

Neue Herzinsuffizienztherapie

Erfahrungen mit der Kombination Sacubitril und Valsartan

Seit etwas mehr als sechs Monaten steht der Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitor Sacubitril/Valsartan als neue Therapieoption für Patienten mit Herzinsuffizienz und reduzierter linksventrikulärer Pumpfunktion zur Verfügung. Aufgrund des Hypotonie-Potentials der Kombination Sacubitril/Valsartan ist eine sorgfältige Patientenselektion für den langfristigen Erfolg der Therapie entscheidend. In diesem Artikel berichten wir über die an unserer Klinik gemachten ersten Erfahrungen mit dieser neuen Herzinsuffizienztherapie und über den Stellenwert von Sacubitril/Valsartan in den kürzlich erschienenen europäischen Herzinsuffizienz-Therapie-richtlinien.

Depuis un peu plus de six mois l'inhibiteur du récepteur neprilysin angiotensine sacubitril/valsartan est disponible en tant que nouvelle option thérapeutique pour les patients atteints d'insuffisance cardiaque avec une diminution de la fonction ventriculaire gauche. A cause du potentiel hypotenseur de la combinaison sacubitril/valsartan une sélection soigneuse des patients est essentielle pour la réussite à long terme de la thérapie. Dans cet article, nous rapportons sur les premières expériences avec cette nouvelle thérapie de l'insuffisance cardiaque faites dans notre clinique et sur le statut d'e sacubitril/valsartan dans les récentes directives européennes de traitement de l'insuffisance cardiaque.

Sacubitril/Valsartan kombiniert zu gleichen Teilen Sacubitril, ein Neprilysin Inhibitor, und das altbekannte Valsartan, gekoppelt in einem Salzkomplex. Das neue Medikament greift direkt in die neurohormonale Aktivierungskaskade bei Herzinsuffizienz ein, indem es durch die Hemmung von Neprilysin den Abbau von natriuretischen Peptiden (ANP, BNP) und Bradykinin verlangsamt. Die höhere Konzentration an natriuretischen Peptiden wirkt sich positiv auf die Nierenfunktion aus (vermehrte Diurese und Natriurese) und wirkt dem Remodelling des Herzmuskels entgegen. Valsartan vermindert die Vasokonstriktion und die myokardiale Hypertrophie und vermindert die Salz- und Wasserretention. Die Kombination Sacubitril/Valsartan führt so zu einer optimalen neurohormonalen Modulation, welche zu einer nachhaltigen Entlastung des Herzens und Besserung der Nierenperfusion beiträgt. In der PARADIGM Studie wurde die Wirksamkeit von Sacubitril/Valsartan gegenüber einer ACE-Hemmer Therapie mit Enalapril bei ambulanten Patienten mit Herzinsuffizienz und reduzierter linksventrikulärer Pumpfunktion (initial LVEF \leq 40%, später \leq 35%) verglichen (1). Patienten, welche während mindestens vier Wochen unter einer stabilen, maximal tolerierten Herzinsuffizienztherapie standen und dabei systolische Blutdruckwerte



