

12. Juni 2019

---

## Reduzierte Ejektionsfraktion: Sacubitril/Valsartan im Vergleich zu ACE-Hemmer signifikant überlegen

Der vor Kurzem beim ESC-HF-Kongress in Athen vorgestellte Konsensusreport der Heart Failure Association (HFA) der European Society of Cardiology (ESC) zu den aktuellen Leitlinien untermauert erneut die Empfehlung des Einsatzes von Sacubitril/Valsartan bei symptomatischen Patienten mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF) (1,2). In der Phase-III-Studie PARADIGM-HF zeigte der ARNI hinsichtlich Mortalität und Morbidität im Vergleich zum ACE-Hemmer (Angiotensin-Converting-Enzyme) Enalapril eine signifikante Überlegenheit (3) und erhielt binnen kürzester Zeit Eingang in die ESC-Leitlinien mit höchstem Empfehlungsgrad (Klasse 1) zur Behandlung der HFrEF (2).

### Europäischer Konsensusreport zieht ARNI als First-Line-Option in Betracht

Die Empfehlungen des aktuellen Konsensusreports beziehen Daten ein, die erst nach der letzten Aktualisierung der ESC-Leitlinie 2016 vorgelegt wurden. So empfiehlt die derzeitige Fassung der Leitlinie – im Gegensatz zu den amerikanischen Leitlinien, die durchaus einen First-Line-Einsatz befürworten (4) – den Einsatz von Sacubitril/Valsartan (Entresto<sup>®</sup>) für Patienten, die trotz Behandlung mit einem ACE-Hemmer bzw. AT1-Rezeptorblocker, Betablocker und MRA (Mineralkortikoid-Rezeptorantagonisten) symptomatisch bleiben (2). Der aktuelle Report zieht nun erstmals auch im europäischen Raum die Therapieinitiation mit Sacubitril/Valsartan anstatt der Erstbehandlung mit einem ACE-Hemmer bzw. AT1-Rezeptorblocker in Betracht, wenn HFrEF-Patienten aufgrund einer akuten Dekompensation hospitalisiert werden – aber auch bei hospitalisierten De-novo-Patienten (1).

### Umstellung auf Sacubitril/Valsartan bei erhöhtem Plasmaspiegel von natriuretischen Peptiden

Bei dieser Hochrisikopatientenpopulation könne darüber hinaus eine Bestimmung der natriuretischen Peptide für den Beginn der Behandlung mit dem ARNI als nicht erforderlich gelten (1). Bei ambulanten Patienten ist ein erhöhter Plasmaspiegel von natriuretischen Peptiden nach wie vor ein Indiz für die Notwendigkeit einer effektiveren Therapie und somit – wie in den aktuellen ESC-Leitlinien von 2016 – ein Grund, Patienten auf Sacubitril/Valsartan umzustellen (1,2). Auch die Studienlage macht deutlich, dass sich ein möglichst frühzeitiger Einsatz von Sacubitril/Valsartan bei HFrEF vorteilhaft auf das Fortschreiten der Symptomatik auswirken und die Prognose der Patienten verbessern kann (3,12).

