

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaferkrankungen

Kongressbericht: Entresto®

(Sacubitril/Valsartan): Eckpfeiler

der Herzinsuffizienztherapie

Fisch S

Journal für Kardiologie - Austrian

Journal of Cardiology 2017; 24

(5-6), 123-124

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche



Acute
Cardiovascular
Care Association
ACCA
A Registered Branch of the ESC

Member of the



EUROPEAN
SOCIETY OF
CARDIOLOGY®

ESC-Editor's Club

Offizielles Organ des
Österreichischen Herzfonds



Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/SCOPUS

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031105M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Mozartgasse 10

Preis: EUR 10,-

ARTERIOprotect

AB-LIFE®

Cholesterinsenkung MIT DER KRAFT DES MIKROBIOMS

- Natürliche Cholesterinsenkung
auf Basis von Milchsäurebakterien
- Durch **Verstärkung physiologischer
Stoffwechselprozesse**
- **LDL-C: -14,65 %¹**

Geeignet für PatientInnen:

- mit **leichtem bis mittlerem
Cholesterin-Risiko**
- wenn andere cholesterinsenkende
Maßnahmen nicht möglich sind
- Keine Neben- und Wechselwirkungen
bekannt – **mit Statinen kombinierbar**



 **Sanova**
Gesundheit richtig bewegen

Diätetisches Lebensmittel für besondere medizinische Zwecke (Bilanzierte Diät) zur diätetischen Behandlung erhöhter Cholesterinwerte.

¹ Fuentes MC et al., Mediterranean Journal of Nutrition and Metabolism 9 (2016) 125–135

www.arterioprotect.at

Kongressbericht: Entresto® (Sacubitril/Valsartan): Eckpfeiler der Herzinsuffizienztherapie*

S. Fisch

Die PARADIGM-HF-Studie wurde nach einer Dauer von 27 Monaten abgebrochen, weil die getestete Substanz hochsignifikant besser wirksam war als die bislang beste verfügbare Therapie der Herzinsuffizienz [1]. Die Ergebnisse von PARADIGM-HF führten zur Zulassung von Entresto® (Sacubitril/Valsartan) als erstem Vertreter der neuen Substanzklasse der Angiotensinrezeptor-Neprilysin-Inhibitoren (ARNI) zur Behandlung der Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion.

■ 2016 ESC-Guidelines: Klasse-I-Empfehlung

Seit einem Jahr wird Entresto® in dieser Indikation in der klinischen Praxis eingesetzt. Anlässlich des 19. Innsbrucker Kardiologiekongresses (2.–4. März 2017) berichteten namhafte Expertinnen und Experten über ihre Praxiserfahrungen mit der innovativen Substanz, die bereits in den 2016 aktualisierten Heart-Failure-Guidelines der European Society of Cardiology empfohlen worden war [2] (Abb.1).

Prim. PD Dr. Matthias Frick, Leiter der Abteilung für Innere Medizin I am Akademischen Lehrkrankenhaus Feldkirch, berichtete über einen 57-jährigen Patienten, der sich im November 2015 an der Abteilung mit einem respiratorischen Infekt mit produktivem Husten, zunehmender Schwäche und Belastungsdyspnoe vorgestellt hatte. „Bis auf eine arterielle Hypertonie, die mit 20 mg Olmesartan tägl. behandelt wurde, wies der Patient keine Vorerkrankungen auf“, berichtete PD Dr. Frick in seinem Vortrag.

Im Herzecho zeigte sich eine deutlich reduzierte Pumpfunktion. Der NTproBNP-Wert lag bei 5809 pg/ml, darüber hinaus waren die Laborwerte unauffällig. Im MRT zeigten sich deutliche Zeichen einer Myokarditis mit

hochgradig eingeschränkter Ventrikelfunktion sowie septales und anterolaterales/inferolaterales IgE-Zeichen mit pathologischer Ödemratio. Ebenso wurden beidseitig Pleuraergüsse detektiert, ein Perikarderguss lag nicht vor. „Die Koronarangiographie ergab eine diffuse Koronarsklerose ohne Stenose“, so PD Dr. Frick weiter. Eine endomyokardiale Herzmuskel-Biopsie (EMB) zeigte allerdings keine Entzündungszellen als Hinweis auf eine Myokarditis.