PD Dr. med. Otmar Pfister
Basel

> 100 mmHg aufwiesen, konnten an der Studie teilnehmen. Vor der endgültigen Randomisierung mussten die Studienteilnehmer sowohl eine Testphase hochdosierter Enalapril-Therapie (2x10 mg/Tag) als auch eine Testphase mit der angestrebten Zieldosis Sacubitril/Valsartan (2x200 mg) ohne limitierende Hypotonie (systolischer Blutdruck >95 mmHg) tolerieren. In dieser sorgfältig ausgewählten Patientenpopulation zeigte sich die Therapie mit Sacubitril/Valsartan gegenüber der herkömmlichen ACE-Hemmertherapie mit Enalapril deutlich überlegen. Sowohl die kardiovaskuläre Mortalität und Gesamtmortalität als auch die Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisationen konnten durch Sacubitril/Valsartan eindrucklich (20%) gesenkt werden. Diese erfreulichen Studienresultate zusammen mit der Tatsache, dass mit Sacubitril/Valsartan ein neues Wirkprinzip das Armamentarium der Herzinsuffizienzbehandlung erweitert, nähren verständlicherweise hohe Erwartungen an diese neue Therapie. Am Universitätsspital Basel wurden in den letzten sechs Monaten rund 30 Patienten von einem ACE-Hemmer oder Sartan auf Sacubitril/Valsartan umgestellt. Darunter waren sowohl stabile, ambulante Patienten, als auch Patienten, welche wegen einer Dekompensation ihrer Herzinsuffizienz stationär aufgenommen wurden. Die dabei gemachten Erfahrungen lassen sich in drei Kategorien einteilen.

Praktisches Vorgehen bei Umstellung von ACE-Hemmern oder Sartanen auf Sacubitril/Valsartan

1. Gleichzeitige Gabe von Sacubitril/Valsartan und ACE-Hemmern absolut kontraindiziert wegen erhöhter Gefahr von Angioödemem
2. ACE-Hemmer muss 36 Stunden vor Beginn mit Sacubitril/Valsartan gestoppt werden. Also ACE-Hemmer Stopp und am übernächsten Tag Beginn mit der Kombination
3. Patienten unter einer Sartan Therapie können ohne Abstinenzintervall direkt am nächsten Tag auf die Kombination umgestellt werden

1. Problemlose Umstellung

Die Mehrheit unserer Patienten konnte problemlos umgestellt werden. Dazu gehörten vorwiegend ambulante Patienten mit systolischen Blutdruckwerten >110 mmHg unter voll ausdosierter

ACE-Hemmertherapie (bsp. Ramipril 10 mg/Tag oder Perindopril 10 mg/d). Wie in PARADIGM wurde nach einer 36-stündigen ACE-Hemmer Karenz auf Sacubitril/Valsartan (2 x 100 mg) umgestellt. Nach 2–4 Wochen wurde die Dosis auf die Zieldosis (2 x 200 mg) verdoppelt. Im Rahmen dieser Dosissteigerung berichteten einige Patienten über eine Orthostasesymptomatik, vermehrte Müdigkeit oder Schwindelgefühl. Diese Symptome sistierten innerhalb weniger Tage nach Dosissteigerung. Im weiteren Verlauf berichteten über die Hälfte der Patienten über eine subjektive Verbesserung ihrer Leistungsfähigkeit. Laborchemisch konnte in der Mehrheit der Fälle eine Reduktion der NT-proBNP Werte unter Sacubitril/Valsartan im Vergleich zu den Vorwerten unter ACE-Hemmer dokumentiert werden.

2. Protrahierte Umstellungsphase mit reversibler Hypotonie-Symptomatik

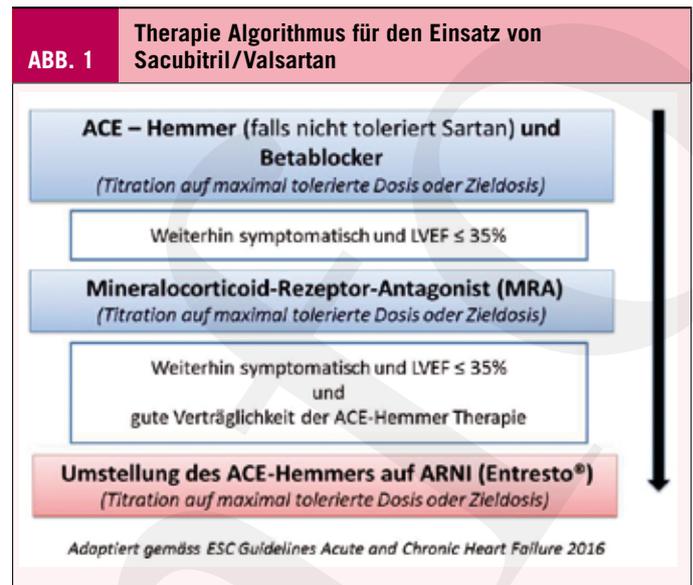
Einige Patienten verspürten sowohl bei der initialen Umstellung als auch bei der im weiteren Verlauf durchgeführten Dosisverdopplung längere Phasen von symptomatischen Hypotonien. Diese Phasen konnten bis zu zwei Wochen andauern, bis die Orthostasesymptomatik ganz sistierte. In einigen Fällen führte erst eine Dosisreduktion auf 2 x 50 mg Sacubitril/Valsartan zur Besserung der Symptomatik. Bei Patienten mit initial protrahierter Hypotoniesymptomatik war eine weitere Dosissteigerung im Verlauf oft nicht möglich.

