 7,5$ mg für einen Zeitraum von 12 Wochen, die zweite Gruppe Ivabradin 2×5 mg/d mit einer Steigerung der Dosis auf 2×10 mg/d für einen Zeitraum von 12 Wochen und die dritte Gruppe schließlich Atenolol 50 mg/d mit einer Steigerung der Dosis auf 100 mg/d für einen Zeitraum von 12 Wochen. Nach 4 Wochen (M1) bzw. 16 Wochen (M4) wurden symptomlimitierte Belastungsuntersuchungen durchgeführt. Die Belastungen wurden sowohl bei Plasmaspitzenkonzentrationen (4 h nach der Morgendosis) bzw. bei Talspiegeln (12 h nach Verabreichung der Abendmedikation) durchgeführt. Nach Beendigung der Therapiephase wurde die Therapie mit Ivabradin abrupt beendet und die Therapie mit dem Betablocker Atenolol wegen der bekannten Rebound-Problematik ausgeschlossen.

antianginöse Substanz auch bei normotensiven Patienten empfohlen [26]. In einer Nichtunterlegenheitsstudie wurden nun die Effekte von Amlodipin 10 mg ($1 \times/d$) im Vergleich zu Ivabradin $2 \times 7,5$ mg/d bzw. 2×10 mg/d getestet. Primärer Endpunkt war die maximale Belastungsdauer nach einer insgesamt 3-monatigen Therapie [27]. Unter einer Therapie mit Ivabradin, nicht aber unter der Therapie mit Amlodipin, kam es zu einer Reduktion des Herzfrequenz-Blutdruck-Produkts. Sowohl nach Therapie mit Amlo-

dipin (+ 31 s) als auch nach einer Therapie mit Ivabradin $2 \times 7,5$ bzw. 2×10 mg/d konnte die totale Belastungsdauer um 28 bzw. 22 Sekunden signifikant gesteigert werden (Abb. 5). Gleiche Ergebnisse wurden für die Zeit bis zum Auftreten einer 1-mm-ST-Strecken-Senkung für alle 3 Gruppen beobachtet.

Toleranzentwicklung von Ivabradin. In einer doppelblind randomisierten Studie untersuchten Lopez-Bescos und Mitarbeiter die Langzeiteffektivität von Ivabradin in Bezug auf die bradykardisierende und antianginöse Wirkung. Der Beobachtungszeitraum betrug insgesamt 12 Monate. In Bezug auf die Herzfrequenz konnte Ivabradin in einer Konzentration von 2×5 mg/d die Herzfrequenz um 10 Schläge/min und in einer Konzentration von $2 \times 7,5$ mg/d die Herzfrequenz um 12 Schläge/min reduzieren. Dieser Effekt war nach Beginn der Therapie nachweisbar und unterlag innerhalb eines Zeitraums von einem Jahr keiner Toleranzentwicklung. Gleiches konnte für die Zahl der Angina-pectoris-Attacken gezeigt werden. Hier reduzierte Ivabradin in beiden Konzentration auch nach einem Jahr Langzeittherapie die Angina-pectoris-Attacken pro Woche um mehr als 50%.

Tabelle 2

Effekte einer Ivabradintherapie ($2 \times 7,5$, $2 \times 10,0$ mg/d) und einer Atenololtherapie (100mg) auf die Angina-pectoris-Häufigkeit pro Woche

	Ivabradin $2 \times 7,5$ mg/d	Ivabradin 2×10 mg/d	Atenolol 100 mg/d
Ausgangswert	$3,1 \pm 5,3$	$3,3 \pm 5,4$	$3,7 \pm 14,5$
M4	$0,95 \pm 2,3$	$0,99 \pm 2,5$	$0,97 \pm 3,3$
$\Delta\%$	-70%	-70%	-74%

Prognoseverbesserung. Über eine Verbesserung der Prognose von Patienten mit einer stabilen koronaren Herzerkrankung durch eine Therapie mit Ivabradin können bisher keine Aussagen getroffen werden. Die Beautiful-Studie wird zeigen, inwieweit die Therapie mit Ivabradin in der Lage ist, die Prognose von Patienten mit einer stabilen KHK und einer gleichzeitigen linksventrikulären Dysfunktion zu verbessern.

