

# Medikamentöse Therapie der Herzinsuffizienz

Fortbildungsveranstaltung der AkdÄ gemeinsam mit der Landesärztekammer Thüringen  
und der Kassenärztlichen Vereinigung Thüringen

Erfurt, 06.06.2018



Prof. Dr. med. Klaus Mörike  
Arzt für Klinische Pharmakologie

Universitätsklinikum Tübingen  
Department für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie  
Abteilung Klinische Pharmakologie  
Auf der Morgenstelle 8, 72076 Tübingen  
Tel 07071 29 74921, Fax 07071 29 5035  
klaus.moerike@med.uni-tuebingen.de



## Medikamentöse Therapie der Herzinsuffizienz (HF)

Unsere heutigen Themen

- Die Nationale VersorgungsLeitlinie (NVL) chronische Herzinsuffizienz 2. Auflg. 2017
- Was ist neu in der 2. Auflage der NVL 2017?
- Ivabradin bzw. Sacubitril/Valsartan als Neuheiten
- Einige unerwünschte Wirkungen bzw. Wechselwirkungen von HF-Mitteln
- Einige Arzneimittel, die bei Herzinsuffizienz schädlich sein können

## NVL chronische Herzinsuffizienz

Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien   

### NVL-Methodik: Prozesse und Formalia

- formales Benennungsverfahren
- Patientenbeteiligung obligat
- öffentliche Konsultation obligat
- Management von Interessenkonflikten
- NVL: **S3-Leitlinien** gemäß Leitlinienklassifikation der AWMF: **evidenz- und konsensbasiert**
  - systematische Recherche (Leitlinien, aggregierte Evidenz, Primärstudien), qualitative Bewertung der Evidenz
  - formalisiertes Konsensusverfahren (Konsensuskonferenz, Nominaler Gruppenprozess, Delphi-Technik), eine Stimme pro Fachgesellschaft/Organisation; Konsens bei Zustimmung  $\geq 75\%$  der Stimmen

NVL Chronische Herzinsuffizienz, 2. Auflage

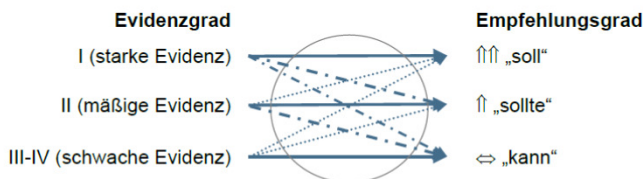
©  2017

<https://www.leitlinien.de/nvl/herzinsuffizienz>

## NVL chronische Herzinsuffizienz

Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien   

### NVL-Methodik: Graduierung der Empfehlungen






- Kriterien für die Graduierung:
  - Konsistenz der Studienergebnisse
  - klinische Relevanz der Endpunkte und Effektstärken
  - Nutzen-Schaden-Verhältnis
  - ethische, ökonomische Erwägungen
  - Patientenpräferenzen
  - Anwendbarkeit, Umsetzbarkeit

NVL Chronische Herzinsuffizienz, 2. Auflage

©  2017

<https://www.leitlinien.de/nvl/herzinsuffizienz>

## NVL chronische Herzinsuffizienz

Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien   




### Ziele der NVL Chronische Herzinsuffizienz

- Stärkung der patientenzentrierten Versorgung;
- adäquate Therapie der Grunderkrankungen;
- Implementierung wiederholter edukativer Elemente zur Verbesserung des Selbstmanagements und der Adhärenz;
- Optimierung der Therapie zur Vermeidung von Dekompensationen und Krankenhauseinweisungen;
- verbesserte Koordination aller an der Versorgung Beteiligten (interdisziplinäre Versorgung, Palliativversorgung, sektorenübergreifende Versorgung).

NVL Chronische Herzinsuffizienz, 2. Auflage © 2017

<https://www.leitlinien.de/nvl/herzinsuffizienz>

## NVL chronische Herzinsuffizienz

Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien   




### Kernaussagen der aktualisierten Kapitel (I)

- medikamentöse Stufentherapie zur Verbesserung der Prognose:
  - ACE-Hemmer/Sartane + Betablocker + Spironolacton/Eplerenon (ab NYHA II)
  - zusätzlich symptomatische Behandlung: Diuretika
- besondere Beachtung von Komorbiditäten und geriatrischen Aspekten
  - Vermeidung von Medikamenten, die die Symptomatik der Herzinsuffizienz verschlechtern können
  - Reduktion unnötiger Polypharmazie
  - individuelle Dosisanpassung und regelmäßige Kontrollen
- Ausstellung eines Medikationsplans zur Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit

NVL Chronische Herzinsuffizienz, 2. Auflage © 2017

<https://www.leitlinien.de/nvl/herzinsuffizienz>


## NVL chronische Herzinsuffizienz

Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien   

Medikamentöse Therapie bei Herzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (HFrEF) – Stufentherapie\* (prognoseverbessernde Medikamente)

