

Sacubitril/ Valsartan (Entresto) zur Behandlung der Herzinsuffizienz nach ESC-Leitlinie eine Alternative in der Therapie-Eskalation

Die Wirkstoffkombination Sacubitril/ Valsartan (Entresto) ist seit Januar 2016 in Deutschland zur Behandlung der symptomatischen chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (sogenannte systolische Herzinsuffizienz, HF-rEF) bei Erwachsenen zugelassen.

Entresto ist eine fixe Kombination (kristalliner Salzkomplex) aus dem Angiotensin-Rezeptor-Blocker (ARB) Valsartan und dem Neprilysin-Inhibitor Sacubitril. Die neutrale Endopeptidase Neprilysin ist für den Abbau zahlreicher Peptidhormone, beispielsweise natriuretischer Peptide, verantwortlich. Die Hemmung des Enzyms führt u.a. zu Vasodilatation, Natriurese, Diurese, erhöhtem renalen Blutfluss, so dass die Symptomatik der Herzinsuffizienz gebessert wird.

In der großen Zulassungsstudie PARADIGM-HF reduzierte die Wirkstoffkombination Entresto im Vergleich zu Enalapril den kombinierten Endpunkt kardiovaskulärer Tod oder Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz bei Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse II-IV) und einer Ejektionsfraktion $\leq 35\%$ von 26,5 % auf 21,8 % in einer durchschnittlichen Beobachtungszeit von 27 Monaten. In die Studie/ Behandlung wurden nur Patienten eingeschlossen, die in einer Titrationsphase den ACE-Hemmer Enalapril vertragen haben. Ein systolischer Blutdruck unter 100 mm Hg, schwere Nieren- und Leberinsuffizienz waren Ausschlusskriterien.

ESC-Leitlinie empfiehlt gestuftes Vorgehen

Schon wenige Monate nach Markteinführung von Entresto hat die europäische kardiologische Gesellschaft ihre Leitlinie für die Diagnose und Therapie der akuten und chronischen Herzinsuffizienz aktualisiert. Die Standard-Therapie bei symptomatischen HF-rEF-Patienten bleibt die Kombination aus ACE-Hemmer und Betablocker, ggf. in der maximalen evidenzbasierten Dosis. Bei weiter bestehender Symptomatik und weiterhin reduzierter Ejektionsfraktion $\leq 35\%$ soll ein Mineralokortikoid-Rezeptorantagonist (MRA, Spironolacton, Eplerenon) als dritter neurohumoraler Wirkansatz ergänzt werden; ebenfalls bis zur maximal tolerierten Dosis.

Wenn die Symptomatik unter dieser Dreier-Kombination weiterhin besteht und die Ejektionsfraktion noch $\leq 35\%$ ist, kann (bei Verträglichkeit) der ACE-Inhibitor oder der ARB durch Entresto ersetzt werden.

Die Wirkstoffkombination Sacubitril/ Valsartan wird daher als Ersatz für ACE-Hemmer empfohlen bei Patienten mit Herzinsuffizienz und reduzierter Ejektionsfraktion, die trotz optimaler Therapie mit ACE-Hemmern, Betablockern und MRAs symptomatisch bleiben und die Einschlusskriterien der PARADIGM-HF-Studie erfüllen. Die europäische kardiologische Gesellschaft weist darauf hin, dass für ARBs nicht konsequent gezeigt wurde, dass sie die Sterblichkeit bei Herzinsuffizienz-Patienten herabsetzen. Sie werden daher nur bei Unverträglichkeit der ACE-Hemmer empfohlen.

In der frühen Nutzenbewertung sah der Gemeinsame Bundesausschuss für Entresto im Vergleich zu ACE-Hemmern in Kombination mit einem Betablocker einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen bei Herzinsuffizienz-Patienten ohne Diabetes mellitus, jedoch nur einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen bei Herzinsuffizienz-Patienten mit Diabetes mellitus. Der geringe Zusatznutzen für Diabetes-Patienten wird damit begründet, dass der Mortalitäts-Unterschied in der PARADIGM-HF Studie für diese Patientengruppe nicht signifikant war.