„Als der Patient aus dem Krankenhaus entlassen wurde, war das Herzecho unverändert, der NTproBNP-Wert hatte sich von einem Wert von 5809 pg/ml auf 2689 pg/ml verringert“, fasste PD Dr. Frick zusammen. Seine Medikation umfasste Olmesartan 40 mg (1-0-0), Bisoprolol 5 mg (1-0-1/2), Torasemid 10 mg (1-1-0) sowie Spironolacton 50 mg (1-0-0). Die Entlassungsdiagnose lautete klinisch kompenzierte NYHA-II-Herzinsuffizienz bei einem Blutdruck von 120/80 mmHg.

■ „Idealer Kandidat“ für Entresto®

Im Februar 2016 kam der Patient zur Kontrolluntersuchung. Mittlerweile nahm er die Maximaldosis Betablocker. „Die Herzinsuffizienz und der Blutdruck waren unverändert, das NTproBNP lag bei 2262 pg/ml, die Ejektionsfraktion im Echo bei 30 %. Die ESC-Guidelines für die Diagnose und die Behandlung der akuten und der chronischen Herzinsuffizienz zeigen klar auf, dass der Patient der ‚klassische‘ Patient für eine Therapie mit Sacubitril/Valsartan ist“, stellte PD Dr. Frick klar. „Dort heißt es für die HFrEF: Symptoms and Signs sowie eine LVEF < 35 %“ [2]#. Dazu kommt

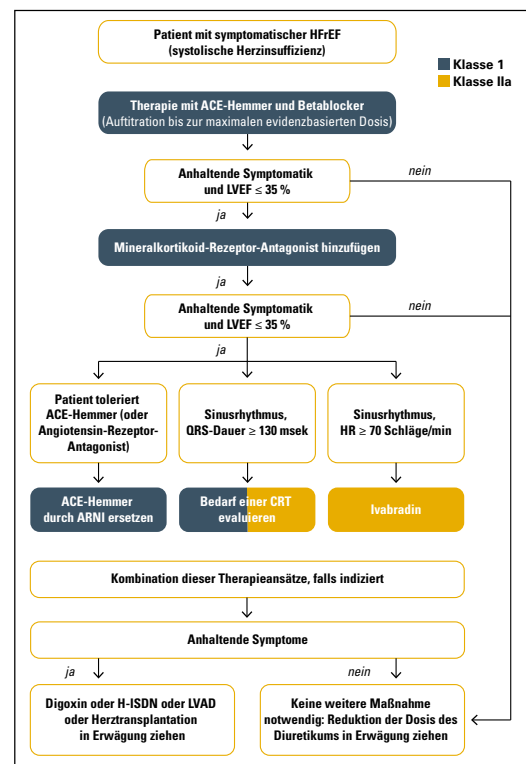


Abbildung 1: Therapeutischer Algorithmus. Mod. nach [2] © Novartis

ein BNP- bzw. NTproBNP-Wert von > 150 pg/ml oder > 100 pg/ml bei HI-bedingter Hospitalisierung.

Die Therapie mit Entresto® wurde bewilligt und von 49/51 mg auf 97/103 mg auftitriert. „Bei der Kontrolluntersuchung im November 2016 zeigte sich der Patient von kardialer Seite beschwerdefrei“, resümierte PD Dr. Frick. „Das EKG war unauffällig, der Blutdruck lag bei 115/70 mmHg und der NTproBNP-Wert bei 329 pg/dl.“

Conclusio

Zusammenfassend hielt PD Dr. Frick fest: „Entresto® ist ein wichtiger Eckpfeiler in der Behandlung der HFrEF geworden.“ Als idealen Kandidaten für eine Therapie mit Sacubitril/Valsartan beschrieb PD Dr. Frick den stabilen, symptomatischen Patienten mit HFrEF, bereits optimierter neurohumoraler Therapie und einem Blutdruck von > 100 mmHg.

* Quelle: Novartis-Lunchsymposium im Rahmen des 19. Tiroler Kardiologiekongresses, 2.–4. März 2017, Innsbruck

#Das Einschlusskriterium Auswurffraktion wurde in einer Prüfplanänderung auf < 35 % gesetzt.

■ Entresto® zur Behandlung des multimorbiden Patienten

Den Stellenwert von Sacubitril/Valsartan für den multimorbiden Patienten mit Herzinsuffizienz beleuchtete Prim. Univ.-Prof. Dr. Sabine Ulrike Horn, Leiterin der Abteilung für Innere Medizin am Landeskrankenhaus Villach. Sie stellte einen 66-jährigen Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie bei Vorliegen einer KHK II vor. „Der Patient war wegen Vorhofflimmern antikoaguliert und trägt ein ICD/CRT“, stellte Prof. Dr. Horn den Patienten vor. Weiters wies der Patient eine Niereninsuffizienz im Stadium 3a auf, litt unter insulinpflichtigem Diabetes mellitus Typ 2 sowie einem Schlafapnoesyndrom mit Übergang in Cheyne-Stokes-Atmung, an arterieller Hypertonie, einer Fettstoffwechselstörung, dem Restless-Legs-Syndrom, einer Hyperthyreose und einer Depression.