3. Missglückte Umstellung wegen nicht-akzeptabler Hypotonie-Symptomatik

Bei drei Patienten musste aufgrund einer persistierenden, symptomatischen Hypotonie unter Sacubitril/Valsartan wieder zurück auf die ursprüngliche ACE-Hemmer Therapie gewechselt werden. Dies waren ausschliesslich Patienten mit sehr tiefen Ausgangsblutdruckwerten (systolisch < 95 mmHg), welche in der Vorgeschichte bereits nur geringe ACE-Hemmer Dosen ($\leq 50\%$ der Zieldosis) tolerierten. Dazu gehörten zwei Patienten mit fortgeschrittener dilatativer Kardiomyopathie (LVEF < 25%) und ein 76-jähriger Patient mit ischämischer Kardiopathie (LVEF 30%). Trotz Umstellung auf die niedrigste verfügbare Dosierung (Sacubitril/Valsartan 2 x 50 mg), entwickelten diese Patienten eine anhaltende symptomatische Hypotonie mit Symptomen wie Tinnitus, Visusstörungen, Orthostase, Synkopen und immobilisierender Müdigkeit. Dabei änderte in einem Fall auch eine weitere Dosisreduktion auf 2 x 25 mg Sacubitril/Valsartan wenig an der Symptomatik. Bereits in der PARADIGM Studie reagierten 18% der über 75-jährigen mit einer symptomatischen Hypotonie (1). Dies zeigt, dass insbesondere bei alten Patienten bei einer Umstellung auf Sacubitril/Valsartan mit vermehrter Hypotonie-Symptomatik zu rechnen ist.

Lehren für die Praxis

Wie bereits in der stark vorselektierten Patientenpopulation in PARADIGM angedeutet, stellt die symptomatische Hypotonie auch die häufigste Nebenwirkung von Sacubitril/Valsartan im klinischen Alltag dar. Deshalb ist für eine erfolgreiche Umstellung eine sorgfältige Patientenselektion wichtig. Der ideale Patient für Sacubitril/Valsartan steht bereits unter einer maximal tolerierten Herzinsuffizienztherapie mit einem ACE-Hemmer und Betablocker sowie einem Mineralocorticoid-Rezeptor-Antagonisten.