### Risikoreduktion für schwerwiegende klinische Ereignisse

Eine Reihe von Studien belegen für den ARNI eine gegenüber dem ACE-Hemmer Enalapril vergleichbare Sicherheit und überlegene Wirksamkeit (5-11). Viele der im Rahmen des ESC-HF-Kongresses dargebotenen Datenpräsentationen befassten sich mit dem Einsatz des ARNI in der Praxis, der sich in Deutschland 3 Jahre nach Zulassung gut etabliert hat. Aktuelle klinische Daten der PIONEER-HF-Studie zeigen, dass die nach Dekompensation im Krankenhaus begonnene Behandlung von restabilisierten HFrEF-Patienten mit Sacubitril/Valsartan zu einer im Vergleich zum ACE-Hemmer Enalapril stärkeren Verringerung von herzinsuffizienzbedingter Mortalität, Morbidität und Rehospitalisierungen führen kann (12). Das Sicherheitsprofil ist auch bei Anwendung innerhalb der vulnerablen Phase mit dem des ACE-Hemmers vergleichbar (12). Demnach können Patienten durch die Um- bzw. Einstellung auf Sacubitril/Valsartan noch im klinischen Setting profitieren – das Abwarten der vulnerablen Phase bringt hingegen weder in puncto Wirksamkeit noch hinsichtlich der Sicherheit Vorteile (12). Unter dem ARNI wurde bis Woche 8 eine gegenüber Enalapril überlegene Senkung des Risikos um 46% für schwerwiegende klinische Ereignisse erzielt (12). In der Studie waren auch Patienten mit neu

diagnostizierter HFREF eingeschlossen und solche, die keine vorherige Behandlung mit einem ACE-Hemmer bzw. AT1-Rezeptorblocker erhielten (12). Damit haben die aktuellen Studiendaten bereits Berücksichtigung in dem Konsensusreport gefunden: Erstmals wird der ARNI auch als First-Line-Option bei hospitalisierten Patienten mit De-novo-Herzinsuffizienz oder bei einer Hospitalisierung aufgrund einer akuten Dekompensation in Betracht gezogen (1).

Quelle: Novartis

#### Literatur:

- (1) Seferovic PM et al. Clinical practice update on heart failure 2019: pharmacotherapy, procedures, devices and patient management. An expert consensus meeting report of The Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2019; doi: 10.1002/ehf.1531.
- (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 (27): 2129-2200.
- (3) McMurray J et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med.* 2014; 371: 993-1004.
- (4) Yancy CW et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. *Circulation.* 2017; 136: e137-e161; DOI: 10.1161/CIR.0000000000000509.
- (5) Jhund PS et al. Efficacy and safety of LCZ696 (sacubitril-valsartan) according to age: insights from PARADIGM-HF. *Eur Heart J.* 2015; 36: 2576-2584.
- (6) Simpson J et al. Comparing LCZ696 with enalapril according to baseline risk using the MAGGIC and EMPHASIS-HF risk scores: an analysis of mortality and morbidity in PARADIGM-HF. *J Am Coll Cardiol.* 2015; 66: 2059-2071.
- (7) Okumura N et al. Effects of Sacubitril/Valsartan in the PARADIGM-HF Trial (Prospective Comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure) According to Background Therapy. *Circ Heart Fail.* 2016; 9. e003212.
- (8) Vardeny O et al. Incidence, Predictors, and Outcomes Associated With Hypotensive Episodes Among Heart Failure Patients Receiving Sacubitril/Valsartan or Enalapril: The PARADIGM-HF Trial (Prospective Comparison of Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitor With Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure). *Circ Heart Fail.* 2018; 11: e004745.
- (9) Desai AS et al. Reduced Risk of Hyperkalemia During Treatment of Heart Failure With Mineralocorticoid Receptor Antagonists by Use of Sacubitril/Valsartan Compared With Enalapril: A Secondary Analysis of the PARADIGM-HF Trial. *JAMA Cardiol.* 2017; 2:79-85.
- (10) Seferovic JP et al. Effect of sacubitril/valsartan versus enalapril on glycaemic control in patients with heart failure and diabetes: a post-hoc analysis from the PARADIGM-HF trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017; 5: 333-340.
- (11) Böhm M et al. Systolic blood pressure, cardiovascular outcomes and efficacy and safety of sacubitril/valsartan (LCZ696) in patients with chronic heart failure and reduced ejection fraction: results from PARADIGM-HF. *Eur Heart J.* 2017; 38: 1132-1143.
- (12) Velazquez E et al. Angiotensin-neprilysin inhibition in acute decompensated heart failure. *N Engl J Med* 2019; 380: 539-548.