

# 6 Die Information für Ärzte und Apotheker Neutral, unabhängig und anzeigenfrei

# arznei-telegramm®

47. Jahrgang, 22. Januar 2016

Fakten und Vergleiche für die rationale Therapie

## NEU AUF DEM MARKT ..... 1

Herzinsuffizienz: ▼ Sacubitril/Valsartan (ENTRESTO)

## THERAPIEKRITIK ..... 4

Antikoagulation bei Vorhofflimmern und fortgeschrittener Niereninsuffizienz

## JAHRESREGISTER 2015 ..... 5

## LESER FRAGEN UND KOMMENTIEREN ... 13

Hydrokortison-Retard bei Nebenniereninsuffizienz?

## KURZ UND BÜNDIG ..... 14

Chlamydieninfektion: Doxycyclin versus Azithromycin

Phenylephrin per os in Erkältungsmitteln nutzlos

Surrogatendpunkte in der Onkologie?

## NETZWERK AKTUELL ..... 15

Anosmie unter Glukokortikoid-haltigen Nasensprays

## NEBENWIRKUNGEN ..... 15

Angioödem unter ACE-Hemmern plus Racecadotril

▼ Eisen i.v. mit unterschiedlichem Anaphylaxierisiko

Finasterid und Suizidalität

## ea-t IM INTERNET ..... 15

PCSK9-Hemmer ▼ Alirocumab (PRALUENT)

ROCKET-AF-Studie mit ▼ Rivaroxaban wird überprüft

### STICHWORTVERZEICHNIS

ACE-Hemmer	1,15	ENTRESTO	1,15	Onkologie	14
Alirocumab	ea-t	Erkältungsmittel	14	Phenprocoumon	4
Anaphylaxie	16	Finasterid	16	Phenylephrin	14
Angioödem	3,15	Glukokortikoide,nasale	15	PLENADREN	13
Antikoagulanzen, orale	4	Herzinsuffizienz	1	PRALUENT	ea-t
Azithromycin	14	Hydrokortison	13	Racecadotril	15
Chlamydien, urogenit.	14	Krebsmittel	14	ROCKET-AF-Studie	ea-t
Cholesterinsenkung	ea-t	Nebenniereninsuff.	13	Sacubitril/Valsartan	1,15
Doxycyclin	14	Nepriylsinhemmer	1,15	Suizidalität	16
Dutasterid	16	Niereninsuffizienz,		Surrogatkriterien	14
Eisen, intravenös	16	fortgeschrittene	4	Vorhofflimmern	4

**INN-Glossar -tril/trilat:** Die Weltgesundheitsorganisation WHO kennzeichnet Endopeptidasehemmer mit der Endsilbe **-tril** bzw. **-trilat**. Zwei Wirkstoffe für unterschiedliche Indikationen sind erhältlich: Sacubitril als Molekülverbindung mit Valsartan gegen Herzinsuffizienz und Racecadotril gegen akute Diarrhö. Der Versuch der Zulassung von Omapatrilat gegen Hypertonie scheiterte zu Beginn der 2000er Jahre.

▼ = Vorsicht: < 5 Jahre im Handel oder unter zusätzlicher Überwachung

## Neu auf dem Markt

### ▼ SACUBITRIL PLUS VALSARTAN (ENTRESTO) ... Ende der ACE-Hemmer-Ära bei Herzinsuffizienz?

Der lebensverlängernde Effekt von ACE-Hemmern wie Enalapril (XANEF, Generika) bei Herzinsuffizienz mit eingeschränkter linksventrikulärer Auswurfraction wurde vor mehr als 20 Jahren nachgewiesen (a-t 1990; Nr. 8: 71-3; 1992; Nr. 3: 29).<sup>1,2</sup> Die Mittel sind seither integraler Bestandteil der Therapie bei diesen Patienten. Ein Vorteil von Angiotensin (AT)-II-Blockern wie Valsartan (DIOVAN, Generika) gegenüber ACE-Hemmern ist nicht belegt, selbst Gleichwertigkeit oder ein günstiger Einfluss dieser Stoffgruppe auf die Sterblichkeit bei Herzinsuffizienz sind nicht hinreichend gesichert.<sup>3,4</sup> Seit Anfang des Jahres ist die Fixkombination aus Valsartan und dem Nepriylsinhemmer ▼ Sacubitril (ENTRESTO) im Handel, die bei Erwachsenen mit symptomatischer chronischer Herzinsuffizienz und reduzierter Ejektionsfraktion zugelassen ist,<sup>5</sup> aber nicht wie Betablocker und Aldosteronantagonisten als Zusatz zum bestehenden Therapieregime verordnet wird, sondern als Ersatz für einen ACE-Hemmer. Bereits 2014 wurde die viel diskutierte zulassungsrelevante Phase-III-Studie, PARADIGM-HF, publiziert.<sup>6</sup>

**EIGENSCHAFTEN:** ENTRESTO enthält eine Molekülverbindung aus Valsartan und Sacubitril im Verhältnis 1 : 1, die nach Einnahme per os in die beiden Komponenten dissoziiert.<sup>3</sup> Sie hemmt gleichzeitig Angiotensin II und Nepriylsin (Angiotensin-Rezeptor-Nepriylsin-Inhibitor = „ARNI“). Nepriylsin, auch neutrale Endopeptidase, ist eine im Körper weit verbreitete Protease mit breitem Substratspektrum. Zu den von Nepriylsin abgebauten Proteinen gehören die natriuretischen Peptide, die vasodilatatorisch, sympathikolytisch und antiproliferativ wirken und die Diurese sowie die Natriurese fördern. Natriuretische Peptide gehören zu den neurohormonalen Systemen, die bei Herzinsuffizienz aktiviert werden. Sie werden von Kardiomyozyten primär bei erhöhter Wandspannung sezerniert. Die Serumspiegel sind bei Herzinsuffizienz (aber auch anderen Erkrankungen) in der Regel erhöht und korrelieren mit der Schwere der linksventrikulären Dysfunktion und der Symptome sowie mit der Prognose. Im Unterschied etwa zum Renin-Angiotensin-Aldosteron-System gelten ihre hämodynamischen und antiproliferativen Wirkungen als positiv für das insuffiziente Herz. Mit der Hemmung von Nepriylsin durch Sacubitril soll ein für die Erkrankung günstiges neurohormonales System verstärkt werden.<sup>7-11</sup>

Nepriylsin katabolisiert weitere endogene Vasodilatoren wie Bradykinin, aber auch vasokonstriktorische Peptide wie Angiotensin II. Hemmung von Nepriylsin allein fördert daher antagonistische physiologische Effekte. Die Erprobung des Nepriylsinhemmers Candoxatril verlief enttäuschend. Das gleichzeitig als ACE-Hemmer und Nepriylsinhemmer wirkende Omapatrilat, das ebenfalls nicht zur Marktreife gelangte, hat in einem großen Vergleich bei Herzinsuffizienz keinen signifikanten Vorteil gegenüber Enalapril, wurde jedoch vor allem wegen einer Zunahme schwerer Angioödem (siehe auch Seite 15) nicht weiterentwickelt. Der Kombinationspartner Valsartan in ENTRESTO soll die Angiotensin-II-fördernde Wirkung des Nepriylsinhemmers antagonisieren, ohne das Risiko für Angioödem zu erhöhen.<sup>7-9,11,12</sup>

**Dosierung** initial 2 x tgl. 100 mg (49 mg/51 mg) Sacubitril/Valsartan, sofern vertragen nach 2-4 Wochen Verdoppelung auf 2 x tgl. 200 mg (97 mg/103 mg = Zioldosis), bei mäßig