Dabei sollte die ACE-Hemmer Dosis möglichst 75–100% der Zieldosis betragen. Der systolische Blutdruck sollte möglichst stabil über 100 mmHg sein. Patienten unter voll ausdosierter ACE-Hemmertherapie (100% Zieldosis) können auf 2 x 100 mg Sacubitril/Valsartan umgestellt werden. Patienten, welche weniger als 100% der ACE-Hemmer Zieldosis tolerieren, werden vorzugsweise auf 2 x 50 mg Sacubitril/Valsartan umgestellt. Entgegen der Empfehlung, die Dosis im weiteren Verlauf direkt zu verdoppeln, sind wir aufgrund der gemachten «Hypotonie-Erfahrungen» dazu übergegangen, die Dosis in kleinen Schritten zu erhöhen, beispielsweise von 2 x 100 mg zuerst auf 200 mg + 100 mg, bevor auf die Zieldosis von 2 x 200 mg gesteigert wird. Allgemein gelten beim Einsatz von Sacubitril/Valsartan die gleichen Grundsätze wie bei der Etablierung einer ACE-Hemmer Therapie. Nicht benötigte Diuretika sollten reduziert oder abgesetzt werden, um eine Hypovolämie-getriggerte Hypotonie zu vermeiden. Abbildung 1 zeigt, worauf bei einer Umstellung auf Sacubitril/Valsartan besonders geachtet werden muss. Wie bereits in der PARADIGM Studie berichtet, wurde Sacubitril/Valsartan auch von unseren Patienten mehrheitlich gut vertragen. Klinisch relevante Nebenwirkungen wie beispielsweise eine relevante Verschlechterung der Nierenfunktion, Hyperkaliämien oder gar das gefürchtete Angioödem wurden nicht beobachtet.

Bei folgenden Patientenprofilen ist eine Umstellung auf Sacubitril/Valsartan nicht empfohlen:

Erstdiagnose einer Herzinsuffizienz mit reduzierter systolischer Pumpfunktion: Bei Patienten mit einer Erstdiagnose einer systolischen Herzinsuffizienz sollte wie bisher, neben der genauen Klärung der Ätiologie und der allfälligen Behandlung der Ursachen, eine maximal tolerierte Standard Herzinsuffizienztherapie mit ACE-Hemmer, Betablocker und Mineralocorticoid-Rezeptor-Antagonist etabliert werden. Für den primären Einsatz von Sacubitril/Valsartan gibt es zur Zeit keine Evidenz. Falls im Verlauf trotz mehrwöchiger maximal tolerierter Herzinsuffizienztherapie weiterhin eine symptomatische Herzinsuffizienz mit einer LVEF $\leq 35\%$ besteht, ist eine Umstellung auf Sacubitril/Valsartan empfohlen.

Patient mit akuter Herzinsuffizienz: Es gibt keine Daten bezüglich des Einsatzes von Sacubitril/Valsartan bei Patienten mit

akuter Herzinsuffizienz. In dieser Situation soll eine optimale Vor- und Nachlastsenkung mittels Diuretika und Nitraten / ACE-Hemmer erfolgen. Nach erfolgter Rekompensation gilt es, wiederum eine maximal tolerierte Standard-Herzinsuffizienz Therapie zu etablieren. Eine Umstellung auf Sacubitril/Valsartan sollte erst in einer stabilen Krankheitsphase erwogen werden.

Patienten mit Herzinsuffizienz mit erhaltener Pumpfunktion: Bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz und erhaltener (oder intermediärer) Pumpfunktion (LVEF >40%) gibt es bisher noch keine Daten über die Wirksamkeit und den Nutzen von Sacubitril/Valsartan. Diesbezüglich läuft derzeit die internationale PARAGON Studie, an der auch Schweizer Zentren (Basel, Bern, Zürich, Lausanne) mitbeteiligt sind.

Patient mit schwerster terminaler Herzinsuffizienz (NYHA IV): In der PARADIGM Studie waren Patienten mit schwerster Herzinsuffizienz (NYHA IV) stark untervertreten (<5% der Studienpopulation). Diese Patienten tolerieren erfahrungsgemäss nur kleinste Dosen ACE-Hemmer und neigen zu stark hypotensiven Blutdruckwerten. Zudem ist der prognostische Nutzen von Sacubitril/Valsartan in dieser Patientenpopulation fragwürdig. Vielmehr sollten Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz frühzeitig in Bezug auf eine Herzersatz-Therapie (Ventricular Assist Device / Herztransplantation) evaluiert werden.

Welchen Stellenwert hat Valsartan/Sacubitril in den neuen Europäischen Herzinsuffizienz Richtlinien?