	NYHA I (asymptomatische LV-Dysfunktion)	NYHA II	NYHA III	NYHA IV (nur in enger Kooperation mit Kardiologen)
<b>ACE-Hemmer</b>	indiziert	indiziert	indiziert	indiziert
<b>Angiotensin-rezeptorblocker</b>	bei ACE-Hemmer Intoleranz	bei ACE-Hemmer Intoleranz	bei ACE-Hemmer Intoleranz	bei ACE-Hemmer Intoleranz
<b>Betarezeptorenblocker</b>	nach Myokardinfarkt oder bei Hypertonie	indiziert	indiziert	indiziert
<b>Mineralokortikoid-rezeptor-antagonisten</b>		indiziert*	indiziert	indiziert
<b>Ivabradin</b>		bei Betarezeptorenblocker-Intoleranz oder additiv bei Patienten mit Herzfrequenz $\geq 75$ /min	bei Betarezeptorenblocker-Intoleranz oder additiv bei Patienten mit Herzfrequenz $\geq 75$ /min	bei Betarezeptorenblocker-Intoleranz oder additiv bei Patienten mit Herzfrequenz $\geq 75$ /min
<b>Sacubitril/Valsartan</b>		als ACE-Hemmer/ARB-Ersatz bei persistierender Symptomatik**	als ACE-Hemmer/ARB-Ersatz bei persistierender Symptomatik**	als ACE-Hemmer/ARB-Ersatz bei persistierender Symptomatik**

\* bei persistierender Symptomatik unter leitliniengerechter Kombinationstherapie mit ACE-Hemmern/ARB und Betarezeptorenblockern  
 \*\* trotz leitliniengerechter Kombinationstherapie mit ACE-Hemmern/ARB, Betarezeptorenblockern und Mineralokortikoid-Rezeptorantagonisten  
 Diese Übersicht dient der grundsätzlichen Orientierung. Einschränkungen der Indikationen und Empfehlungen für Subgruppen siehe Langfassung der NVL.




NVL Chronische Herzinsuffizienz, 2. Auflage ©  2017

neu →

neu →

<https://www.leitlinien.de/nvl/herzinsuffizienz>


## NVL chronische Herzinsuffizienz

Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien   

Medikamentöse Therapie bei Herzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (HFrEF) – Stufentherapie\* (symptomverbessernde Medikamente)

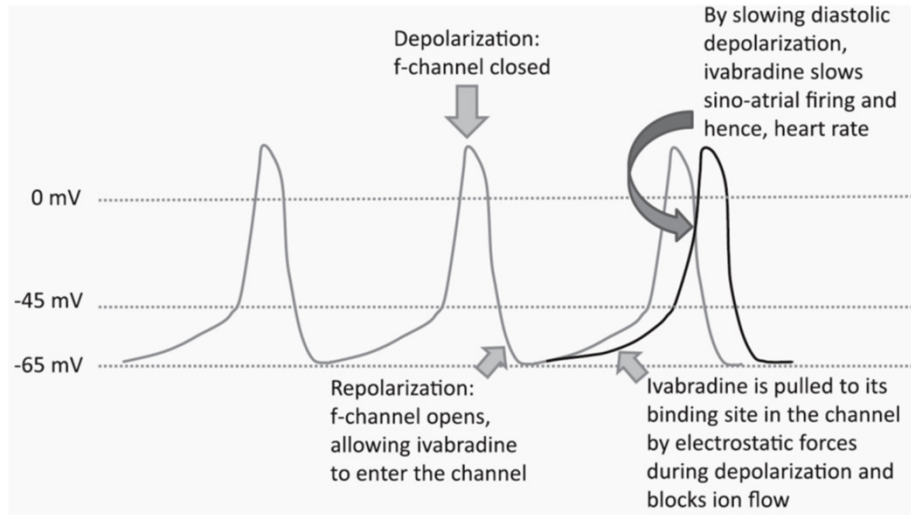
	NYHA I (asymptomatische LV-Dysfunktion)	NYHA II	NYHA III	NYHA IV (nur in enger Kooperation mit Kardiologen)
<b>Diuretika</b>		bei Flüssigkeitsretention	indiziert	indiziert
<b>Digitalisglykoside</b>		bei nicht beherrschbarem tachyarrhythmischem Vorhofflimmern		bei Sinusrhythmus als Reservemittel (mit niedrigem Zielserspiegel)

\* bei persistierender Symptomatik unter leitliniengerechter Kombinationstherapie mit ACE-Hemmern/ARB und Betarezeptorenblockern  
 \*\* trotz leitliniengerechter Kombinationstherapie mit ACE-Hemmern/ARB, Betarezeptorenblockern und Mineralokortikoid-Rezeptorantagonisten  
 Diese Übersicht dient der grundsätzlichen Orientierung. Einschränkungen der Indikationen und Empfehlungen für Subgruppen siehe Langfassung der NVL.

NVL Chronische Herzinsuffizienz, 2. Auflage ©  2017

<https://www.leitlinien.de/nvl/herzinsuffizienz>

## Ivabradin: Verlängerung der diastolischen Depolarisation



Nawarskas JJ, Bowman BN, Anderson JR: Ivabradine: A unique and intriguing medication for treating cardiovascular disease. *Cardiol Rev* 2015; 23: 201–11

## Ivabradin

Was sagt die NVL 2. Auflage?

