



Ranolazin als Ergänzungstherapie bei Angina pectoris?

Frage

Bei chronisch stabiler Angina pectoris wird zunehmend Ranolazin (Ranexa®) als Ergänzungstherapie beworben. Welche Datenlage gibt es zu Ranolazin? Wie steht es mit dem Nebenwirkungsprofil?

Antwort

Ranolazin ist zur Zusatzbehandlung bei stabiler Angina pectoris zugelassen. Es verbessert die Belastungstoleranz allerdings nur geringfügig und das Mittel ist nicht bei Patienten geprüft, die trotz optimaler antianginöser Therapie weiterhin Beschwerden haben. Die Prognose der koronaren Herzkrankheit wird durch das Medikament nicht verbessert. Vielfältige relevante Wechselwirkungen und Nebenwirkungen sind bekannt, sodass die Nutzen/Schaden-Bilanz von Ranolazin sehr kritisch bewertet werden muss.

Evidenz	Evidenzgrad (Levels of Evidence, Oxford Centre for Evidence-Based Medicine)	
Verbesserte Belastungstoleranz bei Patienten mit Angina Pectoris ohne optimale antianginöse Vortherapie	Evidenzgrad 1b	3 randomisierte kontrollierte Studien (RCTs)
Wirksamkeit von Ranolazin bei Patienten unter bestehender optimaler antianginöser Therapie	Kein Evidenzgrad	Keine Studien vorhanden
Keine Verbesserung der Prognose der koronaren Herzkrankheit	Evidenzgrad 1b	1 RCT

Hintergrund

Ranolazin ist ein antianginöser Arzneistoff aus der Gruppe der Piperazinderivate, der zur Zusatzbehandlung bei stabiler Angina pectoris zugelassen ist, wenn Betablocker oder Calciumantagonisten nicht ausreichen oder nicht toleriert werden. Ranolazin hemmt selektiv den Natriumeinstrom in kardiale Myozyten und vermindert dadurch den Sauerstoffverbrauch in diesen Zellen. Ranolazin übt keinen direkten Einfluss auf Herzfrequenz, Blutdruck oder Vasotonus der Gefäße aus [1].

Evidenzlage zur Wirksamkeit von Ranolazin

In einer randomisierten doppelblinden, placebokontrollierten Dosis-Findungsstudie (MARISA-Studie [Monotherapy Assessment of Ranolazine In Stable Angina]) von Chaitman et al. (2004) wurden 191 Patienten mit stabiler Angina Pectoris nach Absetzen ihrer antianginösen Therapie eine Woche lang mit Ranolazin oder Placebo behandelt. In einem Belastungstest nach der letzten Medikation nahm in der Ranolazingruppe die Belastungsdauer, die Zeit bis zur 1mm ST Senkung sowie die Zeit bis zum Auftreten pectanginöser Beschwerden im Vergleich zu Placebo signifikant zu [2].

In der sogenannten CARISA-Studie (Combination Assessment of Ranolazi-

ne in Stable Angina) wurden 823 Patienten (Durchschnittsalter 64 Jahre) aufgenommen, die im Belastungstest trotz antianginöser Therapie (mit Atenolol, Amlodipin oder Diltiazem) typische Anginabeschwerden und EKG-Veränderungen aufwiesen. Es wurde allerdings nicht darauf geachtet, dass die Patienten optimal antianginös vorbehandelt waren. Sie erhielten ohne Optimierung der Vortherapie zusätzlich zweimal täglich 750 mg oder 1000 mg Ranolazin oder Placebo. In einem Belastungstest nach zwölf Wochen nahm sowohl die mittlere Ausdauer als auch die Zeit bis zum Auftreten pectanginöser Beschwerden im Vergleich zu Placebo signifikant zu. Weiters zeigte sich eine signifikante Abnahme der wöchentlichen Anginaanfalle [3].

In einer weiteren Studie von Stone et al. 2006 (ERICA Studie; Efficacy of Ranolazine in Chronic Angina) wurden 565 Patienten (Durchschnittsalter 62 Jahre) mit koronarer Herzkrankheit und mehr als drei Anginaanfällen pro Woche trotz Einnahme von täglich 10 mg Amlodipin aufgenommen. Sie erhielten sechs Wochen lang zusätzlich Ranolazin oder Placebo. Die mittlere Rate wöchentlicher Anginaanfalle nahm von 3,3 unter Placebo auf 2,9 unter Ranolazin ab ($p = 0,028$), die mittlere Häufigkeit des Nitrogebrauchs zur Anfallskupierung von 2,7 auf 2,0 ($p = 0,014$). Der Effekt von Ranolazin bei Patienten mit gleichzeitiger Nitrat-Dauertherapie unterschied sich nicht von dem in der Placebogruppe [4].

Allen drei Studien ist gemein, dass in keiner für eine optimale antianginöse Basistherapie (als Erstwahl Betablocker sowie anstelle von Betablockern oder ergänzend langwirksame Nitratre oder Kalziumantagonisten) gesorgt wurde. Ob Ranolazin bei Patienten mit Beschwerden trotz optimaler antianginöser Therapie einen Zusatznutzen hat, ist somit nicht untersucht.