Diabetes. Der Diabetes mellitus ist eine häufige Erkrankung bei Patienten mit einer stabilen KHK. Die Erkrankung selbst beeinflusst in entscheidendem Maße die autonome Herzfrequenzkontrolle, ein Punkt, der prinzipiell die bradykardisierende Wirkung von Ivabradin negativ beeinflussen könnte. In einer kürzlich vorgestellten Arbeit untersuchte JS. Borer bei insgesamt 553 Patienten mit Diabetes und einer stabilen KHK die Effekte von Ivabradin 5, 7,5 und 10 mg 2 × /d auf die Parameter Herzfrequenzreduktion, antiischämische und antanginöse Wirkung und die Effekte auf Nüchternblutzucker und HbA_{1c}-Spiegel. In die Gesamtanalyse gingen 2907 Patienten mit stabiler KHK ein. Ivabradin konnte die Herzfrequenz insgesamt um 11,3 Schläge reduzieren (– 15,5%; 2340 Patienten), und bei diabetischen Patienten um 11,6 Schläge (– 15,1%; 501 Patienten), eine Reduktion, die somit in beiden Gruppen identisch war. Gleichzeitig fand sich eine Reduktion der Angina-pectoris-Attacken, die in beiden Gruppen bei ca. 60% lag. Im Vergleich zu Amlodipin und dem Betablocker Atenolol zeigte Ivabradin auch günstige Effekte auf glykämische Parameter: Während die HbA_{1c}-Spiegel unter Ivabradin geringfügig sanken, nahmen diese unter einer Therapie mit Atenolol und Amlodipin eher zu. Ein ähnlicher Trend konnte für die Nüchternblutglukosespiegel gezeigt werden.

■ **Nebenwirkungen von Ivabradin**

Sinusbradykardie. Die wesentliche und auch gewollte Nebenwirkung von Ivabradin ist die Sinusbradykardie. Die bradykardisierende Wirkung von Ivabradin ist stark frequenzabhängig, und bei niedrigen Ausgangsfrequenzen ist nur eine geringe weitere Absenkung der Herzfrequenz zu erwarten. Ausgeprägte Bradykardien mit Frequenzen unter 40 Schlägen/min wurden nur bei 0,1% der Patienten beobachtet. Bradykardien, die eine Hospitalisierung erforderlich machten, wurden bei 0,5% der behandelten Patienten beobachtet.

Phosphene. Ivabradin kann nicht nur an den HCN4-Kanal am Sinusknoten, sondern auch an die in der Retina lokalisierten Isoformen HCN1 und HCN2 binden. Dies führt zu visuellen Symptomen wie z. B. den Phosphenen. Darunter versteht man Aufhellungen

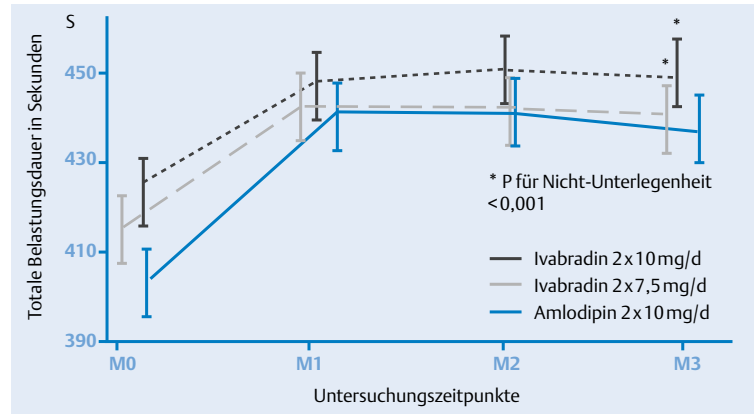


Abb. 5 Effekte einer Therapie mit Ivabradin vs. Amlodipin auf die maximale Ergometriedauer bei Patienten mit stabiler koronarer Herzerkrankung.

in umschriebenen Abschnitten des Gesichtsfeldes. Diese Nebenwirkung ist klar dosisabhängig: In einer Dosierung von 2 × 2,5 mg trat diese Nebenwirkung bei 2%, bei 2 × 10 mg in einer Häufigkeit von 15% der behandelten Patienten auf. Interessanterweise tritt in Bezug auf die Nebenwirkungen eine Toleranzentwicklung auf, d. h. bei 78% der betroffenen Patienten verschwinden diese Nebenwirkungen, ohne dass jedoch die bradykardisierende Wirkung verloren geht.

Unspezifische Nebenwirkungen. Weitere unspezifische Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen, Übelkeit und Schwindel unterschieden sich nicht vom Placeboniveau.