Der Patient hatte sich im Juli 2016 mit kardiorenalem Syndrom in der Ambulanz vorgestellt, er wies eine dekompensierte NYHA-IV-Herzinsuffizienz mit einer Ejektionsfraktion von 20 % auf. Die glomeruläre Filtrationsrate betrug 27,5 ml/min, der Patient wog rund 100 kg mit Vorliegen eines Aszites. Der NTproBNP-Wert lag bei 1747 pg/ml.

„Wir haben als erstes die Medikation umgestellt“, berichtete Prof. Dr. Horn. „Nach einer Auswaschphase von Ramipril wurde der Patient auf Entresto® eingestellt.“ Innerhalb von 5 Monaten konnte die Dosis auf 97/103 mg auftitriert werden. „Bei einer Kontrolle Ende Jänner 2017 waren keine wesentlichen Ödeme und kein Aszites mehr vorhanden“, fasste Prof. Dr. Horn zusammen: „Der Patient wog 93 kg, die Herzinsuffizienz war stabil auf NYHA II, die Niere

hatte sich wieder stabilisiert, der Blutdruck lag bei 115/70 mmHg und die Ejektionsfraktion bei 40 %.“

■ Wirksam auch bei HFrEF und Diabetes

Verschiedene Subgruppenanalysen von PARADIGM-HF konnten die Wirksamkeit von Entresto® in der Therapie der HFrEF auch bei Vorliegen anderer systemischer Erkrankungen wie etwa Prädiabetes und Typ-2-Diabetes zeigen [3]. So wurden 8399 Patientinnen und Patienten aus PARADIGM-HF auf das gleichzeitige Vorhandensein von Herzinsuffizienz und Diabetes bzw. Prädiabetes untersucht. Drei Gruppen wurden definiert:

- Patienten ohne DM II,
- Patienten, deren Diabetes neu diagnostiziert worden war,
- Patienten, die schon länger auch an Typ-2-Diabetes erkrankt waren.

Es zeigte sich, wenig überraschend, dass jene Patienten, die beide Erkrankungen aufwiesen, einen schlechteren Outcome hatten als jene, die „nur“ an Herzinsuffizienz erkrankt waren. Im Er-

gebnis der Subgruppenanalyse zeigte sich allerdings eine signifikante Überlegenheit von Sacubitril/Valsartan gegenüber Enalapril. „Dieser Vorteil war unabhängig vom glykämischen Status der Patienten“, resümierte Prof. Dr. Horn. „Das Gleiche gilt auch für das gleichzeitige Vorhandensein einer Niereninsuffizienz.“ Rund 20 % betrug die Reduktion des kombinierten Endpunkts von PARADIGM in allen 3 Gruppen (kardiovaskulärer Tod und stationäre Aufnahme aufgrund Herzinsuffizienz). Gleiches gilt für den Endpunkt „Tod aufgrund aller Ursachen“.

■ Conclusio

„Entresto verbessert den kardiovaskulären Outcome unserer Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz“, fasste Prof. Dr. Horn zusammen. Dies gilt unabhängig von der Nierenfunktion, dem Vorliegen von Typ-2-Diabetes und/oder Hypertonie. Auch die Begleittherapie hat keinen Einfluss auf die Wirksamkeit von Sacubitril/Valsartan. „Für mich“, hielt Prof. Dr. Horn abschließend fest, „ist der multimorbide Patient der ‚klassische‘ Entresto®-Patient.“

■ PARADIGM-Studie

In die PARADIGM-Studie, die 2014 im *New England Journal of Medicine* publiziert wurde, wurden 8442 Patientinnen und Patienten, die an Herzinsuffizienz der NYHA-Klassen II–IV, mit eingeschränkter Pumpfunktion, erkrankt waren, eingeschlossen. Sie wurden 1:1 randomisiert und erhielten entweder 2× tägl. 10 mg Enalapril oder 2× tägl. 200 mg LCZ696 (Entresto®), eine Kombination aus Valsartan und Sacubitril. Der kombinierte primäre Endpunkt umfasste Tod aus kardiovaskulärer Ursache und stationäre Aufnahme wegen Herzinsuffizienz. Der kombinierte Endpunkt war in der Entresto®-Gruppe relativ um 20 % vermindert. Auch die Rate an Todesfällen aus kardiovaskulärer Ursache konnte im Entresto®-Arm um 20 % verringert werden. Die Gesamtmortalität sank in dieser Gruppe um 16 %, die Hospitalisierungen aufgrund Herzinsuffizienz nahmen um 21 % ab. Sämtliche Ergebnisse waren gegenüber der Vergleichssubstanz Enalapril signifikant.