Ende Mai diesen Jahres erschienen die mit Spannung erwarteten neuen Herzinsuffizienz Richtlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (2). Sacubitril/Valsartan erhielt dabei eine

Klasse 1 Indikation. Damit besteht unter den internationalen Fachleuten ein klarer Konsens, dass die Therapie mit Valsartan/Sacubitril wirksam, nützlich und effektiv ist. Aufgrund der Tatsache, dass bisher lediglich eine Studie mit Valsartan/Sacubitril vorliegt, wurde erwartungsgemäss ein Evidenzgrad B ausgesprochen. Die Erteilung des höchsten Evidenzgrades A setzt voraus, dass die Wirksamkeit eines Medikamentes in mehreren klinischen Studien gezeigt werden konnte. Dies trifft für Sacubitril/Valsartan bisher nicht zu. Die neuen Richtlinien definieren unmissverständlich, wann und bei welchen Patienten Sacubitril/Valsartan eingesetzt werden soll (Abbildung 2). Im Wortlaut heisst es diesbezüglich: «Sacubitril/Valsartan is recommended as a replacement for an ACE-inhibitor to further reduce the risk of heart failure hospitalization and death in ambulatory patients with heart failure with reduced ejection fraction who remain symptomatic despite optimal treatment with an ACE-inhibitor, a betablocker and a mineralocorticoid antagonist». Das «ambulatory» in dieser Aussage unterstreicht dabei die klinische Stabilität des Patienten.

PD Dr. med. Otmar Pfister

Klinik für Kardiologie
Universitätsspital Basel, 4031 Basel
otmar.pfister@usb.ch

Interessenkonflikt: Der Autor deklariert, von Novartis Beratungs- und Vortragshonorare bezogen zu haben.

Literatur:

1. McMurray J et al. New England Journal of Medicine 2014
2. Ponikowski P et al. European Heart Journal 2016

Messages à retenir

- ◆ La combinaison sacubitril/valsartan est supérieure à un traitement par un inhibiteur de l'ECA en termes de réduction de la mortalité et de la prévention des hospitalisations et de la prévention des hospitalisations liées à l'insuffisance cardiaque
- ◆ L'événement indésirable le plus fréquent de la combinaison est l'hypotension symptomatique. Avant la conversion les patients devraient donc tolérer des doses d'inhibiteur de l'ECA aussi élevées que possibles et par cela avoir des valeurs de la tension artérielle de ≥ 100 mmHg
- ◆ Les dernières lignes directives pour la thérapie de l'insuffisance cardiaque recommandent que les patients ambulatoires, qui malgré une thérapie de l'insuffisance cardiaque maximale tolérée avec un inhibiteur de l'ECA, de bêta-bloquants et d'antagonistes de minéralocorticoïdes montrent encore une insuffisance cardiaque et une LVEF de $\leq 35\%$ de changer sur Entresto® (indication de classe 1, grade de preuve B)

Take-Home Message

- ◆ Sacubitril/Valsartan ist einer ACE-Hemmer Therapie in Bezug auf Mortalitätssenkung und Verhinderung von herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisationen überlegen
- ◆ Die häufigste unerwünschte Nebenwirkung von Sacubitril/Valsartan ist die symptomatische Hypotonie. Patienten sollten deshalb vor einer Umstellung auf die Kombination möglichst hohe ACE-Hemmer Dosen tolerieren und dabei systolische Blutdruckwerte ≥ 100 mmHg aufweisen
- ◆ Die neusten Herzinsuffizienz-Therapierichtlinien empfehlen ambulante Patienten, welche trotz mehrwöchiger maximal tolerierter Herzinsuffizienztherapie mit ACE-Hemmer, Betablocker und Mineralocorticoid Antagonisten weiterhin eine symptomatische Herzinsuffizienz und eine LVEF $\leq 35\%$ aufweisen, auf Entresto® umzustellen (Klasse 1 Indikation, Evidenzgrad B)