

# Paradigmenwechsel in der Therapie der Herzinsuffizienz

Weitere Mortalitätssenkung wird möglich

**Die Zahl der Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz steigt unaufhaltsam und bedeutet eine grosse Herausforderung für Spezialisten und Hausärzte. Zur breiten Palette der bis heute verfügbaren Medikamente bei Herzversagen kommt mit Sacubitril-Valsartan ein wichtiges neues Behandlungsprinzip, wie Prof. Dr. med. Frank Ruschitzka, Klinik für Kardiologie, Universitätsspital Zürich, am 20. Zürcher HerzKreislauffahrt erklärte.**

## Halid Bas

Heute nehmen die Zahlen der Myokardinfarkte immer mehr ab, aber diejenigen für Herzinsuffizienz steigen unaufhaltsam. Herz-Kreislauf-Erkrankungen stehen an erster Stelle der Todesursachen, also noch vor Krebsleiden, und die Prognose der Herzinsuffizienz ist schlechter als bei vielen

onkologischen Erkrankungen, was oft vergessen oder verdrängt wird. In der Schweiz leiden, auf rund 8 Millionen Einwohner gerechnet 2,6 Prozent, das sind 210 000 Patienten, an einer Herz-

Eckpfeiler der Therapie sind nach heutigem Stand ACE-Hemmer (oder alternativ Angiotensinrezeptorblocker, ARB), Betablocker und MRA. Dieses Vorgehen basiert auf der Vorstellung, dass bei Herzinsuffizienz eine neurohumorale Imbalance mit Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) und des sympathischen Nervensystems besteht, die durch ebendiese Medikamente korrigiert werden muss. «Das Herz ist aber auch ein endokrines Organ. Der Muskel produziert natriuretische Hormone und besitzt Aldosteronrezeptoren», betonte Ruschitzka. Das vom Herz produzierte BNP (brain natriuretic peptide) ist ein natürlicher

**«Mit der Zunahme der alten Menschen in unserer Gesellschaft wird die chronische Herzinsuffizienz ein riesiges Problem sein, das nur von Kardiologen, Internisten und Hausärzten gemeinsam bewältigt werden kann.»**

## MERKSÄTZE

- ❖ Eckpfeiler der Therapie bei chronischer Herzinsuffizienz sind nach heutigem Stand ACE-Hemmer (oder alternativ Angiotensinrezeptorblocker), Betablocker und Mineralokortikoidrezeptorantagonisten.
- ❖ Dies könnte sich bald ändern: LCZ696 (Entresto®) kombiniert den Nephilysinhemmer Sacubitril mit Valsartan und hat sich in der PARADIGM-HF-Studie als klinisch sehr wirksam erwiesen.
- ❖ Mit der Hemmung des Abbaus vasoaktiver Peptide durch Sacubitril wird die bisherige Antagonisierung der neurohumoralen Aktivierung um eine neurohumorale Modulation durch natriuretische Peptide erweitert. Dies verspricht eine weitere klinisch relevante Senkung der Mortalität.

insuffizienz. Deutlich symptomatisch (NYHA-Klasse III) sind nach dieser Schätzung 50 000 Patienten, schwer behindert (NYHA-Klasse IV) rund 10 000 Patienten. Mit der Zunahme der alten Menschen in unserer Gesellschaft wird die chronische Herzinsuffizienz ein riesiges Problem sein, das nur von Kardiologen, Internisten und Hausärzten gemeinsam bewältigt werden kann. Mit ACE-Hemmern, Betablockern und Mineralokortikoidrezeptorantagonisten (MRA) ist es möglich geworden, bei Herzinsuffizienz nicht nur Palliation zu betreiben, sondern Leben zu retten. Auch die kardiale Resynchronisationstherapie (CRT) erlaubt eine günstige Beeinflussung der Mortalität – allerdings nicht bei allen Patienten, sondern nur bei denjenigen mit sehr weitem QRS-Komplex (> 140 ms).

Gegenspieler des Angiotensins (*Tabelle*), und die Hemmung seines Abbaus durch die neutrale Endopeptidase (NEP oder Nephilysin) bietet sich als weiterer therapeutischer Angriffspunkt an. Erste Versuche der dualen Vasopeptidasehemmung, zum Beispiel mit dem NEP- und ACE-Hemmer Omapatrilat, verliefen allerdings negativ, da die doppelte Hemmung von ACE und NEP zu vermehrter Bradykininbildung und gefährlichen Angioödemem führte.