Der therapeutische Algorithmus zur Behandlung der Herzinsuffizienz (HF-rEF) der europäischen kardiologischen Gesellschaft sowie eine Übersicht gemäß der nationalen Versorgungsleitlinie chronische Herzinsuffizienz sind im Anhang dargestellt.

Hinweise zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

Entresto kann gemäß seiner Zulassung unter Beachtung der Kontraindikationen zu Lasten der GKV verordnet werden. Verordnungseinschränkungen beispielsweise durch die Arzneimittel-Richtlinie gibt es derzeit nicht. Das Präparat ist im Vergleich zu einer ACE-Hemmer/ Betablocker-Therapie circa acht bis 25-mal teurer (Brutto-Preise, Angaben nach Beschluss zur frühen Nutzenbewertung). Der Einsatz von Entresto gemäß Zulassung wurde auf Bundesebene als Praxisbesonderheit vereinbart und kann je Patient einmal im Quartal mit der Symbolziffer 90977 als Praxisbesonderheit gekennzeichnet werden.

Literatur

ESC-Guideline zur Herzinsuffizienz: <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/37/27/2129>

Beschluss zur frühen Nutzenbewertung für Entresto:

https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2614/2016-06-16_AM-RL-XII_Sacubitril_Valsartan_D-207.pdf

Impressum

Redaktion: Pharmakotherapieberatung der Kassenärztlichen Vereinigung Nordrhein

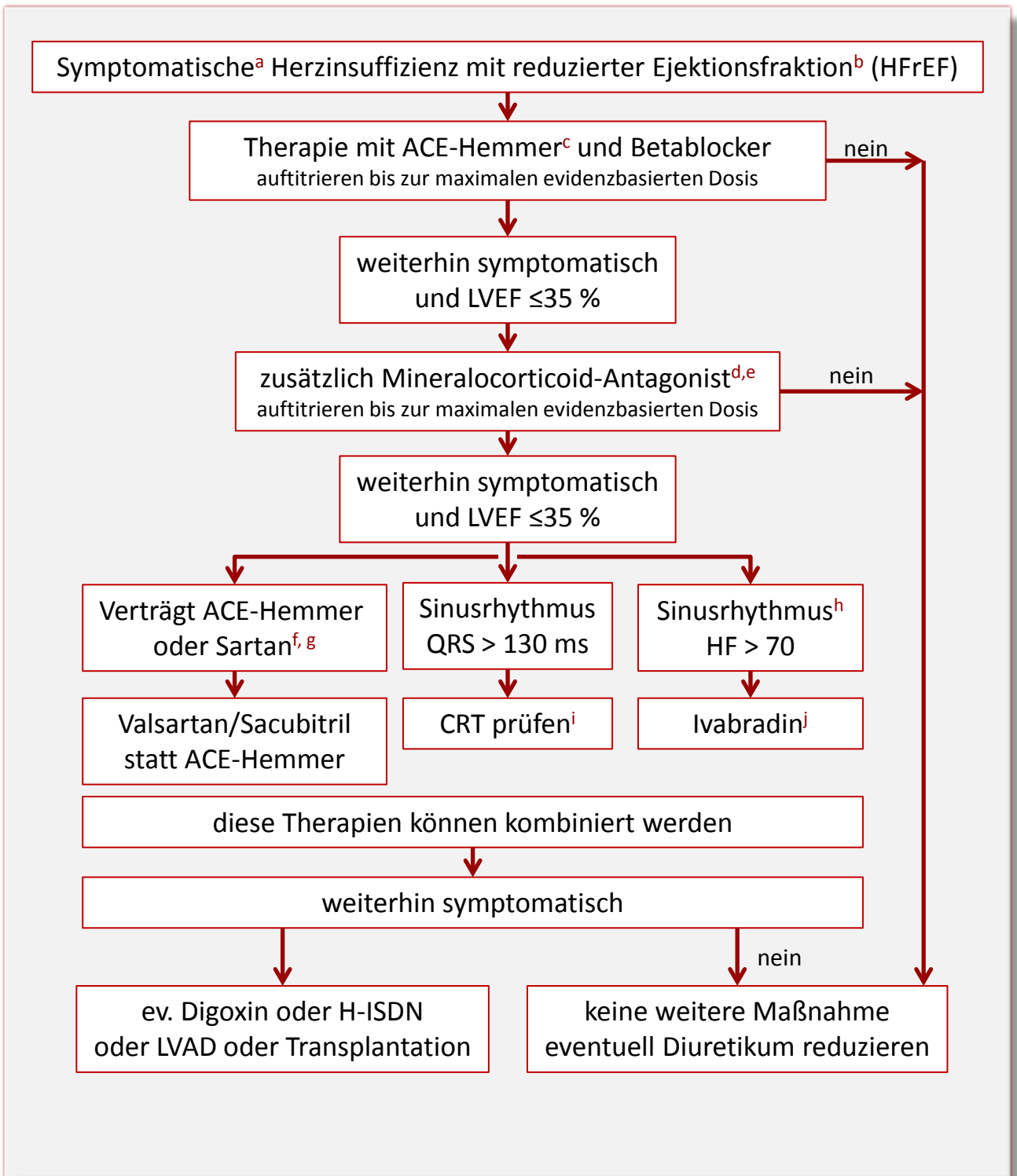
Dr. Holger Neye (V.i.S.d.P)