NVL Chronische Herzinsuffizienz  
Kurzfassung  
2. Auflage, Version 2



Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p><b>Ivabradin</b></p> <p><b>6-17 neu 2017</b></p> <p>Symptomatischen Patienten sollte zusätzlich Ivabradin empfohlen werden, wenn sie folgende Voraussetzungen erfüllen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• LVEF <math>\leq</math> 35%;</li> <li>• stabiler Sinusrhythmus;</li> <li>• Therapie mit ACE-Hemmern (bzw. Angiotensinrezeptorblockern) und Mineralokortikoidrezeptorantagonisten;</li> <li>• Ruheherzfrequenz <math>\geq</math> 75/min trotz Zieldosis bzw. maximal tolerierter Betarezeptorenblocker-Dosis.</li> </ul> <p>Systematische Recherche, Literatur [84-86]</p>	<p>↑</p>

<https://www.leitlinien.de/nvl/herzinsuffizienz>

# Ivabradin

Was sagt die NVL 2. Auflage?

NVL Chronische Herzinsuffizienz  
Kurzfassung  
2. Auflage, Version 2



Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p><b>6-18 neu 2017</b> Symptomatischen Patienten mit Betarezeptorenblocker-Intoleranz oder -Kontraindikationen sollte Ivabradin empfohlen werden, wenn sie folgende Voraussetzungen erfüllen:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• LVEF <math>\leq</math> 35%;</li><li>• stabiler Sinusrhythmus;</li><li>• Therapie mit ACE-Hemmern (bzw. Angiotensinrezeptorblockern) und Mineralokortikoid-Rezeptorantagonisten;</li><li>• Ruheherzfrequenz <math>\geq</math> 75/min.</li></ul> <p>Systematische Recherche, Literatur [84-86]</p>	↑

<https://www.leitlinien.de/nvl/herzinsuffizienz>

# Ivabradin

Was sagt die NVL 2. Auflage?

NVL Chronische Herzinsuffizienz  
Kurzfassung  
2. Auflage, Version 2



Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p><b>6-19 neu 2017</b> Unter Therapie mit Ivabradin soll der Herzrhythmus regelmäßig kontrolliert werden. Liegt kein stabiler Sinusrhythmus vor, soll die Therapie beendet werden.</p> <p>Expertenkonsens, basierend auf [84-86]</p>	↑↑

<https://www.leitlinien.de/nvl/herzinsuffizienz>

# Ivabradin

Was sagt die NVL 2. Auflage?

NVL Chronische Herzinsuffizienz  
Kurzfassung  
2. Auflage, Version 2

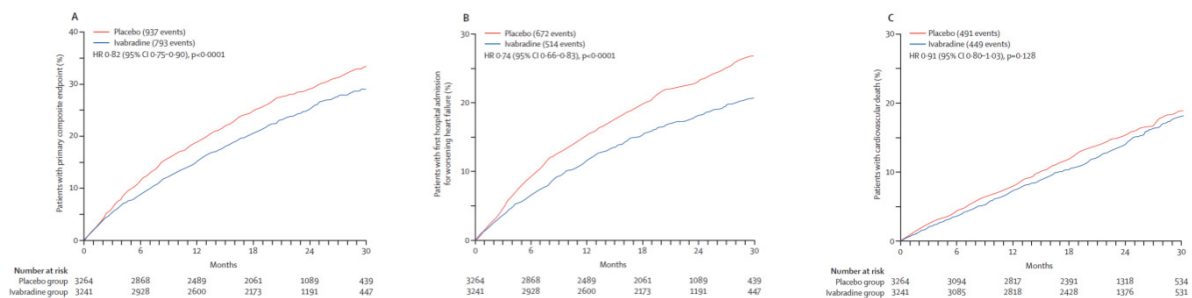


**Hintergrundinformationen Ivabradin:** Basierend auf der vorliegenden Evidenz befürworten die Autoren den Einsatz von Ivabradin erst nach der konsequenten Aufdosierung von Betarezeptorenblockern bis zur Zieldosis bzw. bei Betarezeptorenblocker-Intoleranz oder -Kontraindikationen. Da bislang nicht ausreichend nachgewiesen ist, ob auch Patienten mit permanentem oder intermittierendem Vorhofflimmern von einer Therapie mit Ivabradin profitieren [87-89], ist die Empfehlung auf Patienten mit stabilem Sinusrhythmus eingeschränkt. Eine regelmäßige klinische Überwachung der Patienten bezüglich des Auftretens von Vorhofflimmern und die regelmäßige Kontrolle der Herzfrequenz werden empfohlen [90; 91]; zudem erscheint die vorzugsweise Erstverschreibung von Ivabradin durch Kardiologen sinnvoll [92].

<https://www.leitlinien.de/nvl/herzinsuffizienz>

## Ivabradin bei HFrEF

Die SHIFT Studie



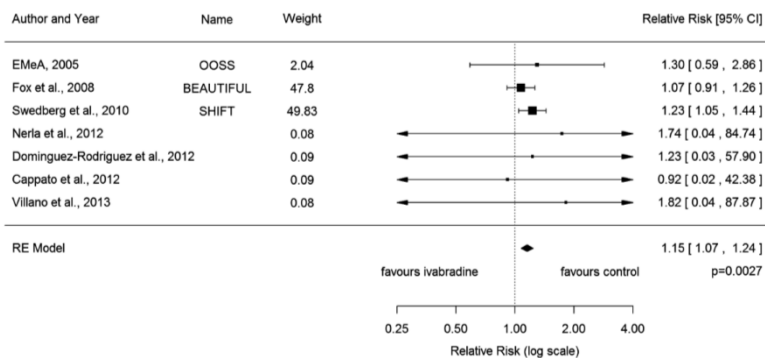
Kaplan-Meier cumulative event curves for (A) the primary composite endpoint of cardiovascular death or hospital admission for worsening heart failure, (B) hospital admission for worsening heart failure, and (C) cardiovascular death

Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, Lerebours G, Tavazzi L, on behalf of the SHIFT Investigators: Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010; 376: 875-85

## Ivabradin und Vorhofflimmern (AF)

### Ergebnisse einer Metaanalyse

AF data were available from 11 studies: one from the published report, six from the EMeA and four from personal communications. Ivabradine treatment was associated with a relative risk of AF of 1.15 (95% CI 1.07 to 1.24,  $p=0.0027$ ) among 21 571 patients in the meta-analysis. From this we estimated that the number needed to harm for ivabradine would be 208 (95% CI 122 to 667) per year of treatment.



