

Paradigmenwechsel ARNI? Immer langsam mit den jungen Pferden!

Zusammenfassung

Ein neues Medikament zur Behandlung der Herzinsuffizienz (Sacubitril/Valsartan) wird besprochen. Es soll einen entscheidenden Fortschritt gegenüber der bisherigen Therapie darstellen. Die dieser Hoffnung zugrunde liegende Studie (1) weist jedoch einige Inkonsistenzen auf.

Abstract

A new drug for the treatment of heart failure (sacubitril/valsartan) is discussed. It is purported to be a major advance compared to the current therapy but the study underlying this hope shows some inconsistencies.

Mühlbauer, B.

LCZ696 ist ein kombinierter Angiotensin-Rezeptor-/Nepriylsin-Inhibitor, kurz ARNI, in der Indikation Herzinsuffizienz und wird derzeit als Vertreter einer neuen Wirkstoffgruppe geradezu gefeiert. Seit Januar 2016 ist der Wirkstoff mit dem Handelsnamen Entresto® in Deutschland verfügbar. Was ist dran an dem Hype?

In der PARADIGM-HF-Studie wurden bei knapp 8500 Herzinsuffizienzpatienten die Effekte von LCZ696 mit denen des ACE-Hemmers Enalapril verglichen. Der kombinierte Endpunkt, bestehend aus den Komponenten kardiovaskuläre Mortalität und durch Herzinsuffizienz bedingte Hospitalisierung, trat in der LCZ696-Gruppe bei 914 Patienten (21,8 %) und in der Enalaprilgruppe bei 1117 Patienten (26,5 %) auf, ein absoluter Unterschied von 4,7 %. Dieser Unterschied war für beide Outcome-Komponenten ähnlich ausgeprägt und statistisch signifikant. Auch die als sekundärer Endpunkt erfasste Gesamtmortalität zeigte einen 2,8-prozentigen Vorteil zugunsten von LCZ696. Diese Benefits wurden vorwiegend mit einem unerwünschten Effekt erkaufte, der bei engmaschiger Kontrolle klinisch beherrschbar sein sollte: Symptomatische Hypotensionen traten unter LCZ696 bei 14 % der Patienten auf, unter Enalapril bei 9,2 %. Hypotensionen mit systolischem Blutdruck < 90 mmHg wurden in etwa doppelt so häufig beobachtet (2,7 % vs. 1,4 %). Die Studie wurde wegen der signifikanten Unterschiede in den Endpunkten vorzeitig beendet (1).

Positiv anzumerken ist also, dass sich mit LCZ696 in der Therapie der Herzinsuffizienz erstmals seit Jahren eine zusätzliche Behandlungsoption eröffnet, die patientenrelevante Vorteile verspricht. Doch kann man bereits von einem neuen Therapiestandard, gar einem Paradigmenwechsel sprechen? Dies erfordert eine genauere Betrachtung.

Ein neuer und ein alter Wirkstoff

Zunächst zum Wirkstoff – ist er wirklich neu? Bei genauer Betrachtung der Struktur bemerkt man, dass es sich um zwei Moleküle handelt, die gekoppelt sind. Das erste ist der altbekannte Angiotensinrezeptorantagonist Valsartan. Das zweite ist Sacubitril, ein Prodrug, das enzymatisch durch Entfernung einer Ethylgruppe in den eigentlichen Wirkstoff überführt wird. Dieser hemmt die endogene neutrale Metalloprotease Nepriylsin, die für den Abbau einer Reihe endogener vasoaktiver Peptide verantwortlich ist, darunter na-

triuretische Peptide und Bradykinin. Die Hemmung der Neprilysin-Aktivität erhöht somit die Konzentration der vasoaktiven Peptide, was einer neurohormonal bedingten Vasokonstriktion und Natriumretention entgegenwirkt. Unabhängig von neurohumoraler Stimulation scheint Sacubitril per se keine hypotensive Wirkung zu besitzen. In tierexperimentellen Ansätzen wirkte es dem schädlichen kardialen Remodeling nach Myokardinfarkt entgegen (2). Die mittelfristigen und Langzeitwirkungen von Sacubitril sind jedoch noch unzureichend untersucht. Nur aufgrund der Kopplung der beiden Wirkstoffe kann der Hersteller überhaupt von einem neuen Wirkstoff sprechen (NCE, new chemical entity), ohne Kopplung wäre es schlicht ein Kombinationspräparat mit einem alten und einem neuen Wirkstoff. So ist auch unklar, ob die in der PARADIGM-HF beobachteten patientenrelevanten Vorteile auch in Kombination von Sacubitril mit einem anderen Angiotensinrezeptorantagonisten („Sartan“) auftreten würden.

