

# Herzinsuffizienz und Herzfrequenz

## Frequenzsenkung kann Mortalitäts- und Hospitalisationsrate verringern

**Erstmals wurde ein mit der Senkung der Herzschlagfrequenz assoziierter positiver Effekt bei Patienten mit Herzinsuffizienz nachgewiesen.**

.....  
**LANCET**  
 .....

Eine erhöhte Herzfrequenz wirkt sich bei vielen kardiovaskulären Erkrankungen nachteilig aus. Betablocker senken die Herzfrequenz, doch verhindern unerwünschte Nebenwirkungen oftmals eine optimale Dosierung.

**Studiendesign**

In der SHIFT-Studie (Systolic Heart Failure Treatment with the If Inhibitor Ivabradine Trial) wurden 6558 Patienten zusätzlich zu ihrer Standardtherapie entweder mit der selektiv die Herzfrequenz senkenden Substanz Ivabradin (Procoralan®) oder Plazebo behandelt. Die Patienten waren im Durchschnitt zirka 60 Jahre alt. Sie wiesen seit mindestens 4 Wochen eine stabile chronische Herzinsuffizienz auf und waren innerhalb der letzten 12 Monate bereits einmal wegen Herzinsuffizienz im Spital. Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion betrug nicht mehr als 35 Prozent. Die Patienten wiesen einen regelmässigen Herzschlag (Sinusrhythmus) mit einer Ruhfrequenz von mindestens 70 Schlägen pro Minute auf; im Durchschnitt waren es 80 Schläge pro Minute. Etwa die Hälfte der Patienten befand sich in NYHA-Klasse II, die anderen in NYHA-Klasse III und 2 Prozent in NYHA-Klasse IV. Die meisten erhielten Betablocker (ca. 90%), ge-

folgt von Diuretika (ca. 84%), ACE-Hemmern (ca. 79%) und Aldosteronantagonisten (ca. 60%).

Ausgeschlossen wurden Patienten mit einem kürzlich erlittenen Myokardinfarkt, Vorhofflimmern, symptomatischer Hypotonie sowie ventrikulärem oder atrioventrikulärem Schrittmacher, falls dieser mehr als 40 Prozent pro Tag lief.

Die Ivabradindosis betrug zunächst 1-mal täglich 5 mg und wurde nach einer 2-wöchigen Titrationsphase auf maximal 2-mal täglich 7,5 mg gesteigert. Falls die Herzfrequenz dabei unter 50 Schläge/min fiel oder bradykardieähnliche Beschwerden auftraten, wurde die Dosis auf 2-mal täglich 2,5 mg gesenkt. Die Behandlungsdauer betrug 12 bis 48 Monate, im Durchschnitt waren es 23 Monate.

Primäre Endpunkte waren die kombinierte Anzahl kardiovaskulärer Todesfälle beziehungsweise die durch Herzinsuffizienz bedingten Hospitalisationen.

**Resultate**

24 Prozent der Patienten mit Ivabradin und 29 Prozent der Patienten mit Plazebo erlitten eines der beiden Endpunktereignisse (Hospitalisation oder Tod). Dies entspricht einer relativen Risikoreduktion von 18 Prozent (HR: 0,82; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,75–0,90;  $p < 0,0001$ ). Ein Vorteil mit Ivabradin zeigte sich vor allem bei den Hospitalisationen (16 vs. 21%; HR: 0,74; 95%-KI 0,66–0,83;  $p < 0,0001$ ) und den durch Herzinsuffizienz bedingten Todesfällen (3 vs. 5%; HR: 0,74; 95%-KI 0,58–0,94;  $p < 0,014$ ).

Mit Ivabradin wurden insgesamt weniger unerwünschte Nebenwirkungen verzeichnet als unter Plazebo (3847 vs. 3388;  $p = 0,025$ ). Ivabradintypische Nebenwirkungen wie Bradykardie (5 vs. 1%) oder visuelle Nebenwirkungen (3 vs. 1%) waren im Vergleich zu Plazebo jedoch häufiger.

Um eine Hospitalisation wegen Herzinsuffizienz oder einen kardiovaskulären Todesfall zu verhindern, müsste

man 26 Herzinsuffizienzpatienten ein Jahr lang mit Ivabradin behandeln. Betrachtet man nur die Hospitalisationen, beträgt die «number needed to treat» 27 Patienten.

**Schlussfolgerungen**

Sowohl die Studienleiter der SHIFT-Studie als auch der «Lancet»-Kommentator John R. Teerlink weisen darauf hin, dass aufgrund dieser Studie nur bei Patienten mit einer Ruhe-Herzfrequenz von über 70 Schlägen pro Minute ein positiver Effekt des Ivabradins erwartet werden darf. Der grösste Effekt zeigte sich bei denjenigen mit einer Ausgangsherzfrequenzrate von mindestens 77 Schlägen/min. Das entspricht zirka 40 Prozent der Herzinsuffizienzpatienten.

Obwohl man die Studienärzte ausdrücklich dazu aufgefordert hatte, den Patienten die jeweils maximal tolerierbare Basismedikation zu verabreichen, erhielten nur 49 Prozent der Patienten mindestens die Hälfte der Betablocker-Zieldosis und nur insgesamt 23 Prozent der Patienten erreichten diese. Während Teerlink spekuliert, dass man ein ähnliches Resultat möglicherweise auch mit einer besseren Basisbehandlung (mit höherer Dosierung der Betablocker) hätte erreichen können, halten die Studienautoren dies für unwahrscheinlich. Sie verweisen darauf, dass auch in der Subgruppe der Patienten, in welcher mindestens die Hälfte die Betablocker-Zieldosis erhielten, eine ähnlich ausgeprägte Verminderung der Herzfrequenz durch Ivabradin zu verzeichnen gewesen sei wie bei denjenigen mit weniger Betablockern. Sie geben darüber hinaus zu bedenken, dass in der Praxis die Betablocker-Zieldosierungen bei Herzinsuffizienzpatienten ohnehin sehr häufig nicht erreicht würden. ❖

**Renate Bonifer**

Swedberg K et al.: Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010; 376: 875–885.

Böhm M et al.: Heart rate as a risk factor in chronic heart failure (SHIFT): the association between heart rate and outcomes in a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2010; 376: 886–894.

Teerlink JR: Ivabradine in heart failure – no paradigm SHIFT... yet. *Lancet* 2010; 376: 847–849.

Interessenkonflikte: Die SHIFT-Studie wurde von Servier gesponsert. Die Autoren der SHIFT-Studie geben Honorare und/oder Forschungsgelder von Servier und/oder anderen pharmazeutischen Unternehmen an. Der Kommentator JR Teerlink gibt an, dass für ihn keine Interessenkonflikte bestehen.

.....  
**Merksatz**  
 .....

- ❖ Bei herzinsuffizienten Patienten mit einer Ruhfrequenz von  $\geq 70$  Schlägen pro Minute kann die Senkung der Herzschlagfrequenz mit Ivabradin zusätzlich zur Basismedikation das Risiko herzinsuffizienzbedingter Hospitalisationen und kardiovaskulärer Todesfälle vermindern.