Kardiovaskuläre Sicherheit. Auswertungen aus den kontrollierten Studien mit dem Betablocker Atenolol und dem Kalziumantagonisten Amlodipin ergaben, dass die kardiovaskuläre Sicherheit bei allen 3 Substanzen in Bezug auf Zunahme der Angina-pectoris-

Tabelle 3

Kardiovaskuläre Sicherheit von Ivabradin im Vergleich zu Atenolol und Amlodipin

	Ivabradin n = 2907	Atenonol n = 435	Amlodipin n = 404
Zunahme Angina (%)	2,0	1,8	1,5
instabile Angina (%)	1,7	0,5	1,2
Bradykardie (%)	5,1	5,5	1,7
Herzinfarkt (%)	0,6	0,5	0,7

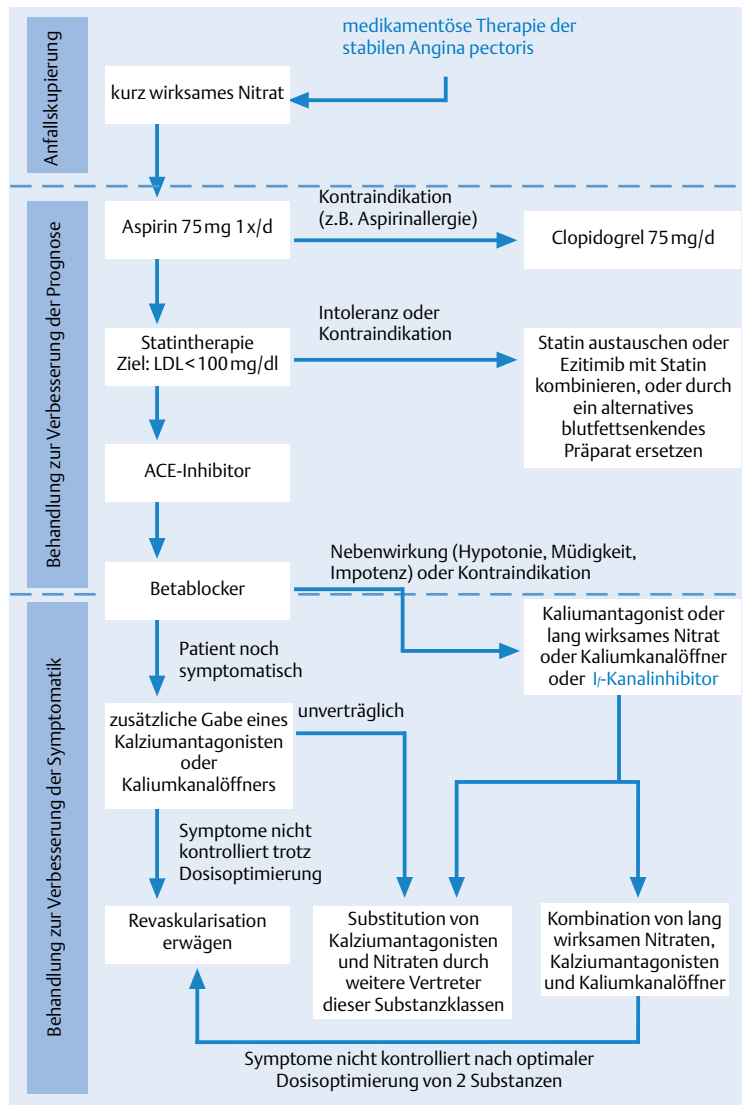


Abb. 6 Leitlinien für die Therapie der stabilen Angina pectoris.

Symptome, der Entstehung von instabiler Angina pectoris, dem Auftreten von Bradykardien sowie dem Auftreten eines Myokardinfarkts unter der jeweiligen Therapie durchaus vergleichbar ist (Tab. 3).

Fazit für die Praxis

In weniger als 1 % mussten die Studien wegen symptomatischen Nebenwirkungen abgebrochen werden. Die wichtigsten Nebenwirkungen betreffen das Auge.

Kontraindikationen von Ivabradin

Nicht eingesetzt werden soll Ivabradin bei einer Frequenz kleiner 60/min, bei Patienten mit Vorhofflimmern, bei instabiler Angina pectoris (noch nicht), bei Patienten mit kardiogenem Schock und bei Patienten mit einem akuten Myokardinfarkt.

Europäische Leitlinien zur Therapie der stabilen Angina pectoris

In den 2006 publizierten Leitlinien für die Therapie der stabilen Angina pectoris wird aufgrund der positiven Ergebnisse in den randomisierten Studien eine Therapie mit Ivabradin einbezogen (Abb. 6) [28]. Die Therapie der Angina pectoris besteht bei akut symptomatischen Patienten in der Gabe von kurzwirksamen Nitraten. Medikamente, die die Prognose dieser Patientengruppe verbessern, sind die Statine, ACE-Hemmer, Aspirin und auch die Betablocker, obwohl es, wie schon erwähnt, keine prognostischen Daten für Patienten mit einer normalen linksventrikulären Funktion bzw. einem normalen Blutdruck in Bezug auf die Betablockertherapie gibt. Der Einsatz des I₁-Kanalinhibitors Ivabradin wird empfohlen [28].

