

Jahrgang 38

Nummer 2/2016

<b>Sacubitril/Valsartan</b> (P. Ritzmann) .....	5
Die Kombination eines Neprilysinhemmers (Sacubitril) mit einem Sartan reduziert – im Vergleich mit Enalapril – die Mortalität bei Kranken mit Herzinsuffizienz und reduzierter linksventrikulärer Funktion. Der Stellenwert des teuren neuen Mittels ist damit jedoch noch zu wenig gesichert, als dass es die gut dokumentierten ACE-Hemmer allgemein ersetzen könnte.	
<b>Safinamid</b> (UP. Masche) .....	7
Ein MAO-B-Hemmer, der bei Personen mit einer fortgeschrittenen Parkinson-Erkrankung als Zusatz zu Levodopa eingesetzt werden kann. Die Substanz ist aber bisher noch nicht mit anderen aktiven Ergänzungstherapien verglichen worden.	

## Synopsis

### Sacubitril/Valsartan

P. Ritzmann

Sacubitril/Valsartan (Entresto<sup>®</sup>) ist ein Kombinationspräparat des Neprilysin-Hemmers Sacubitril mit dem Angiotensin-II-Rezeptorblocker Valsartan (Diovan<sup>®</sup> u.a.) und wird zur Behandlung einer systolischen Herzinsuffizienz (NYHA II-IV, LVEF höchstens 40%) empfohlen.

#### Chemie/Pharmakologie

Neprilysin, auch als neutrale Endopeptidase (NEP) bezeichnet, spielt eine Rolle beim Abbau von natriuretischen Peptiden (ANB, BNP u.a.), Bradykinin und weiteren Substraten wie z.B. Beta-Amyloid im menschlichen Gehirn. Sacubitril ist ein Pro-Drug, das im Organismus in die aktive Substanz LBQ657 metabolisiert wird, die die Wirkung von Neprilysin hemmt. Durch die Hemmung von Neprilysin nimmt die vasodilatierende und natriuretische Wirkung der vasoaktiven Peptide zu. Als Einzelsubstanz angewendet ist die Wirkung auf den Blutdruck gering.

Valsartan hemmt wie alle Sartane die kardiovaskulären und renalen Wirkungen von Angiotensin II (Vasokonstriktion, verminderte Diuresis, Aldosteronfreisetzung) durch Bindung an den Rezeptor-Subtyp AT<sub>1</sub> und führt damit zu einer Senkung des Blutdrucks und zu einer Nachlastsenkung für den linken Ventrikel. Die Kombination eines Angiotensin-II-Rezeptorblockers mit einem Neprilysin-Hemmer wird von Fachleuten auch als «Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitor» (ARNI) bezeichnet.<sup>1</sup>

#### Pharmakokinetik

Sacubitril/Valsartan besteht aus einem Salzkomplex mit jeweils 6 anionischen Sacubitril- und Valsartan-Molekülen und

Natriumionen und Wassermolekülen. Nach der Einnahme werden Sacubitril und Valsartan rasch resorbiert und Sacubitril durch die Karboxylesterase 1 in den aktiven Metaboliten LBQ657 hydrolysiert. Gemäss einer Studie könnten genetische Varianten dieser Esterase unterschiedliche Aktivierungen von Sacubitril verursachen. Die klinische Bedeutung dieser Beobachtung ist allerdings noch nicht bekannt.<sup>2</sup> Bei gesunden Probanden wurden Plasma-Spitzenpiegel von LBQ657 nach 2 bis 3½ Stunden und von Valsartan nach rund 2 Stunden erreicht. Die orale Bioverfügbarkeit von Sacubitril wird auf mindestens 60% geschätzt, diejenige von Valsartan in der Kombination mit Sacubitril auf 23%. Damit ist die Verfügbarkeit von Valsartan in der Kombination höher als bei einem Monopräparat. Nach Herstellerangaben entsprechen 103 mg Valsartan in der Kombination etwa 160 mg Valsartan in einem Monopräparat.

LBQ657 wird praktisch nicht und Valsartan in relativ geringem Ausmass (etwa 20%) metabolisiert. Die Elimination von LBQ657 erfolgt mehrheitlich über die Nieren mit einer Plasma-Halbwertszeit von etwa 11,5 Stunden, diejenige von Valsartan mehrheitlich über die Leber mit einer Plasma-Halbwertszeit von etwa 10 Stunden.<sup>1</sup>

#### Klinische Studien

Die Zulassung von Sacubitril/Valsartan stützt sich auf eine einzelne randomisierte Vergleichsstudie mit Enalapril (Reniten<sup>®</sup> u.a.) bei systolischer Herzinsuffizienz. Es handelt sich dabei um die von der Herstellerfirma finanzierte PARADIGM-HF-Studie.<sup>3</sup> Untersucht wurden Erwachsene mit einer symptomatischen Herzinsuffizienz («New York Heart Association» NYHA-Klasse II bis IV) und einer verminderten linksventrikulären Auswurfraction (bei Beginn der Studie LVEF von 40% oder weniger; im Verlauf der Studie wurde die Grenze auf 35% gesenkt). Die Medikamente wurden zweimal täglich verabreicht, Enalapril in einer Dosis von je 10 mg, Sacubitril/Valsartan in einer Dosis von je 200 mg (97 mg Sacubitril, 103 mg Valsartan). Vor der Randomisierung wurden andere ACE-Hemmer und Sartane abgesetzt, Diuretika, Betablocker und Aldosteronantagonisten hingegen belassen. Im Ver-