Tersteegenstr. 9, 40474 Düsseldorf

Tel.: (0211) 5970- 8111

Fax: (0211) 5970- 8136

E-Mail: pharma@kvno.de



Algorithmus zur Behandlung der Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion gemäß ESC-Leitlinie von 2016. In allen Stadien ist ein Diuretikum zur Reduktion der Ödeme indiziert.

a NYHA Klasse II-IV, **b** LVEF < 40%, **c** wenn ACE-Hemmer nicht vertragen wird, dann Sartan, **d** wenn Mineralocorticoid-Antagonist nicht vertragen wird/ kontraindiziert ist, dann Sartan, **e** mit Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz in den letzten 6 Monaten und erhöhten natriuretischen Peptiden (BNP > 250 pg/ml oder NTproBNP > 500 pg/ml Männer und 750 pg/ml Frauen), **f** mit erhöhten natriuretischen Peptiden (BNP ≥ 150 pg/mL oder plasma NT-proBNP ≥ 600 pg/mL, oder wenn HF Hospitalisierung in den letzten 12 Monaten, dann plasma BNP ≥ 100 pg/mL oder plasma NT-proBNP ≥ 400 pg/mL), **g** in Dosen entsprechend Enalapril 10 mg 2xtägl., **h** mit Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz im vergangenen Jahr, **i** siehe Empfehlungen zur kardialen Resynchronisation (CRT) in der Originalpublikation, **j** nur Ila-Empfehlung

Nationale Versorgungsleitlinie chronische Herzinsuffizienz

Arzneimittelübersicht

Generell empfohlen: Medikationsplan erstellen und regelmäßig aktualisieren; Gripeschutzimpfung; Pneumokokkenimpfung

Multimorbide ältere Patienten: Therapieziele und fachärztliche Mitbehandlungen abstimmen

Zu den Arzneimitteln gilt die jeweilige Fachinformation¹. Die Übersicht verzichtet daher auf Arzneimittel, die nicht bei Herzinsuffizienz zugelassen sind.