Abstract

Heart rate reduction represents one of the most important antiischemic mechanism in the treatment of patients with stable angina pectoris symptoms. Traditionally, those patients are getting treated with beta-blockers, compounds that are known to have many side effects such as fatigue, depression, impotence, bronchospasm in patients with chronic obstructive bronchitis as well as conduction disturbances. Preclinical studies provided evidence that in contrast to betareceptorblocker therapy, I₁-channel inhibition does not cause constriction of coronary and peripheral arteries and that heart rate reduction is not associated with negative inotropic effects or negative effects on ventricular relaxation. In several clinical studies, ivabradine has been demonstrated to reduce heart rate at rest and during exercise to a similar degree like beta-blockers associated with a comparable increase in total exercise duration and time to ST-segment depression and time to angina development. Side effects include the so called phosphenes (enhanced brightness in the visual field), which are clearly dose-dependent, but interestingly are subject to tolerance development, without tolerance development to the antiischemic effects. Ivabradine is also well tolerated and very effective in the elderly and diabetic patients.

Kernaussagen

- Die Reduktion der Herzfrequenz ist mit der wichtigste Wirkmechanismus, mit dem die Angina pectoris effektiv behandelt werden kann.
- Traditionell werden zu diesem Zweck die Betablocker eingesetzt. Die Substanzgruppe hat jedoch viele Nebenwirkungen wie Müdigkeit, Depression, Impotenz, Bronchospasmus bei Patienten mit bekannter COPD oder auch Reizleitungs- und Reizbildungsstörungen insbesondere bei älteren Patienten.
- Mit dem I_f-Kanal-Hemmer Ivabradin steht ein neues Wirkprinzip zur Verfügung, das in präklinischen, aber auch klinischen Untersuchungen seine antiischämische Wirkungen unter Beweis gestellt hat. In beiden Situationen zeigte sich der I_f-Kanalinhibitor den Betablockern und auch den Kalziumantagonisten z. T. überlegen (vorklinische Studien) bzw. nicht unterlegen (Stabile-Angina-pectoris-Studien).
- Im Gegensatz zu den Betablockern ist Ivabradin nicht nur effektiv, sondern auch gut verträglich. Die antiischämische Wirkung ist auch bei älteren und diabetischen Patienten nachgewiesen. Neuere tierexperimentelle Untersuchungen wiesen antiatherosklerotische Effekte von Ivabradin nach, Effekte, die am ehesten mit der Frequenzreduktion zusammenhängen. Ein weiterer interessanter Vorteil ist die unter Frequenzreduktion mit Ivabradin vollständig erhaltene kardiale Funktion im Sinne einer erhaltenen Inotropie, Relaxation und Hämodynamik.
- Mögliche Nebenwirkungen wie Phosphene (Aufhellungen im Gesichtsfeld) sind die wohl häufigsten Nebenwirkungen, die dosisabhängig auftreten, aber interessanterweise einer Toleranzentwicklung unterliegen, ohne dass gleichzeitig die Wirkungen von Ivabradin verloren gehen. Nebenwirkungen wie Verlängerungen des QT-Intervalls wurden nicht beobachtet.
- Die Beautiful-Studie wird zeigen, inwieweit die Therapie mit Ivabradin in der Lage ist, die Prognose von Patienten mit einer stabilen KHK und einer gleichzeitigen linksventrikulären Dysfunktion zu verbessern.

Über die Autoren

Felix Post



Jahrgang 1968, Dr. med. 1989–1995 Studium der Humanmedizin in Mainz. 1995–1999 Promotion an der II. Medizinischen Klinik und Poliklinik der Johannes-Gutenberg-Universität. 1996–2002 Assistent der II. Medizinischen Klinik der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz. 2001 Anerkennung als Facharzt der Inneren

Medizin, 2002 Anerkennung der Teilgebetsbezeichnung Kardiologie, 2005 Anerkennung der Teilgebetsbezeichnung internistische Intensivmedizin. Seit 2002 Oberarzt der II. Medizinischen Klinik der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz. Wissenschaftliche Interessen: medikamentöse und invasive Therapie des akuten Koronarsyndroms, Diagnostik und Therapie der akuten Lungenembolie, kardiale Marker der myokardialen Distension, Chest-Pain-Unit.

