



Behandlung der Herzinsuffizienz: Aktuelles zu Sacubitril/Valsartan [CME]

Zusammenfassung: Die duale Wirksubstanz Sacubitril/Valsartan (Entresto®) ist seit einigen Monaten für die Behandlung der systolischen Herzinsuffizienz zugelassen und wird vom Hersteller seither intensiv beworben. Die Zulassungsstudie PARADIGM-HF hatte Vorteile hinsichtlich der kardiovaskulären Letalität und der Häufigkeit von Hospitalisierungen im Vergleich zum ACE-Hemmer Enalapril gezeigt, jeweils zusätzlich zur üblichen Standardtherapie. Auch die Verträglichkeit war besser. Die untersuchten Patienten waren allerdings selektiert: überwiegend relativ junge, stabile, wenig symptomatische Patienten, die von einer vorbestehenden Therapie mit einem ACE-Hemmer (ACEH) oder AT-II-Rezeptor-Blocker (AT-II-RB) auf Sacubitril/Valsartan umgestellt wurden. Hinsichtlich möglicher unerwünschter neurologischer Langzeiteffekte von Sacubitril gibt es noch keine Daten. Trotz der insgesamt positiven Bewertung sehen wir daher (noch) keine Veranlassung, Sacubitril/Valsartan als neuen Standard in der Herzinsuffizienztherapie umzusetzen. Insbesondere gibt es für folgende Szenarien keine ausreichende Evidenz: First-line-Therapie bisher unbehandelter Patienten, hochsymptomatische (NYHA IV) oder unter ACEH oder AT-II-RB dekompensierte Patienten.

Die Wirkstoffkombination Sacubitril/Valsartan ist der erste Vertreter einer neuen Substanzgruppe zur Behandlung der systolischen Herzinsuffizienz, der Angiotensin-Rezeptor-Nepriyls-Inhibitoren (ARNI). Über die im September 2014 publizierte (1) und wegen des positiven Effekts auf die Letalität vorzeitig abgebrochene Zulassungsstudie PARADIGM-HF haben wir damals ausführlich berichtet (2). Seither erfolgten seitens der regulatorischen Behörden (EMA und FDA) rasche Empfehlungen zur Marktzulassung sowohl in der EU (September 2015) als auch in den USA (Juli 2015) – mittlerweile läuft das Marketing bereits weltweit auf Hochtouren (Handelsname: Entresto®; Hersteller: Novartis). Die Prognosen zu den Umsätzen von Sacubitril/Valsartan für das Jahr 2020 – Nummer 1 unter den Blockbustern mit ca. 5 Mrd. US-\$ weltweit – überraschen deshalb nicht (3). Wir entsprechen daher einem mehrfachen Leserwunsch und bringen – nach einer erneuten kurzen Zusammenfassung der Studiendaten und der Kritikpunkte – eine aktualisierte Einschätzung dieser als „Durchbruch“ in der Herzinsuffizienz-Therapie beworbenen Substanz.

Zulassungsstudie: In PARADIGM-HF wurden 8.442 herzinsuffiziente Patienten (NYHA-Stadien II-IV; EF \leq 40%) nach 1:1-Randomisierung mit Sacubitril/Valsartan (Zieldosierung zweimal 97/103 mg/d) vs. Enalapril (Zieldosierung zweimal 10 mg/d) behandelt. Die Studientherapie ersetzte die bei allen Patienten vorbestehende Therapie mit einem ACEH

Inhalt

Behandlung der Herzinsuffizienz: Aktuelles zu Sacubitril/Valsartan	33
Cangrelor: Intravenöser Thrombozytenhemmer mit Evidenzproblemen	35
Chronische lymphatische Leukämie (CLL): Chemotherapie mit Fludarabin und Cyclophosphamid in Kombination mit Rituximab – aktuelle Auswertung der CLL-8-Studie	36
Die Behandlung alter Menschen mit Antipsychotika und Antidepressiva ist mit einem erhöhten Sterberisiko assoziiert	37
Ein neues synthetisches Antimalariamittel: Artefenomel	39
Beschlüsse des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) zur frühen Nutzenbewertung neuer Arzneimittel	39

Dosisangaben ohne Gewähr.

oder AT-II-RB. Alle Patienten nahmen vor und während der Studie auch die übrigen Standardwirkstoffe ein (Betablocker, Spironolacton). Der primäre kombinierte Endpunkt (kardiovaskulärer Tod oder Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz) wurde von 914 Patienten (21,8%) in der Sacubitril/Valsartan- und von 1.117 (26,5%) in der Enalapril-Gruppe erreicht (Hazard Ratio = HR: 0,80; 95%-Konfidenzintervall = CI: 0,73-0,87; $p < 0,001$; Number needed to treat = NNT: 21); davon: Kardiovaskulärer Tod 13,3% vs. 16,5% (HR: 0,80; CI: 0,71-0,89; $p < 0,001$; NNT: 32), Hospitalisierungen 12,8% vs. 15,6% (HR: 0,79; CI: 0,71-0,89; $p < 0,001$). Hypotension (ganz überwiegend nicht schwerwiegend < 90 mm Hg) trat in der Sacubitril/Valsartan-Gruppe häufiger auf als in der Enalapril-Gruppe (14,0% vs. 9,2%; $p < 0,001$). Kreatininerhöhung, Hyperkaliämie und Husten waren hingegen seltener (2).

Kritikpunkte an der Zulassungsstudie: Die Ergebnisse der PARADIGM-HF-Studie mit der statistisch signifikanten Reduktion bei den Endpunkten und der Letalität sind klinisch durchaus relevant. Dennoch sind einige Punkte kritisch zu sehen:

- **Dosierung:** Sacubitril/Valsartan wurde mit einer Zieldosis von zweimal 200 mg/d aufdosiert (darin enthalten: Valsartan zweimal 103 mg/d, laut Hersteller in der Wirkung der Maximaldosis von zweimal 160 mg/d Monotherapie entsprechend, denn Sacubitril erhöht die Bioverfügbarkeit). Enalapril wurde nur mit einer Zieldosis von zweimal 10 mg/d dosiert (die maximal mögliche Tagesdosis wäre zweimal 20 mg/d). Die tatsächlich eingenommenen Dosen lagen dementsprechend bei 375 ± 71 mg Sacubitril/Valsartan vs. $18,9 \pm 3,4$ mg Enalapril. Letzteres entspricht im Vergleich mit anderen Studien zur Herzinsuffizienz zwar durchaus einer (nachgewiesenermaßen letalitäts-