Literatur:

1. McMurray JJV, et al. PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014; 371: 993–1004.
2. Ponikowski P, et al. 2016 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure

Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016; 37: 2129–200.

3. Kristensen SL, et al. Risk Related to Pre-Diabetes Mellitus and Diabetes Mellitus in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: Insights From Prospective Comparison of ARNI With ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure Trial. *Circ Heart Fail* 2016 Jan; 9(1).

Fachkurzinformation hier klicken

Korrespondenzadresse:

Sabine Fisch

E-Mail: redaktionsbuero@sabinefisch.at

Mit freundlicher Unterstützung von
Novartis Pharma GmbH.

BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS: Entresto 24 mg/26 mg Filmtabletten. Entresto 49 mg/51 mg Filmtabletten. Entresto 97 mg/103 mg Filmtabletten.

QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG: *Entresto 24 mg/26 mg Filmtabletten* Jede Filmtablette enthält 24,3 mg Sacubitril und 25,7 mg Valsartan (als Sacubitril-Natrium–Valsartan-Dinatrium (1:1) 2.5 H₂O). *Entresto 49 mg/51 mg Filmtabletten* Jede Filmtablette enthält 48,6 mg Sacubitril und 51,4 mg Valsartan (als Sacubitril-Natrium–Valsartan-Dinatrium (1:1) 2.5 H₂O). *Entresto 97 mg/103 mg Filmtabletten* Jede Filmtablette enthält 97,2 mg Sacubitril und 102,8 mg Valsartan (als Sacubitril-Natrium–Valsartan-Dinatrium (1:1) 2.5 H₂O).

Liste der sonstigen Bestandteile: Tablettenkern Mikrokristalline Cellulose, Niedrig substituierte Hypromellose, Crospovidon (Typ A), Magnesiumstearat, Talkum, Hochdisperses Siliciumdioxid Filmüberzug *Entresto 24 mg/26 mg Filmtabletten* Hypromellose, Substitutionstyp 2910 (3 mPa•s), Titandioxid (E171), Macrogol (4000), Talkum, Eisen(III) oxid (E172), Eisen(II,III)-oxid (E172) *Entresto 49 mg/51 mg Filmtabletten* Hypromellose, Substitutionstyp 2910 (3 mPa•s), Titandioxid (E171), Macrogol 4000, Talkum, Eisen(III) oxid (E172), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172) *Entresto 97 mg/103 mg Filmtabletten* Hypromellose, Substitutionstyp 2910 (3 mPa•s), Titandioxid (E171), Macrogol 4000, Talkum, Eisen(III) oxid (E172), Eisen(II,III)-oxid (E172)

ANWENDUNGSGEBIETE: Entresto wird bei erwachsenen Patienten zur Behandlung einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion angewendet.

GENANZEIGEN: – Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. – Gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5). Entresto darf erst 36 Stunden nach Absetzen einer Therapie mit ACE-Hemmern gegeben werden. – Anamnestisch bekanntes Angioödem im Zusammenhang mit einer früheren ACE-Hemmer- oder ARB-Therapie (siehe Abschnitt 4.4). – Hereditäres oder idiopathisches Angioödem (siehe Abschnitt 4.4). – Gleichzeitige Anwendung mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln bei Patienten mit Diabetes mellitus oder bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung (eGFR <60 ml/min/1,73 m²) (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5). – Schwere Leberinsuffizienz, biliäre Zirrhose oder Cholestase (siehe Abschnitt 4.2). – Zweites und drittes Schwangerschafts-Trimester (siehe Abschnitt 4.6). **PHARMAKOTHERAPEUTISCHE GRUPPE:** Mittel mit Wirkung auf das Renin-Angiotensin-System; Angiotensin-II-Antagonisten, andere Kombinationen ATC-Code: C09DX04 **INHABER DER ZULASSUNG:** Novartis Europharm Limited Frimley Business Park Camberley GU16 7SR Vereinigtes Königreich **VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT:** Rezept- und apothekenpflichtig Informationen betreffend Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkung mit anderen Mitteln, Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekte sind den veröffentlichten Fachinformationen zu entnehmen. **Version:** 11/2015

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

[Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)