Thomas Münzel



Jahrgang 1955, Prof. Dr. med. 1979–1985 Studium der Humanmedizin in Freiburg. Anschließend 2-jähriges Stipendium der DGK, Institut für angewandte Physiologie, Eberhard Bassenge. 1988–1993 internistische Ausbildung an der Universität in Freiburg. 1993–1995 Habilitandenstipendium der DFG,

Emory-University, Atlanta. 1995–2004 Oberarzt am Universitätskrankenhaus Eppendorf, Hamburg. Seit April 2004 Direktor der II. Medizinischen Klinik und Poliklinik Mainz. Forschungsschwerpunkte: Nitrattoleranz, Pathogenese der Atherosklerose, oxidativer Stress und endotheliale Dysfunktion.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Thomas Münzel
 Universitätsprofessor
 Johannes Gutenberg Universität Mainz
 II. Medizinische Klinik für Kardiologie
 Angiologie und internistische Intensivmedizin
 Langenbeckstraße 1
 55131 Mainz
 E-Mail: tmuenzel@uni-mainz.de

Literatur

- 1 Mosher P, Ross J Jr, McFate PA, Shaw RF. Control of Coronary Blood Flow by an Autoregulatory Mechanism. *Circ Res* 1964; 14: 250 – 259
- 2 Berne RM. Metabolic Regulation of Blood Flow. *Circ Res* 1964; 15 (Suppl): 261 – 268
- 3 Bassenge E, Heusch G. Endothelial and neuro-humoral control of coronary blood flow in health and disease. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 1990; 116: 77 – 165
- 4 Tanaka N, Nozawa T, Yasumura Y et al. Heart-rate-proportional oxygen consumption for constant cardiac work in dog heart. *Jpn J Physiol* 1990; 40: 503 – 521
- 5 Colin P, Ghaleh B, Monnet X, Hittinger L, Berdeaux A. Effect of graded heart rate reduction with ivabradine on myocardial oxygen consumption and diastolic time in exercising dogs. *J Pharmacol Exp Ther* 2004; 308: 236 – 240
- 6 Beere PA, Glagov S, Zarins CK. Retarding effect of lowered heart rate on coronary atherosclerosis. *Science* 1984; 226: 180 – 182
- 7 Beere PA, Glagov S, Zarins CK. Experimental atherosclerosis at the carotid bifurcation of the cynomolgus monkey. Localization, compensatory enlargement, and the sparing effect of lowered heart rate. *Arterioscler Thromb* 1992; 12: 1245 – 1253
- 8 Custodis F, Baumhakel M, Schlimmer N et al. Heart rate reduction by ivabradine reduces oxidative stress, improves endothelial function, and prevents atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation* 2008; 117: 2377 – 2387
- 9 Ross J Jr. Myocardial perfusion-contraction matching. Implications for coronary heart disease and hibernation. *Circulation* 1991; 83: 1076 – 1083
- 10 Heidland UE, Strauer BE. Left ventricular muscle mass and elevated heart rate are associated with coronary plaque disruption. *Circulation* 2001; 104: 1477 – 1482
- 11 Colin P, Ghaleh B, Hittinger L et al. Differential effects of heart rate reduction and beta-blockade on left ventricular relaxation during exercise. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002; 282: H672 – H679
- 12 Vilaine JP, Bidouard JP, Lesage L, Reure H, Peglion JL. Anti-ischemic effects of ivabradine, a selective heart rate-reducing agent, in exercise-induced myocardial ischemia in pigs. *J Cardiovasc Pharmacol* 2003; 42: 688 – 696
- 13 Monnet X, Colin P, Ghaleh B et al. Heart rate reduction during exercise-induced myocardial ischaemia and stunning. *Eur Heart J* 2004; 25: 579 – 586
- 14 Monnet X, Ghaleh B, Colin P et al. Effects of heart rate reduction with ivabradine on exercise-induced myocardial ischemia and stunning. *J Pharmacol Exp Ther* 2001; 299: 1133 – 1139
- 15 Simon L, Ghaleh B, Puybasset L, Giudicelli JF, Berdeaux A. Coronary and hemodynamic effects of S 16257, a new bradycardic agent, in resting and exercising conscious dogs. *J Pharmacol Exp Ther* 1995; 275: 659 – 666
- 16 Colin P, Ghaleh B, Monnet X et al. Contributions of heart rate and contractility to myocardial oxygen balance during exercise. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003; 284: H676 – H682
- 17 Langenbach MR, Schmitz-Spanke S, Brockert M et al. Comparison of a beta-blocker and an If current inhibitor in rabbits with myocardial infarction. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2006; 47: 719 – 725
- 18 Mann J, Davies MJ. Mechanisms of progression in native coronary artery disease: role of healed plaque disruption. *Heart* 1999; 82: 265 – 268
- 19 Libby P, Aikawa M. Stabilization of atherosclerotic plaques: new mechanisms and clinical targets. *Nat Med* 2002; 8: 1257 – 1262
- 20 Goetzel RZ, Hawkins K, Ozminkowski RJ, Wang S. The health and productivity cost burden of the „top 10“ physical and mental health conditions affecting six large U.S. employers in 1999. *J Occup Environ Med* 2003; 45: 5 – 14
- 21 Reynolds MW, Frame D, Scheye R et al. A systematic review of the economic burden of chronic angina. *Am J Manag Care* 2004; 10: S347 – S357
- 22 Henderson RA, Pocock SJ, Clayton TC et al. Seven-year outcome in the RITA-2 trial: coronary angioplasty versus medical therapy. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1161 – 1170
- 23 Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 1503 – 1516
- 24 Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K et al. 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). *Circulation* 2003; 107: 149 – 158
- 25 Borer JS, Fox K, Jaillon P, Lerebours G. Antianginal and antiischemic effects of ivabradine, an I(f) inhibitor, in stable angina: a randomized, double-blind, multicentered, placebo-controlled trial. *Circulation* 2003; 107: 817 – 823
- 26 Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P et al. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. *Jama* 2004; 292: 2217 – 2225
- 27 Ruzyllo W, Tendera M, Ford I, Fox KM. Antianginal efficacy and safety of ivabradine compared with amlodipine in patients with stable effort angina pectoris: a 3-month randomised, double-blind, multicentre, noninferiority trial. *Drugs* 2007; 67: 393 – 405
- 28 Fox K, Garcia MA, Ardissino D et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: the Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2006; 27: 1341 – 1382