| Indikation | Wirkstoffgruppe | Fertigarzneimittel ² | NYHA 1 | NYHA 2 | NYHA 3 | NYHA 4 |
|--|---|--|---|-----------|-----------|--------|
| Herzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF < 40 %) | ACE-Hemmer | Captopril AbZ®, Enalapril AL®, Lisinopril 2,5 ratiopharm®, Lisinopril AbZ®, Ramilich® | Indiziert | | | |
| | ACE-Hemmer mit Diuretika | Captopril comp AbZ® | Indiziert | | | |
| | Angiotensinrezeptorenhemmer (AT-1-Hemmer, Sartane) ³ | Candecor®, Candesartan Aurobindo®, Candesartan Heumann®, Losartan atid®, Losartan axcount®, Losartan Heumann®, Valsartan Heumann® | Nur bei ACE-Hemmer-Intoleranz; additive Verordnung zu ACE-Hemmern wird nicht empfohlen | | | |
| | Betablocker | Bisoprolol Ratiopharm®, Carvedilol AL®, Metoprolol AL®, Metohexal®, Metoprolol Ratiopharm®; Patienten über 70 Jahre alternativ Nebivolol Glenmark® | Nach Herzinfarkt oder bei Hypertonie | Indiziert | | |
| | Mineralkortikoidrezeptorantagonisten ⁴ | Eplerenon Heumann®; Spironolacton Ratiopharm® | Zusatzmedikation bei persistierender Symptomatik trotz leitliniengerechter Therapie mit ACE-Hemmer und Betablocker | | | |
| | Ivabradin ⁵ | Ivabradine Anpharm®, Procoralan® | Bei Betablockerintoleranz oder additiv bei Herzfrequenz >= 75/min trotz maximal tolerierter Betablockererdosis | | | |
| | Sacubitril/Valsartan ⁶ | Entresto® | Anstelle ACE-Hemmer oder Sartane, wenn die Symptomatik trotz leitliniengerechter Therapie mit ACE-/ARB-/Betablocker und Mineralokortikoidrezeptorantagonisten persistiert | | | |
| | Diuretika ⁷ | Furosemid Ratiopharm®, Torasemid AL® | Bei Flüssigkeitsretention | | Indiziert | |
| Digitalisglykoside ⁸ | Wirkstoffe: Betaacetyldigoxin, Digitoxin, Digoxin, Metildigoxin | Reservemittel bei Sinusrhythmus; für Frauen kritische Indikationsstellung | | | | |
| | | Bei nicht beherrschbarem tachyarrhythmischem Vorhofflimmern | | | | |
| Herzinsuffizienz mit geringgradig eingeschränkter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF 40 - 49%) | Die Leitlinie empfiehlt, insbesondere bei Patienten mit Symptomen der Herzinsuffizienz wie bei LVEF < 40% zu verfahren | | | | | |
| Herzinsuffizienz mit erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF > 49%) | Ein Nutzen für eine medikamentöse Therapie der Herzinsuffizienz konnte für diese Patienten nicht nachgewiesen werden Falls Komorbiditäten vorliegen, sollen diese nach der Leitlinie der Komorbidität behandelt werden Weisen die Patienten eine Flüssigkeitsretention auf, wird eine symptomorientierte Behandlung mit Diuretika empfohlen | | | | | |

¹Fachinformationen <http://www.gelbe-liste.de>; ²Rabatt-Arzneimittel der Krankenkassen, soweit vorhanden, berücksichtigen; ³Patienten, die stabil auf einen ACE-Hemmer eingestellt sind, sollten nicht auf einen AT1-Hemmer umgestellt werden; ⁴Mineralkortikoidrezeptorantagonisten: Abwägung bei Diabetes, eingeschränkter Nierenfunktion und grenzwertiger Hyperkaliämie. Eplerenon in der NYHA III und IV zugelassen nur bei Herzinsuffizienz nach Herzinfarkt; Spironolacton nicht explizit mit Angabe Herzinfarkt; ⁵Ivabradin: Bei unregelmäßigem Sinusrhythmus Therapie beenden; ⁶Sacubitril/Valsartan: Vorrang der leitliniengerechten Therapie mit ACE-Hemmern, Betablockern und Mineralkortikoidantagonisten; erst wenn mit dieser Therapie immer noch Symptome persistieren, soll von ACE-Hemmern auf Sacubitril/Valsartan gewechselt werden; ⁷Diuretikaresistenz Kombination Schleifendiuretika/Thiazide; ⁸Digitalisglykoside: Bei Niereninsuffizienz soll Digitoxin (Digimerck®; Digimed®; Generika) bevorzugt werden