Forest plot of relative risk of atrial fibrillation in all trials with available data. RE Model, random effects model.

Martin RIR, Pogoryelova O, Santibáñez Koref M, Bourke JP, Teare MD, Keavney BD: Atrial fibrillation associated with ivabradine treatment: meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart* 2014; 100: 1506–10

## Ivabradin bei HFrEF

### Was sagt die NVL auf der Grundlage der SHIFT Studie?

Patienten mit einer Ruheherzfrequenz  $\geq 75$ /min trotz maximal tolerierter oder Betablocker-Zieldosis oder Patienten mit Betablocker-Intoleranz oder -Kontraindikationen sollte Ivabradin empfohlen werden. Der  $I_f$ -Kanal-Hemmer konnte in der Zulassungsstudie den zusammengesetzten primären Endpunkt – kardiovaskuläre Mortalität oder herzinsuffizienzbedingte Hospitalisierung – im Vergleich zur Standardtherapie + Placebo um absolut 5 Prozentpunkte reduzieren (24% versus 29%; Hazard Ratio [HR]: 0,82; 95%-Konfidenzintervall: [0,75; 0,90]; „number needed to treat“ [NNT]: 20). Bei Patienten, die mindestens 50% der Zieldosis der Betablocker einnahmen, wurde jedoch kein signifikanter Effekt erzielt.

Ivabradin ist nicht indiziert bei Patienten mit Herzrhythmusstörungen. Aufgrund des erhöhten Risikos für das Auftreten von Vorhofflimmern („number needed to harm“ [NNH]: 208 pro Behandlungsjahr) empfehlen wir, den Herzrhythmus unter Therapie mit Ivabradin regelmäßig zu kontrollieren (*Tabelle 1*) und die Behandlung bei Auftreten von Vorhofflimmern zu beenden.

Edelmann F, Knosalla C, Mörike K, Muth C, Prien P, Störk S für die Leitliniengruppe Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz\*: Klinische Leitlinie. Chronische Herzinsuffizienz. *Dtsch Arztebl* 2018 (23. Febr); 115(8): 124-130



## Interaktionen mit Ivabradin

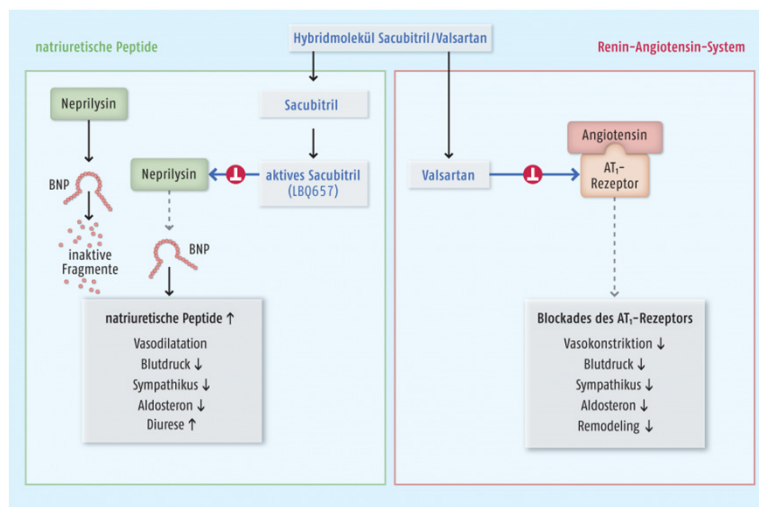
**Web Table 7.8** Practical guidance on the use of ivabradine in patients with heart failure with reduced ejection fraction<sup>a</sup>

WHY?
To reduce the risk of HF hospitalization and cardiovascular death.
IN WHOM AND WHEN?
<b>Indications:</b> 1. Patients with stable symptomatic HF (NYHA Class II–IV) and an LVEF $\leq$ 35% in sinus rhythm and resting heart rate $\geq$ 70 bpm despite guidelines-recommended treatment. 2. Start in patients with stable symptomatic HF (NYHA Class II–IV) who are already treated with maximal tolerated evidence-based doses of an ACE-I (or an ARB), a beta-blocker and an MRA.
<b>Contra-indications:</b> 1. Unstable cardiovascular conditions (acute coronary syndrome, stroke/TIA, severe hypotension). 2. Severe liver dysfunction or renal dysfunction (no evidence on safety or pharmacokinetics for creatinine clearance $<$ 15 mL/min). 3. Pregnancy or breastfeeding. 4. Known allergic reaction/other adverse reaction (drug-specific).
<b>Cautions/seek specialist advice:</b> 1. Severe (NYHA Class IV) HF. 2. Current or recent ( $<$ 4 weeks) exacerbation of HF (e.g. hospital admission with worsening HF). 3. Resting heart rate $<$ 50 bpm during treatment. 4. Moderate liver dysfunction. 5. Chronic retinal diseases, including retinitis pigmentosa. 6. Drug interactions: <ul style="list-style-type: none"> <li>o To look out for (due to a potential risk of bradycardia and induction of long QT as a result of bradycardia):                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verapamil, diltiazem (both should be discontinued).</li> <li>• Beta-blocker.</li> <li>• Digoxin.</li> <li>• Amiodarone.</li> </ul> </li> <li>o To look out for (drugs being strong inhibitors of isoenzyme CYP3A4 cytochrome P450):                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Antifungal azoles (such as ketoconazole, itraconazole).</li> <li>• Macrolide antibiotics (such as clarithromycin, erythromycin).</li> <li>• HIV protease inhibitors (neftravir, ritonavir).</li> <li>• Nefazodone.</li> </ul> </li> </ul>

