

# Neuer dualer Wirkstoff zur Therapie der Herzinsuffizienz

## Geringere Mortalität und weniger Hospitalisierungen unter Sacubitril-Valsartan

Eine Analyse der PARADIGM-HF-Studie kommt zu dem Ergebnis, dass Sacubitril-Valsartan die Mortalität oder die Anzahl stationärer Aufnahmen aufgrund von Herzinsuffizienz im Vergleich zu Enalapril um 20 Prozent senken kann. Über einen längeren Behandlungszeitraum erwies sich die Kosteneffektivität von Sacubitril-Valsartan als günstig.

### JAMA Internal Medicine

Die Prognose der chronischen Herzinsuffizienz ist unter herkömmlicher Therapie noch immer schlecht, die 5-Jahres-Überlebensrate liegt niedriger als bei vielen malignen Tumoren. In der Schweiz versterben jährlich 18 000 Patienten an Herzinsuffizienz. Mit der Sacubitril-Valsartan-Fixkombination (Entresto®) wurde ein neuer dualer Wirkstoff zur Behandlung der chronischen systolischen Herzinsuffizienz der Klassen II bis IV der NYHA (New York Heart Association) mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF) zugelassen.

Das neue Medikament besteht aus dem Angiotensinrezeptorblocker Valsartan und Sacubitril, dem Prodrug des Neprilysininhibitors LBQ657, im molekularen Verhältnis 1:1 und beeinflusst somit als erstes Präparat bei chronischer Herzinsuffizienz auch direkt

das natriuretische Peptidsystem, welches eine wichtige Rolle bei der Entstehung und dem Fortschreiten der Herzinsuffizienz spielt. Aufgrund der erhöhten Wandspannung schüttet das Herz bei Herzinsuffizienz natriuretische Peptide aus, die schädigende Prozesse am Herzen hemmen und den Blutdruck senken. Neprilysin baut diese Peptide jedoch bereits nach kurzer Zeit wieder ab. Ziel der Analyse war, Wirksamkeit und Kosten-Nutzen-Verhältnis von Valsartan-Sacubitril zu untersuchen. Hierzu wurden Daten der PARADIGM-HF-Studie untersucht und Kosteneffektivitätsanalysen durchgeführt.

### Ergebnisse

In die randomisierte Phase-III-Studie PARADIGM-HF wurden 8442 Patienten (durchschnittlich 63,8 Jahre, 78,2% männlich) eingeschlossen, die unter Herzinsuffizienz der NYHA-Klassen II bis IV mit verminderter Ejektionsfraktion ( $\leq 35\%$ ) litten. Die Patienten erhielten entweder 200 mg Sacubitril-Valsartan oder 10 mg Enalapril zweimal täglich.

Primäre Endpunkte waren kardiovaskulär bedingter Tod oder stationäre Aufnahme aufgrund einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz. Diese wurden von 21,8 Prozent der Patienten der Sacubitril-Valsartan-Gruppe und von 26,5 Prozent der Enalaprilgruppe erreicht (Hazard Ratio [HR]: 0,80; Konfidenzintervall [KI]: 0,73–0,87,  $p < 0,001$ ). Zu den sekundären Endpunkten zählten die Beurteilung einer etwaigen Überlegenheit von Sacubitril-Valsartan gegenüber Enalapril in Bezug auf Lebensqualität und verschiedene Nebenwirkungen. In der Sacubitril-Valsartan-Gruppe trat öfter Hypotension auf. Husten und Niereninsuffizienz waren hingegen seltener. Der Abbruch der Behandlung aufgrund eines unerwünschten Ereignisses war in der Sacubitril-Valsartan-Gruppe seltener als in der Enalaprilgruppe (10,7 vs. 12,3%;  $p = 0,03$ ). 19 Patienten (0,5%) der Sacubitril-Valsartan-Gruppe und

10 Patienten der Enalaprilgruppe erlitten ein Angioödem ( $p = 0,13$ ).

Daten der PARADIGM-HF-Studie wurden herangezogen, um Lebensqualität und Kosteneffektivität von Sacubitril-Valsartan und Enalapril zu analysieren. Bei den mit Enalapril Behandelten fanden sich durchschnittlich 5,56 qualitätsadjustierte Lebensjahre und Gesamtkosten von 123 578 Dollar. In der Sacubitril-Valsartan-Gruppe erhöhte sich die Anzahl qualitätsadjustierter Lebensjahre um 0,57. Die Gesamtkosten stiegen um 29 138 Dollar an. Variationen bei den monatlichen Kosten von Sacubitril-Valsartan, die Wahrscheinlichkeit von kardiovaskulär bedingtem Tod oder eine stationäre Aufnahme aufgrund einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz und der qualitätsadjustierten Lebensjahre hatten wenig Einfluss auf die Kosteneffektivität. Es zeigte sich jedoch, dass die Kosteneffektivität pro qualitätsadjustiertes Lebensjahr von der Dauer der Behandlung abhing und bei einem längeren Behandlungszeitraum in der Sacubitril-Valsartan-Gruppe günstiger war als in der Enalaprilgruppe.

Die Analyse ergab zudem, dass die zusätzlichen Kosten das Gesundheitssystem nur geringfügig belasten.

### Einschränkungen

Die Daten wurden lediglich aus einer Studie, nämlich PARADIGM-HF, gewonnen. Auch konnten die einzelnen Komponenten der Fixkombination (Sacubitril und Valsartan) nicht getrennt analysiert werden. Es ist zudem möglich, dass die in der Studie gewählte Dosierung von Enalapril (20 mg/Tag) nicht optimal ist. Etwa 11 Prozent der Patienten wurden vom Versuch ausgeschlossen, sodass es möglich ist, dass lediglich Patienten getestet wurden, die gesundheitlich relativ stabil waren. Es kann zudem zurzeit nicht ausgeschlossen werden, dass eine dauerhafte Einnahme eines Neprilysininhibitors zu Demenz führt. ❖

### Claudia Borchard-Tuch

Ollendorf DA et al.: Sacubitril-valsartan for the treatment of heart failure: effectiveness and value. JAMA Intern Med 2016; 176(2): 249–250.

Interessenlage: Die Studienautoren haben keine Interessenkonflikte deklariert.

## Merksätze

- ❖ Mit Sacubitril-Valsartan (Entresto®) wurde ein neuer dualer Wirkstoff zur Behandlung der chronischen systolischen Herzinsuffizienz der NYHA-Klassen II bis IV mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF) zugelassen.
- ❖ Die Phase-III-Studie PARADIGM-HF zeigte, dass Sacubitril-Valsartan die Mortalität oder die Anzahl herzinsuffizienzbedingter stationärer Aufnahmen im Vergleich zu Enalapril um 20 Prozent senken kann.
- ❖ Die Kosteneffektivität pro qualitätsadjustiertes Lebensjahr hing von der Dauer der Behandlung ab und war bei einem längeren Behandlungszeitraum in der Sacubitril-Valsartan-Gruppe günstiger als in der Enalaprilgruppe.
- ❖ Zusätzliche Kosten für eine Sacubitril-Valsartan-Therapie belasten das Gesundheitssystem nur geringfügig.