CME-Fragen

Die folgenden Fragen beziehen sich auf den vorangehenden Beitrag. Bitte schicken Sie uns die entsprechenden Lösungsbuchstaben. Jeweils eine Antwort ist richtig. Die Vergabe von CME-Punkten ist an die korrekte Beantwortung der Multiple-Choice-Fragen gebunden.

1

- Über welchen der nachfolgenden Mechanismen wird die antiischämische Wirkung von Ivabradin in erster Linie erreicht?
- A Koronardilatation
 - B Reduktion des arteriellen Blutdrucks
 - C verbesserte Kollateralendurchblutung
 - D Vorlastreduktion
 - E Reduktion der Herzfrequenz

2

- Was ist *keine* typische Nebenwirkung der Betablocker?
- A Bronchokonstriktion
 - B AV-Überleitungsstörungen
 - C Steigerung der Beschwerden bei peripherer AVK
 - D Erektionsstörungen
 - E Phosphene

3

- Bei welchem Wert sollte die Dosis von Ivabradin, die antiischämische Wirkungen besitzt, liegen?
- A 2 × 5 bis 2 × 10 mg
 - B 2 × 1 mg
 - C 2 × 1,5 mg
 - D 2 × 20 mg
 - E 2 × 30 bis 2 × 40 mg

4

- Welche Aussage zum Metabolismus von Ivabradin ist *nicht* richtig?
- A Die maximale orale Verfügbarkeit liegt 1–2 h nach Einnahme bei 40 %.
 - B Der Metabolismus erfolgt über das Cytochrom-P450-Enzym (Isoenzym3A4).
 - C Die Substanz verfügt eine hohe Affinität zur CYP3A4.
 - D Die Ausscheidung erfolgt über Stuhl und Urin zu gleichen Teilen.
 - E Eine Nierenfunktionseinschränkung erfordert bis zu einer Reduktion der Clearance bis kleiner 15 ml/h keine Dosisanpassung.

5

- Welche der folgenden Aussagen zu den Ergebnissen der INITIATIVE-Studie ist *nicht* richtig?
- A Ivabradin zeigt ähnlich den Betablockern nach Beenden der Therapie einen Rebound-Effekt.
 - B Ivabradin ist in Bezug auf das Auftreten einer 1-mm-ST-Senkung beim Belastungs-EKG dem Betablocker Atenolol nicht unterlegen.
 - C Ivabradin ist in Bezug auf das Auftreten von Angina-pectoris-Symptomen beim Belastungs-EKG dem Betablocker Atenolol nicht unterlegen.
 - D Auch ältere Patienten profitieren von den antiischämischen Effekten von Ivabradin.
 - E Der Betablocker Atenolol ist in Bezug auf antiischämische Effekte dem Ivabradin *nicht* überlegen.