aus der  
2016 ESC Leitlinie

Ponikowski P et al.; Authors/Task Force Members; Document Reviewers: 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, 2129–2200 (web addenda)

## Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitor (ARNI): Sacubitril/Valsartan (LCZ696)



<https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/news/artikel/2016/05/27/leitlinienempfehlung-fur-valsartan-sacubitril>

# Sacubitril/Valsartan

Was sagt die NVL 2. Auflage?

NVL Chronische Herzinsuffizienz  
Kurzfassung  
2. Auflage, Version 2



## 6.2.2 Empfohlene Medikamente für ausgewählte Patientengruppen

### 6.2.2.1 Sacubitril/Valsartan

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<b>Sacubitril/Valsartan</b>	
<b>6-16 neu 2017</b> Patienten, die trotz leitliniengerechter Therapie mit ACE-Hemmern, Betarezeptorenblockern und Mineralokortikoidrezeptorantagonisten symptomatisch sind, sollte ein Wechsel von ACE-Hemmern auf Sacubitril/Valsartan empfohlen werden, unter Berücksichtigung der Unsicherheiten bezüglich der Langzeitverträglichkeit und des Nebenwirkungsprofils. Systematische Recherche, Literatur [83]	↑

<https://www.leitlinien.de/nvl/herzinsuffizienz>

# Sacubitril/Valsartan

Was sagt die NVL 2. Auflage?

NVL Chronische Herzinsuffizienz  
Kurzfassung  
2. Auflage, Version 2



**Hintergrundinformationen Sacubitril/Valsartan:** In der Zulassungsstudie PARADIGM-HF wurde primäre Komposit-Endpunkt – Tod durch kardiovaskuläre Ursachen oder Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung – nach median 27 Monaten Nachbeobachtungszeit mit 21,8% unter Sacubitril/Valsartan gegenüber 26,5% unter Enalapril signifikant verbessert (HR 0,80 (95% KI 0,73; 0,87),  $p < 0,001$ ; ARR 4,7%, NNT 22), zudem ergaben sich signifikante Vorteile bezüglich Gesamtmortalität (ARR 2,8%, NNT 36), kardiovaskulärer Mortalität und Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierungen [83]. Allerdings wird die Studie aufgrund ihres Designs kritisiert, das möglicherweise zu einer Unterschätzung von Nebenwirkungen in beiden Armen und vermutlich bessere Ergebnisse als bei Patienten in der täglichen Praxis begünstigt. Zur Langzeitverträglichkeit von Sacubitril/Valsartan lassen sich auf Grundlage der vorliegenden Daten keine Aussagen treffen. Da bislang nur eine Studie zu Sacubitril/Valsartan bei HFrEF vorliegt und aufgrund der beschriebenen Unsicherheiten schränken die Autoren die Empfehlung von Sacubitril/Valsartan gegenüber dem Zulassungsstatus auf Patienten ein, die trotz leitliniengerechter Therapie mit ACE-Hemmern, Betarezeptorenblockern und MRA symptomatisch sind.

<https://www.leitlinien.de/nvl/herzinsuffizienz>

## Sacubitril/Valsartan

Aus den Gegenanzeigen (Fachinformation)

- Gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern. 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.
- Hereditäres oder idiopathisches Angioödem.

Fachinformation Entresto®, Stand April 2018, [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de)

## Sacubitril/Valsartan (LCZ696)

Die PARADIGM-HF Studie

Patienten mit HFrEF

### Background

We compared the angiotensin receptor–neprilysin inhibitor LCZ696 with enalapril in patients who had heart failure with a reduced ejection fraction. In previous studies, enalapril improved survival in such patients.

### Methods

In this double-blind trial, we randomly assigned 8442 patients with class II, III, or IV heart failure and an ejection fraction of 40% or less to receive either LCZ696 (at a dose of 200 mg twice daily) or enalapril (at a dose of 10 mg twice daily), in addition to recommended therapy. The primary outcome was a composite of death from cardiovascular causes or hospitalization for heart failure, but the trial was designed to detect a difference in the rates of death from cardiovascular causes.

McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, Shi VC, Solomon SD, Swedberg K, Zile MR, PARADIGM-HF Investigators and Committees: Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014; 371: 993–1004

## Sacubitril/Valsartan (LCZ696)

### Die PARADIGM-HF Studie

#### Results

The trial was stopped early, according to prespecified rules, after a median follow-up of 27 months, because the boundary for an overwhelming benefit with LCZ696 had been crossed. At the time of study closure, the primary outcome had occurred in 914 patients (21.8%) in the LCZ696 group and 1117 patients (26.5%) in the enalapril group (hazard ratio in the LCZ696 group, 0.80; 95% confidence interval [CI], 0.73 to 0.87;  $P < 0.001$ ). A total of 711 patients (17.0%) receiving LCZ696 and 835 patients (19.8%) receiving enalapril died (hazard ratio for death from any cause, 0.84; 95% CI, 0.76 to 0.93;  $P < 0.001$ ); of these patients, 558 (13.3%) and 693 (16.5%), respectively, died from cardiovascular causes (hazard ratio, 0.80; 95% CI, 0.71 to 0.89;  $P < 0.001$ ). As compared with enalapril, LCZ696 also reduced the risk of hospitalization for heart failure by 21% ( $P < 0.001$ ) and decreased the symptoms and physical limitations of heart failure ( $P = 0.001$ ). The LCZ696 group had higher proportions of patients with hypotension and nonserious angioedema but lower proportions with renal impairment, hyperkalemia, and cough than the enalapril group.

#### Conclusions

LCZ696 was superior to enalapril in reducing the risks of death and of hospitalization for heart failure.

(Funded by Novartis; PARADIGM-HF ClinicalTrials.gov number, NCT01035255.)

McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, Shi VC, Solomon SD, Swedberg K, Zile MR, PARADIGM-HF Investigators and Committees: Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014; 371: 993–1004

## Sacubitril/Valsartan

### Fragen zur PARADIGM-HF Studie (nach der ESC-Leitlinie)

Despite the superiority of sacubitril/valsartan over enalapril in the PARADIGM-HF trial, some relevant **safety issues** remain when initiating therapy with this drug in clinical practice.

- Symptomatic **hypotension** was more often present in the sacubitril/valsartan group (in those  $\geq 75$  years of age, it affected 18% in the sacubitril/valsartan group vs. 12% in the enalapril group), although there was no increase in the rate of discontinuation.
- The risk of **angioedema** in the trial was reduced by recruiting only those who tolerated therapy with enalapril 10 mg b.i.d. and an sacubitril/valsartan during an active run-in phase of 5–9 weeks (it resulted in a 0.4% rate of angioedema in sacubitril/valsartan group vs. 0.2% in an enalapril group). Also, the number of African American patients, who are at a higher risk of angioedema, was relatively small in this study. To minimize the risk of angioedema caused by overlapping ACE and neprilysin inhibition, the ACEI should be withheld for at least 36 h before initiating sacubitril/valsartan. Combined treatment with an ACEI (or ARB) and sacubitril/valsartan is contraindicated.
- There are additional concerns about its effects on the degradation of **beta-amyloid peptide** in the brain, which could theoretically accelerate amyloid deposition. However, a recent small 14-day study with healthy subjects showed elevation of the beta-amyloid protein in the soluble rather than the aggregable form, which if confirmed over longer time periods in patients with HF<sub>rEF</sub> may indicate the cerebral safety of sacubitril/valsartan. Long-term safety needs to be addressed.

Ponikowski P et al.; Authors/Task Force Members; Document Reviewers: 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, 2129–2200

## Sacubitril/Valsartan

### Nutzenbewertung des G-BA und Stellungnahme der AkdÄ

Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung von S/V hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) als zweckmäßige Vergleichstherapie ACE-Hemmer und, sofern angezeigt, Betablocker festgelegt. Dabei wird eine leitliniengerechte Behandlung von Grunderkrankungen wie Hypertonie, Herzrhythmusstörungen oder Diabetes mellitus sowie der Begleitsymptome vorausgesetzt (2;3)....

Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) sah in seiner initialen Bewertung einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von S/V gegenüber der ZVT, insbesondere wegen des Vorteils beim Endpunkt Gesamtmortalität (3).

*Arzneiverordnung in der Praxis 2016 (Okt); 43(4): 205-6*

## Sacubitril/Valsartan

### Nutzenbewertung des G-BA und Stellungnahme der AkdÄ

In ihrer Stellungnahme kritisierte die AkdÄ die fragliche Übertragbarkeit der Daten der PARADIGM-HF-Studie auf die von der Zulassung umfasste Gesamtpopulation. Dabei unterscheidet die AkdÄ zwischen der von der Zulassung adressierten Zielpopulation und einer Teilpopulation, die in ihren Charakteristika der hochselektionierten Studienpopulation entspricht. Nur für diese Teilpopulation sieht die AkdÄ einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen. Diese Einschätzung beruht im Wesentlichen auf einer moderaten Verlängerung des Gesamtüberlebens. Allerdings liegen keine verlässlichen Daten zur Einschätzung des Schadenspotenzials sowie zu Langzeiteffekten vor. Für die Zulassungspopulation liegt nach Einschätzung der AkdÄ lediglich ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen vor, da unklar ist, inwieweit sich die Daten aus der PARADIGM-HF-Studie auf die Zielpopulation übertragen lassen. Die AkdÄ weist darüber hinaus auf den Einfluss einer Diabeteserkrankung bei Studieneinschluss hin (5).

Der letztgenannte Punkt wurde neben anderen zusätzlichen Aspekten in einem im Verlauf des Anhörungsverfahrens nachgelieferten Addendum durch das IQWiG untersucht: Nach der erneuten Bewertung stellte das IQWiG nur noch für Patienten ohne Diabetes mellitus einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen fest, für Patienten mit Diabetes mellitus wurde die Bewertung auf einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen reduziert (6).