In einer weiteren randomisierten placebokontrollierte Studie von Morrow et al (MERLIN-TIMI Studie = Metabolic Efficiency with Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes) erhielten 6560 Patienten mit akutem Koronarsyndrom außerhalb der zugelassenen Indikation zusätzlich zu einer Standardtherapie Ranolazin oder Placebo. Unter Ranolazin zeigte sich eine signifikante Reduktion von rezidivierenden Ischämien im Vergleich zu Placebo (16,5% vs. 21,1%, $p = 0,002$). Weiterhin reduzierte sich in der Ranolazingruppe verglichen zu Placebo signifikant die Progression der Angina pectoris (5,6% vs. 8,1%, $p = 0,048$) und die Notwendigkeit einer medikamentösen Intensivierung der antianginösen Therapie (12,5% vs. 16,4%, $p = 0,005$). Die primären kombinierten Endpunkte aus kardiovaskulären Todesfällen, Infarkten oder erneuten Ischämien wurden allerdings nicht signifikant beeinflusst. Die Mortalität war in beiden Gruppen gleich [5].

Evidenzlage zu Wirkungen und Wechselwirkungen von Ranolazin

Unter den zugelassenen Dosierungen treten am häufigsten Obstipation, Übelkeit, Bauchschmerzen, Erbrechen, Schwäche und Schwindel auf. Sie sind bis zu 10% häufiger als unter Placebo und Hauptgründe für einen Abbruch der Therapie. Im oberen Dosisbereich existieren daneben auch Sehstörungen, Somnolenz, Lethargie und andere zentralnervöse Nebenwirkungen. Weiterhin kommt es zu einer dosisabhängigen QT-Verlängerung. Eine Kombination mit Mitteln, die ebenfalls die QT-Zeit

verlängern (z.B. trizyklische Antidepressiva) sollte vermieden werden. Eine Comedikation mit Antiarrhythmika der Klasse Ia und III sowie die Gabe von Ranolazin bei Patienten mit vorbestehender QT Verlängerung sind kontraindiziert [6].

In einer dreijährigen Nachbeobachtungsstudie von 746 Patienten zeigten sich 14 plötzliche Todesfälle und vier tödliche ventrikuläre Arrhythmien unter Ranolazin (7). Allerdings gab es in dieser open-label-Studie keine Vergleichsgruppe, sodass die Ergebnisse nicht sicher eingeordnet werden können. Bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom sind Synkopen unter Ranolazin signifikant häufiger als unter Placebo (3,3% vs. 2,3%; $p = 0,01$) [5].

Wechselwirkungen sind häufig, da Hemmstoffe des Leberenzym CYP3A4 (z.B. Antimykotika, Makrolidantibiotika, Verapamil) die Ranolazinspiegel stark erhöhen können. Eine gleichzeitige Einnahme von CYP3A4-Induktoren wie Carbamazepin vermindert die Plasmakonzentration von Ranolazin deutlich. Unter Behandlung mit Ranolazin können die Spiegel von Herzglykosiden, Statinen, trizyklischen Antidepressiva und Neuroleptika ansteigen [1, 6].

Relevanz für die Praxis

Zusammenfassend lässt sich Folgendes festhalten:

- Ranolazin ist zur symptomatischen Therapie der chronisch stabilen Angina pectoris zugelassen, wenn Standardmittel nicht ausreichen.
- Zusätzlich zu Betablockern oder Kalziumantagonisten eingenommen verbessert es die Belastungstoleranz nur geringfügig: Pro Woche werden im Mittel 0,4 bis maximal ein Angina-pectoris-Anfall verhindert.
- Ranolazin ist nicht bei Patienten geprüft, die trotz optimaler antianginöser Therapie weiterhin Beschwerden haben. Sein Stellenwert in der zugelassenen Indikation ist deshalb nicht beurteilbar, da die vorliegenden Studien ohne optimale Therapie mit den Standardmedikamenten durchgeführt wurden.

- Die Prognose der koronaren Herzkrankheit wird durch das Mittel nicht verbessert.
- Ranolazin wird vorwiegend über das Leberenzym CYP3A4 metabolisiert. Dadurch entstehen eine Vielzahl relevanter Wechsel- und Nebenwirkungen. Die Nutzen-Schaden-Bilanz von Ranolazin muss daher sehr kritisch bewertet werden. Sein Einsatz sollte nur in Ausnahmefällen erfolgen.

Dr. Nora Bachofner

Rechercheservice

Evidenzbasierte Medizin

Paracelsus Medizinische

Privatuniversität Salzburg

Stand der Recherche: Juni 2011

Quellen

1. Nash DT, Nash SD. Ranolazine for chronic stable angina. *Lancet* 2008; 372: 1335–41
2. Chaitman BR, Skettino SL, Parker JO et al. Anti-ischemic effects and long-term survival during ranolazine monotherapy in patients with chronic severe angina. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1375–1382
3. Chaitman BR, Pepine CJ, Parker JO et al. Effects of ranolazine with atenolol, amlodipine, or diltiazem on exercise tolerance and angina frequency in patients with severe chronic angina: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 309–316
4. Stone PH, Gratsiansky NA, Blokhin A, Huang IZ, Meng L. Antianginal efficacy of ranolazine when added to treatment with amlodipine: the ERICA (Efficacy of Ranolazine in Chronic Angina) trial. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 566–575
5. Morrow DA, Scirica BM, Karwowska-Prokopczuk E et al. Effects of ranolazine on recurrent cardiovascular events in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes: the MERLIN-TIMI 36 randomized trial. *JAMA* 2007; 297: 1775–1783
6. Berlin-Chemie: Fachinformation Ranexa®, abgerufen 17.6.2011
7. Koren MJ, Crager MR, Sweeney M. Long-term safety of a novel antianginal agent in patients with severe chronic stable angina: the Ranolazine Open Label Experience (ROLE). *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1027–34