CME-Fragen

Herzfrequenzreduktion bei der stabilen Angina pectoris und Ergebnisse zu Ivabradin

6

Welche der folgenden Aussagen ist *nicht* richtig?

- A Die antiischämische Wirkung von Ivabradin unterliegt einer Toleranzentwicklung.
- B Die antiischämische Wirkung von Ivabradin ist bei Diabetikern ähnlich ausgeprägt wie bei Nichtdiabetikern.
- C Ivabradin hat positive Effekte auf HbA_{1c} und Nüchtern glukosespiegel.
- D Die antiischämischen Effekte von Amlodipin und Ivabradin sind vergleichbar.
- E Das Ausmaß der Herzfrequenzreduktion durch Ivabradin hängt entscheidend von der Ausgangsherzfrequenz ab.

7

Welche Nebenwirkung tritt unter der Therapie mit Ivabradin am häufigsten auf?

- A Phosphene
- B frequenzkorrigierte Verlängerung der QT-Zeit
- C Sinustachykardie
- D Blutdrucksteigerung
- E AV-Überleitungsstörungen

8

Welche der folgenden Herzfrequenzen ist in den Leitlinien als Zielherzfrequenz für Patienten mit einer stabilen Angina-pectoris-Symptomatik angegeben?

- A 55–60 (Schläge/min)
- B 75–80 (Schläge/min)
- C 50–55 (Schläge/min)
- D 60–65 (Schläge/min)
- E 70–75 (Schläge/min)

9

Die Beautiful-Studie untersucht die Effekte von Ivabradin mit oder ohne Kombination mit einem Beta-blocker bei Patienten mit:

- A arterieller Hypertonie
- B KHK und LV-Dysfunktion
- C schwerer systolischer Herzinsuffizienz
- D diastolischer Herzinsuffizienz
- E KHK und Diabetes mellitus

10

Welche der folgenden Aussagen ist *nicht* richtig?

- A Die antiatherosklerotischen Effekte von Ivabradin sind ausschließlich über eine Reduktion der Herzfrequenz zu erklären.
- B Ivabradin reduziert die Aktivität von radikalbildenden Enzymen.
- C Ivabradin verbessert im atherosklerotischen Tiermodell die Endothelfunktion.
- D Ivabradin besitzt möglicherweise antioxidative Effekte.
- E Ivabradin reduziert die Expression von Adhäsionsmolekülen in den Gefäßwänden.

CME-Antwortbogen

Bitte kopieren, ausfüllen und an die unten angegebene Adresse senden.

online-Teilnahme über
das Thieme-CME-Portal
im Internet unter:
CME.thieme.de

A. Wissenstest

- | | | | | | |
|---|-----------|---|-----------|----|-----------|
| 1 | A B C D E | 5 | A B C D E | 9 | A B C D E |
| 2 | A B C D E | 6 | A B C D E | 10 | A B C D E |
| 3 | A B C D E | 7 | A B C D E | | |
| 4 | A B C D E | 8 | A B C D E | | |

B. Didaktisch-methodische Evaluation

Name, Vorname, akad. Titel: _____

Straße, Hausnr.: _____ PLZ/Ort: _____

Ich bin Mitglied der Ärztekammer: _____

Jahr meiner Approbation: _____

Ich befinde mich in der Weiterbildung zum: _____

Ich habe eine abgeschlossene Weiterbildung in/für: _____

seit/Jahr der Facharztanerkennung: _____

Spezialisierung innerhalb des Fachgebiets: nein ja, welche? _____

Ich möchte folgende Zusatzbezeichnungen erwerben: _____

Ich habe folgende Zusatzbezeichnungen: _____ seit: _____

Ich bin tätig als:

Assistenzarzt Oberarzt Chefarzt in folgender Klinik: _____

Niedergelassener Arzt, seit _____ im Ballungsraum im ländlichen Raum

Sonstiges (bitte eintragen): _____

Führen Sie in Ihrer Praxis diagnostische und therapeutische Auftragsleistungen im Bereich des Fortbildungsthemas durch?

nein ja, welche? _____

Bieten Sie in der Diagnostik und Therapie im Bereich des Fortbildungsthemas Besonderheiten in Ihrer Praxis/Klinik an?

nein ja, welche? _____

Machen Sie diese ggf. als Praxisbesonderheiten geltend?