*Arzneiverordnung in der Praxis 2016 (Okt); 43(4): 205-6*

## Sacubitril/Valsartan

Kommentar der AkdÄ

Ohne Zweifel handelt es sich bei Sacubitril/Valsartan um eine interessante neue Wirkstoffkombination in der Therapie der Herzinsuffizienz.

Es sind jedoch umfangreiche zusätzliche Studien erforderlich, um herauszufinden, welche Patienten tatsächlich von dem neuen Präparat profitieren, und welchen Anteil an der Wirksamkeit der AT1-Inhibitor Valsartan und welchen Anteil der Nephrylsin-Inhibitor Sacubitril hat.

*Arzneiverordnung in der Praxis 2016 (Okt); 43(4): 205-6*

## Mehr Hyperkaliämien nach Publikation der RALES-Studie?

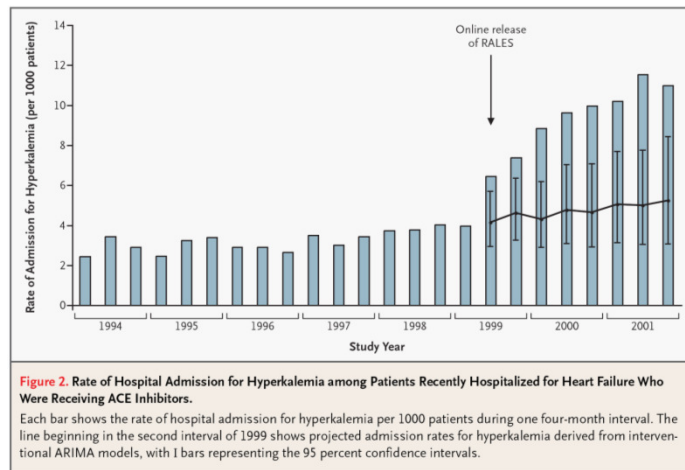
Analyse von Rezept-Einreichungen und Krankenhausaufnahme-Akten für 1,3 Millionen Erwachsene >65 Jahre in Ontario, 1994-2001.

Trends für

- Spironolacton-Verschreibungen
- Krankenhausaufnahmen wegen Hyperkaliämie

Juurlink DN, Mamadani MM, Lee DS, Kopp A, Austin PC, Laupacis A, Redelmeier DA: Rates of hyperkalemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. *N Engl J Med* 2004; 351: 543-551

Hyperkaliämie-bedingte Krankenhausaufnahmen bei Patienten,  
die kürzlich zuvor wegen Herzinsuffizienz stationär behandelt  
wurden und bereits einen ACE-Hemmer erhielten,  
vor und nach Publikation der RALES-Studie



Juurlink DN, Mamadani MM, Lee DS, Kopp A, Austin PC, Laupacis A, Redelmeier DA: Rates of hyperkalemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. *N Engl J Med* 2004; 351: 543-551

## ACE-Hemmer + Spironolacton

... ist eine leitliniengerechte Kombinationstherapie für Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz NYHA  $\geq$ III,

die einen prognostischen Nutzen bringt,

die zu höherem Hyperkaliämie-Risiko führt – einer Interaktion,

die durch gezielte Kontrollen

- des Serum-Kaliums,
- der etwaigen Begleittherapie mit weiteren Hyperkaliämie-begünstigenden Mitteln berücksichtigt werden soll und kann.

## HFpEF

### 6.3 Medikamentöse Therapie bei Herzinsuffizienz mit erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion (HFpEF)

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<b>6-22 neu 2017</b> Wenn bei Patienten mit Herzinsuffizienz mit erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion Komorbiditäten vorliegen, sollen diese gemäß der jeweiligen Leitlinie behandelt werden. Expertenkonsens	↑↑
<b>6-23 neu 2017</b> Patienten mit Herzinsuffizienz und erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion und Zeichen einer Flüssigkeitsretention sollen symptomorientiert Diuretika empfohlen werden. Quellleitlinie [4]	↑↑

Was sagt die NVL 2. Auflage?

Aufgrund der unzureichenden Evidenzlage sprechen die Autoren keine Empfehlung zur spezifischen medikamentösen Therapie der HFpEF aus. Die Therapieempfehlungen für die HFpEF orientieren sich daher an der Behandlung prognostisch relevanter Komorbiditäten. Dabei spielt die arterielle Hypertonie die größte Rolle.

Für Patienten mit einer geringgradig eingeschränkten linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF 40-49%) („heart failure with mid-range ejection fraction, HFmrEF“) ist die Evidenzlage zur medikamentösen Therapie ähnlich unzureichend wie bei der HFpEF. Aus Sicht der Leitlinienautoren ist für diese Patienten, insbesondere wenn sie symptomatisch sind, eher die Therapie wie bei einer HFREF geeignet (siehe Kapitel 1.2 Formen der chronischen Herzinsuffizienz).

Für weitere Hintergrundinformationen und Begründungen der Empfehlungen siehe Langfassung [11].

<https://www.leitlinien.de/nvl/herzinsuffizienz>

## Komplementäre und alternative Therapien bei HF

Was sagt die NVL 2. Auflage?