Quelle: Nationale Versorgungsleitlinie Chronische Herzinsuffizienz, Langfassung 2. Auflage 2017, Version 2

Nationale Versorgungsleitlinie chronische Herzinsuffizienz

Übersicht zu Komorbiditäten und unerwünschten Arzneimittelwirkungen

Empfehlung: Regelmäßige kritische Überprüfung auf Arzneimittel, die eine Herzinsuffizienz verursachen oder verschlechtern können, ggfls. fachärztliche Mitbehandlung (u. a. mit Orthopäden, Psychiater, Urologen) abstimmen

| Bereich | Empfehlung | Wirkstoffe |
|---|---|--|
| COPD | Betablocker können eingesetzt werden | Bisoprolol, Carvedilol, Metoprolol, Nebivolol |
| Asthma | Betablocker sind kontraindiziert | Bisoprolol, Carvedilol, Metoprolol, Nebivolol |
| Muskuloskeletäre Erkrankungen/Schmerzerkrankungen | Selektive COX-2-Hemmer (Coxibe) sollen nicht eingesetzt werden | z. B. Celecoxib, Etoricoxib |
| | NSAR sollen nicht eingesetzt werden, ggfls. nach Selbstmedikation fragen | z. B. Diclofenac, Ibuprofen, Naproxen |
| Diabetes | Metformin ist bei dekompensierter Herzinsuffizienz kontraindiziert (Laktatazidosegefahr) | Metformin |
| | Pioglitazin ist generell bei Herzinsuffizienz kontraindiziert | Pioglitazon |
| | DPP4-Inhibitoren (Gliptine) - inkonsistente Datenlage | Saxagliptin (Fachinformation) |
| Herzrhythmusstörungen | Antiarrhythmika Klasse I und III sind kontraindiziert. Die Kontraindikation gilt nicht für Amiodaron und für Sotalol nur bei Stadium NYHA IV und dekompensierter Herzinsuffizienz | Flecainid, Propafenon, Dronedaron, Sotalol (nur bei NYHA IV) |
| Bluthochdruck | Alphablocker vorsichtig einsetzen, Doppelmedikation durch Urologen bei Prostatahyperplasie beachten | Doxazosin, Terazosin |
| | Moxonidin ist kontraindiziert | Monoxidin |
| | Periphere Vasodilatoren sollen vermieden werden | Minoxidil, Dihydralazin |
| Bluthochdruck und koronare Herzkrankheit | Calciumkanalblocker sind bei manifester Herzinsuffizienz kontraindiziert, additiv möglich sind Amlodipin und Felodipin | Diltiazem, Verapamil |
| Epilepsie und neurologische Schmerzen | Carbamazepin und Pregabalin sollen nur zurückhaltend eingesetzt werden | Carbamazepin, Pregabalin |
| Depression, Angststörung | Trizyklische Antidepressiva können eine Herzinsuffizienz verschlechtern, bei Citalopram und Escitalopram ist Vorsicht geboten | z. B. Amitryptilin, Doxepin, Opipramol, Trimipramin |
| Prostatavergrößerung | Alphablocker vorsichtig einsetzen | Alfuzosin, Tamsulosin, Doxazosin, Terazosin |
| Pilzkrankungen | Itraconazol vorsichtig anwenden | Itraconazol |