### Kombinationstherapie in einem Präparat beeindruckt

Dieses Problem umgeht die neue Kombination LCZ696 (Entresto®) aus dem Nephilysinhemmer Sacubitril und dem ARB Valsartan auf elegante Weise, und dieses Konzept hat sich in der PARADIGM-HF-Studie als klinisch sehr

Tabelle:

**Natriuretische Peptide – die natürlichen Gegenspieler von Angiotensin II**

Angiotensin II		Natriuretische Peptide
↑	Blutdruck	↓
↓	renale Natriumausscheidung	↑
↑	Aldosteronsekretion	↓
↓	Reninsekretion	↓
↑	sympathische Aktivität	↓
↑	Zellproliferation	↓
↑	Hypertrophie	↓

wirksam erwiesen (1). In der randomisierten, doppelblinden Studie bei über 8000 Patienten wurde LCZ696 mit dem Goldstandard eines ACE-Hemmers mit dokumentierter Mortalitäts-senkung bei Herzinsuffizienz (Enalapril) im Rahmen einer Standardthera-

dianen Beobachtungszeit von 27 Monaten vorzeitig gestoppt. Die «number needed to treat» (NNT) zur Verhütung des primären Endpunkts beläuft sich auf 21. «Das ist kein Effekt, den man mit der Lupe suchen muss. Wenn wir in der Kardiologie in den letzten Jahren

insuffizienz, nicht aber die Mortalität», erinnerte Ruschitzka, «das Präparat enthält jedoch zusätzlich den Nephilysinhemmer Sacubitril, und dieser scheint das Valsartan in seinen Effekten zu potenzieren.» Unter dem Kombinationspräparat mit dem Nephilysinhemmer steigt aufgrund des verminderten Abbaus der BNP-Spiegel an (2). BNP wirkt den Angiotensin-II-Effekten entgegen (Tabelle), hilft also, diesen Aspekt der neurohumoralen Aktivierung herunterzuregulieren. Die Wirkungen der natriuretischen Peptide sind vielfältig und umfassen die Senkung von Blutdruck, sympathischem Tonus und Aldosteronspiegel, eine Hemmung von Fibrose und Hypertrophie sowie gesteigerte Natriurese und Diurese.

Für die Diagnostik wichtig ist, dass das N-terminale proBNP (NT-proBNP) durch Sacubitril nicht beeinflusst wird, also weiterhin als Marker für die Herzfunktion dienen kann. ❖

Halid Bas

Quelle: «Paradigmenwechsel in der Therapie der Herzinsuffizienz», Vortrag am 20. Zürcher HerzKreislauftag, 3. Dezember 2015 in Zürich.

Literatur:

1. McMurray JJ et al.: PARADIGM-HF Investigators and Committees: Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014; 371(11): 993–1004.
2. Packer M et al.: PARADIGM-HF Investigators and Coordinators: Angiotensin receptor neprilysin inhibition compared with enalapril on the risk of clinical progression in surviving patients with heart failure. *Circulation* 2015; 131(1): 54–61.

**«Wenn wir in der Kardiologie in den letzten Jahren einen Durchbruch gesehen haben, dann ist dies hier einer.»**

pie (Betablocker, MRA, Digitalis, CRT) verglichen. Unter dem neuen Medikament trat der kombinierte Endpunkt aus kardiovaskulärer Mortalität und Hospitalisation wegen Herzinsuffizienz im Vergleich zu Enalapril signifikant seltener auf (Hazard Ratio [HR]: 0,80; 95%-Konfidenzintervall [KI]: 0,73–0,87;  $p = 0,0000004$ ). Auch die Gesamtmortalität als sekundärer Endpunkt lag unter LCZ696 signifikant tiefer als unter Enalapril (17,0 vs. 19,8%; HR: 0,84; 95%-KI: 0,76–0,93).

Die Studie wurde angesichts des überwältigenden Nutzens nach einer me-

einen Durchbruch gesehen haben, dann ist dies hier einer», gab sich Ruschitzka sehr beeindruckt.

Insgesamt wurde die Therapie gut vertragen, bemerkenswerterweise kam es unter LCZ696 sogar zu weniger Therapieabbrüchen wegen renaler Probleme.

**Von der neurohumoralen Hemmung zur neurohumoralen Modulation**

«Valsartan allein kann den grossen Benefit nicht verursachen, denn in den Placebovergleichsstudien senkte es nur die Hospitalisationen wegen Herz-