Diese Frage ist interessant, da Sacubitril keineswegs der erste Vertreter dieser Substanzgruppe ist. Mit Omapatrilat (geplanter Handelsname Vanlev®) scheiterte nach mehreren Anläufen endgültig 2003 ein früherer, prominenter Vertreter der Neprilysin-Inhibitoren am Zulassungsverfahren. Grund war eine zu hohe Rate an gefährlichen Angioödemem – bei wenig überzeugenden klinischen Wirksamkeitsdaten. Omapatrilat besaß allerdings auch ACE-inhibitorische Eigenschaften. Dass Sacubitril in Kombination mit Valsartan nun günstigere Daten aufweist, könnte auf diesem Unterschied beruhen; dies bleibt jedoch vorerst eine Hypothese.

Eingeschränkte Übertragbarkeit der Studiendaten auf den Alltag

Die wichtigste Frage ist jedoch, inwieweit die Ergebnisse der klinischen Studie PARADIGM-HF auf die Patienten in der täglichen Praxis übertragbar sind. Dies ist keineswegs klar, denn das Patientenkollektiv in der Studie war alles andere als typisch. In die Studie wurden sehr selektierte und mit einem Durchschnittsalter von 63 Jahren recht junge Herzinsuffizienzpatienten eingeschlossen. Sie waren zu 80 % männlich und wiesen eine relativ gering ausgeprägte klinische Symptomatik auf (1). Ob also die günstigen Ergebnisse bezüglich der Wirksamkeit übertragbar sind auf Frauen, auf ältere Patienten und auf Patienten mit Komorbiditäten, wie sie in der täglichen Praxis typisch sind, ist derzeit nicht zu beantworten. Dazu kommen weitere Inkonsistenzen, unter anderem regionale Unterschiede: Nach der in der Originalpublikation ausgewiesenen Subgruppenanalyse profitierten die Studienpatienten in Nord- und Lateinamerika sowie im zentralen und östlichen Europa; nicht dagegen profitierten die Patienten im asiatisch/pazifischen Raum und die Patienten in Westeuropa (1), zu dem Deutschland gerechnet wurde. Diese Unterschiede werden in der Publikation nicht befriedigend diskutiert. Als evidenzgestützte Behandlungsoption kommt LCZ696 vorerst nur für eine sehr eingeschränkte Patientengruppe infrage.

Sicherheit genügend belegt?

Bezüglich des Nebenwirkungsprofils im Alltag bestehen Bedenken. Das Studienprotokoll sah eine aktive Run-in-Phase vor, in der fast ein Achtel der zunächst eingeschlossenen Patienten (12 %) wieder ausschied (1). Dies kann eine Selektion von Patienten mit besserer Verträglichkeit zur Folge gehabt haben.

Wichtige offene Fragen bestehen auch bezüglich der Langzeitsicherheit. Neprilysin ist nicht nur am Abbau der vasoaktiven Peptide beteiligt, sondern auch am Abbau von β -Amyloid. Von diesem wird bekanntlich vermutet, dass es sich – in seiner unlöslichen Form – an zentralen Neuronen ablagert und zur Pathogenese der Alzheimer-Demenz beiträgt. Neprilysin wurde sogar schon als mögliches Target für medikamentöse antidementielle Strategien diskutiert. Eine längerfristige Einnahme von Sacubitril könnte demnach möglicherweise die Entstehung von Demenzen begünstigen oder deren Entwicklung beschleunigen. Es könnte auch die altersbedingte Maculadegeneration aggravieren, wie von Neurologen und Ophthalmologen aus Pennsylvania und Florida ausführlich beschrieben wurde (3). In der PARADIGM-HF-Studie wurden keine entsprechenden Nebenwirkungen registriert, doch war die Studie mit medianen 27 Monaten für solche Beobachtungen bei Weitem zu kurz.

Fazit für die Praxis

In einem sehr selektierten Patientenkollektiv war LCZ696, eine gekoppelte Kombination aus Valsartan und Sacubitril, dem derzeitigen therapeutischen Standard zur RAAS-Beeinflussung (RAAS: Renin-Angiotensin-Aldosteron-System), Enalapril, in der Therapie der

Herzinsuffizienz statistisch signifikant und klinisch relevant überlegen. Es bedarf allerdings noch umfangreicher weiterer Untersuchungen, bevor man von einem neuen therapeutischen Standard für die Herzinsuffizienz sprechen kann.

Literatur

- 1 McMurray JJ, Packer M, Desai AS et al.: Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014; 371: 993-1004.
- 2 von Lueder TG, Wang BH, Kompa AR et al.: Angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 attenuates cardiac remodeling and dysfunction after myocardial infarction by reducing cardiac fibrosis and hypertrophy. *Circ Heart Fail* 2015; 8: 71-78.
- 3 Feldman AM, Haller JA, DeKosky ST: Valsartan/sacubitril for heart failure: Reconciling disparities between preclinical and clinical investigations. *JAMA* 2016; 315: 25-26.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

Prof. Dr. med. Bernd Mühlbauer, Bremen
b.muehlbauer@pharmakologie-bremen.de