nein ja, welche? _____

1. Wie viele Patienten diagnostizieren/behandeln Sie im Zusammenhang mit dem Fortbildungsthema pro Jahr?

2. Bitte benennen Sie die 3 wichtigsten für Sie noch offenen Probleme in der Diagnostik/Therapie des

Fortbildungsthemas: _____

3. Bezüglich der Diagnostik/Therapie im Rahmen des Fortbildungsthemas

fühle ich mich nach Studium des Beitrages in meiner Strategie bestätigt.

hat sich meine Strategie folgendermaßen verändert – bitte benennen: _____

4. Wurden aus der Sicht Ihrer täglichen Praxis wichtige Aspekte des Themas
- a) außer Acht gelassen? nein ja, welche? _____
- b) zu knapp abgehandelt? nein ja, welche? _____
- c) überbewertet? nein ja, welche? _____
5. Etwa wieviel Prozent des Beitrages haben Ihnen
- a) zur Auffrischung bereits bekannten Wissens gedient:
 < 10% < 25% < 50% ≥ 50%
- b) zur Erweiterung Ihres Spezialwissens gedient:
 < 10% < 25% < 50% ≥ 50%
6. Ergeben sich für Sie aus wirtschaftlichen Gründen Limitierungen im Einsatz von im Beitrag genannten Diagnose-/Therapieverfahren?
 nein ja, welche? _____
7. Stehen Ihnen aus logistischen Gründen Limitierungen im Einsatz von im Beitrag genannten Diagnose-/Therapieverfahren nicht/nur eingeschränkt zur Verfügung?
 nein ja, welche? _____
8. Die Fragen lassen sich
- aus dem Studium des Beitrages allein beantworten.
 nur unter Zuhilfenahme zusätzlicher Literatur beantworten.

C. Ihr Ergebnis

wird vom Verlag
ausgefüllt

Sie haben von Fragen richtig beantwortet und somit

bestanden

nicht bestanden

CME-Punkt(e)
erhalten

.....
Ort/Datum

.....
Stempel/Unterschrift

D. Teilnahmebedingungen der zertifizierten Fortbildung

Für diese Fortbildungseinheit können Sie bis zu 3 Fortbildungspunkte im Rahmen des Fortbildungszertifikates der Ärztekammern erhalten. Hierfür

- müssen mindestens 70% der Fragen richtig beantwortet sein.
- müssen Wissenstest, Evaluation und Erklärung vollständig ausgefüllt sein. Unvollständig ausgefüllte Bögen können nicht berücksichtigt werden!
- muss im entsprechenden Feld des Antwortbogens Ihre Abonnenntenummer eingetragen oder eine CME-Wertmarke aufgeklebt sein.

CME-Wertmarken für Nicht-Abonnenten

CME-Wertmarken (für Teilnehmer, die die Kardiologie up2date nicht abonniert haben) können beim Verlag zu folgenden Bedingungen erworben werden: 6er-Pack Thieme-CME-Wertmarken, Preis 63,- Euro inkl. MwSt., Artikel-Nr. 901916; 12er-Pack Thieme-CME-Wertmarken, Preis 99,- Euro inkl. MwSt., Artikel-Nr. 901917. Bitte richten Sie Bestellungen an: Georg Thieme Verlag, Kundenservice, Postfach 30 11 20, 70451 Stuttgart.

Wichtige Hinweise

Die CME-Beiträge der Kardiologie up2date wurden durch die Ärztekammer Nordrhein anerkannt. Die Kardiologie up2date ist zur Vergabe der Fortbildungspunkte für diese Fortbildungseinheit berechtigt. Diese Fortbildungspunkte werden von anderen zertifizierenden Ärztekammern anerkannt. Die Vergabe der Fortbildungspunkte ist nicht an ein Abonnement gekoppelt!

E. Erklärung

Ich versichere, dass ich die Beantwortung der Fragen selbst und ohne fremde Hilfe durchgeführt habe.

.....
Ort/Datum

.....
Unterschrift

**Nicht-Abonnenten bitte hier
CME-Wertmarke aufkleben bzw.
Abonnenntenummer eintragen**

Bitte senden Sie den vollständig ausgefüllten Antwortbogen (Punkte A bis E) und einen an Sie selbst adressierten und ausreichend frankierten Rückumschlag an den **Georg Thieme Verlag, Kardiologie up2date, Joachim Ortleb, Postfach 30 11 20, 70451 Stuttgart** oder nehmen Sie einfach online teil unter cme.thieme.de. Einsendeschluss ist der **30. 9. 2009** (Datum des Poststempels). Die Zertifikate werden spätestens 14 Tage nach Erhalt des Antwortbogens versandt. Von telefonischen Anfragen bitten wir abzusehen.