### 6.4 Komplementäre und alternative Therapien

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<b>6-24 modifiziert 2017</b> Zur Behandlung der Herzinsuffizienz sollen weitere medikamentöse oder nahrungsergänzende Mittel nicht angewendet werden. Expertenkonsens	↓↓↓

Für Hintergrundinformationen und Begründungen der Empfehlungen siehe Langfassung [11].

<https://www.leitlinien.de/nvl/herzinsuffizienz>



## Ausgewählte Medikamente, die den klinischen Zustand von Patienten mit HF<sub>rEF</sub> negativ beeinflussen können (nach [61], vollständige Darstellung siehe dort)

Wirkstoffklasse/Medikament	potenzielle Probleme im Kontext einer Herzinsuffizienz	Wirkungseintritt	Wirkstoffklasse/Medikament	potenzielle Probleme im Kontext einer Herzinsuffizienz	Wirkungseintritt
<b>NSAR-Analgetika</b>			<b>Antiepileptika</b>		
nicht-selektive NSAR (z. B. Diclofenac, Ibuprofen, Naproxen u. a.)	Salz- und Wasserretention, Erhöhung des systemischen Gefäßwiderstandes, Verminderung der Diuretika-Wirkung	sofort	Carbamazepin	negativ inotrope und chronotrope Effekte	sofort (bei Überdosierung) bis mittelfristig
selektive COX-2-Hemmer („Coxibe“)			Pregabalin	L-Typ Kalziumkanal-Blockade	sofort bis mittelfristig
<b>Antidiabetika</b>			<b>Antidepressiva</b>		
Metformin	bei <b>dekompensierter</b> Herzinsuffizienz: erhöhte Gefahr der Lactatazidose durch gesteigerten anaeroben Glukosestoffwechsel und konsekutiv erhöhte Lactat Spiegel	sofort bis verzögert (abhängig von aktueller Nierenfunktion)	Trizyklische Antidepressiva	negativ inotrope, proarrhythmische Effekte	mittelfristig bis verzögert
Thiazolidindione („Glitazone“)	mögliche Kalziumkanal-Blockade	mittelfristig	Citalopram und Escitalopram	dosisabhängige QT-Verlängerung	mittelfristig
Dipeptidylpeptidase-4-Inhibitoren („Gliptine“)	möglicherweise erhöhtes Risiko für Hospitalisierung aufgrund Herzinsuffizienz (inkonsistente Datenlage)	sofort bis verzögert	<b>Urologika</b>		
<b>Antiarrhythmika</b>			α1-Blocker (Doxazosin, Tamsulosin, Terazosin)	β1-Rezeptor-Stimulation (Anstieg von Renin und Aldosteron)	mittelfristig bis verzögert
aus Klasse I: Flecainid, Propafenon	negativ inotrope bzw. proarrhythmische Effekte	sofort bis mittelfristig			
aus Klasse III: Dronedaron, Sotalol					
<b>Antihypertensiva</b>					
α1-Blocker: Doxazosin, Terazosin	β1-Rezeptor-Stimulation (Anstieg von Renin und Aldosteron)	mittelfristig bis verzögert			
aus der Gruppe der Kalziumkanal-blocker: Diltiazem, Verapamil, Nifedipin	negativ inotrope Effekte	sofort bis mittelfristig			
zentral wirksame α2-Agonisten (Moxonidin)	mögliche Hemmung des Sympathikotonus	mittelfristig			
periphere Vasodilatoren (Minoxidil, Dihydralazin)	Salz- und Wasserretention	mittelfristig			

61. Page RL, O'Bryant CL, Cheng D, et al.: Drugs that may cause or exacerbate heart failure: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2016; 134(6): e32-e69

<https://www.leitlinien.de/nvl/herzinsuffizienz>

- Alle Patienten mit Herzinsuffizienz sollen einen Medikationsplan erhalten.
- Ivabradin sollte symptomatischen Patienten mit Sinusrhythmus empfohlen werden, wenn Beta-Rezeptorblocker zuvor konsequent aufdosiert wurden oder Intoleranz beziehungsweise Kontraindikationen bestehen. Die Behandlung soll bei Auftreten von Vorhofflimmern beendet werden.
- Patienten, bei denen unter Kombinationstherapie mit ACE-Hemmern, Betablockern und Mineralokortikoid-Rezeptorantagonisten keine ausreichende Symptomkontrolle erreicht wird, sollte ein Wechsel von ACE-Hemmern auf Sacubitril-Valsartan empfohlen werden.
- Die Indikation für apparative Therapien (CRT, ICD, Herzunterstützungssysteme) soll anhand klinischer Parameter (bei CRT zum Beispiel Schenkelblockmorphologie und QRS-Breite) sowie unter Beachtung von Komplikationsrisiken gestellt werden. Dabei sollen die Behandlungsziele mit den oft zu hohen Erwartungen der Patienten abgeglichen werden.
- Patienten mit Herzinsuffizienz sollten in ein strukturiertes Programm eingebunden werden; bei schlechter Prognose soll die Betreuung intensiviert werden, zum Beispiel durch spezialisierte Pflegekräfte oder strukturiertes telefonisches Monitoring.

## NVL Chronische Herzinsuffizienz

### Kernaussagen

Edelmann F, Knosalla C, Mörike K, Muth C, Prien P, Störk S für die Leitliniengruppe Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz\*: Klinische Leitlinie. Chronische Herzinsuffizienz. *Dtsch Arztebl* 2018 (23. Febr); 115(8): 124-130