



© SHUTTERSTOCK

HI-PatientInnen nach akuter Dekompensation Handlungsanleitung zum optimalen Einsatz von Sacubitril/Valsartan

Bei PatientInnen, die wegen akut dekompensierter Herzinsuffizienz (ADHI) hospitalisiert werden, bringt eine frühzeitige Behandlung mit dem Angiotensin-Rezeptor-Nepriylsin-Inhibitor (ARNI) Sacubitril/Valsartan (Entresto®) deutliche Vorteile gegenüber dem ACE-Hemmer Enalapril. Dies wurde in der Ende 2018 präsentierten PIONEER-HF-Studie (1) eindrucksvoll belegt. Die Verlängerungsstudie PIONEER-HF Extension zeigte, dass dieser Benefit über den Beobachtungszeitraum von 16 Wochen erhalten bleibt (2). Subgruppen-Analysen der TRANSITION-Studie (3) ergeben, dass de novo HI-PatientInnen besonders gut auf eine Erstlinien-Therapie mit Sacubitril/Valsartan ansprechen. Führende heimische Kardiologen diskutierten im Rahmen des Treffens der Arbeitsgruppe Herzinsuffizienz über den aktuellen Wissensstand sowie den Stellenwert der Empfehlungen der europäischen und der amerikanischen kardiologischen Fachgesellschaft (ESC und ACC) zum Einsatz von Sacubitril/Valsartan. Dabei wurde die Anfang 2019 von der Arbeitsgruppe Herzinsuffizienz der Österreichischen Gesellschaft für Kardiologie (ÖKG) erarbeitete Handlungsempfehlung für PatientInnen mit ADHI bestätigt.

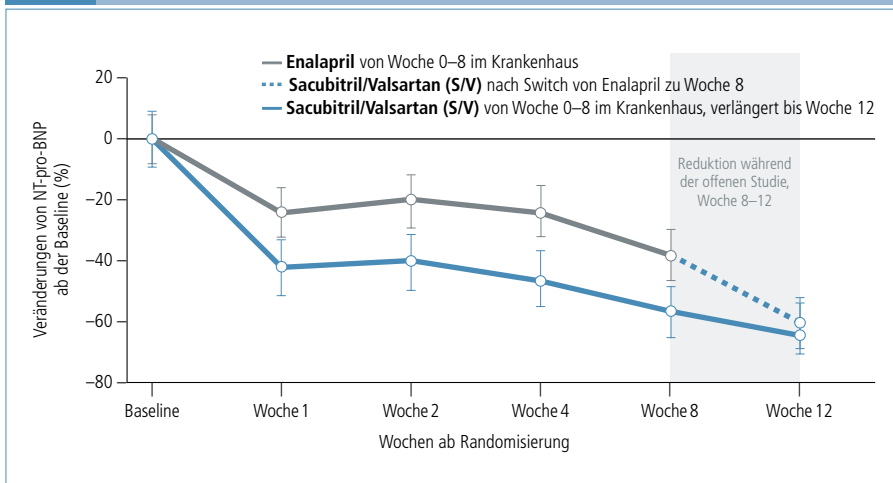
Der/die manifest herzinsuffiziente PatientIn wird in der Regel im niedergelassenen Bereich medikamentös eingestellt. Allerdings kommt es in Österreich jährlich bei rund 25.000 HI-PatientInnen zu einer Dekompensation (4). Bei stationärer Aufnahme erfolgen Diagnosestellung, Akutbehandlung sowie Einstellung auf eine chronische Behandlung. Danach wird der/die PatientIn wieder in den niedergelassenen Bereich entlassen.

Zentrales Ziel der stationären Versorgung sollte es sein, bei möglichst vielen HI-PatientInnen eine er-

neute spitalspflichtige Dekompensation zu verhindern. Zunächst gilt es, den/die PatientIn möglichst rasch auf die bestmögliche Medikation einzustellen. Aktuelle Studien (1–3) belegen, dass Sacubitril/Valsartan in diesem Setting eine wirksame und sichere Option darstellt.

Parallel dazu sollte bereits ab dem Zeitpunkt der Aufnahme ins Krankenhaus auf ein optimales Entlassungsmanagement hingearbeitet werden. Zu diesem Zweck hat die Arbeitsgruppe HI eine Handlungsanleitung in Form einer Checkliste erarbeitet. Darin ist neben der

Abb. 1 PIONEER-HF Extension: Veränderung des NT-proBNP innerhalb von 12 Wochen



Modifiziert nach: DeVore AD et al., JAMA Cardiol. DOI:10.1001/jamacardio.2019.4665

medikamentösen Einstellung unter Berücksichtigung möglicher Begleiterkrankungen auch eine detaillierte und lückenlose Kommunikation mit dem nachbehandelnden niedergelassenen Bereich vorgesehen. Damit soll sichergestellt werden, dass der/die HI-PatientIn sowohl im Krankenhaus als auch zu Hause eine optimierte Therapie erhält.

PIONEER-HF: Sacubitril/Valsartan vs. Enalapril als Erstlinie (1)

Diese Studie verglich Wirksamkeit und Sicherheit von Sacubitril/Valsartan versus Enalapril bei 881 PatientInnen, die wegen ADHI hospitalisiert wurden. Lediglich knapp die Hälfte hatte zuvor ACE-Hemmer (ACEI) oder ARBs erhalten – es handelte sich somit um ein Krankengut mit vielen *de novo* oder schlecht vorbehandelten HI-PatientInnen. Dieses Faktum impliziert, dass Sacubitril/Valsartan und der ACE-Hemmer auch als First-Line-Therapie miteinander verglichen wurden. Nach hämodynamischer Stabilisierung erhielten die PatientInnen entweder Sacubitril/Valsartan (Zieldosis 97 mg Sacubitril mit 103 mg Valsartan zweimal täglich) oder Enalapril (Zieldosis 10 mg zweimal täglich), Auftitration in Abhängigkeit vom systolischen Blutdruck.

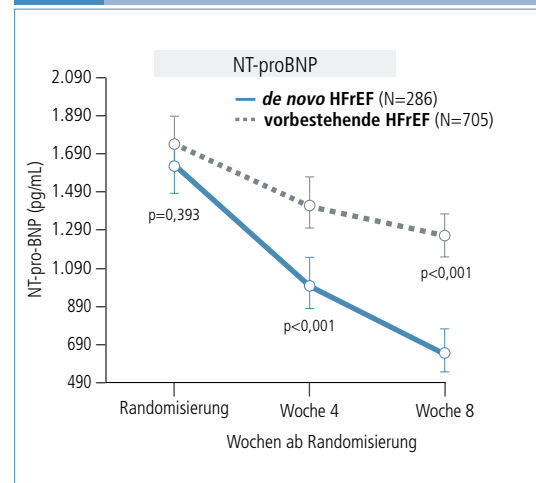
Primärer Endpunkt war die proportionale Veränderung der NT-proBNP-Konzentration zu Woche 4 und 8. Unter Sacubitril/Valsartan war der Abfall von NT-proBNP um 29 % stärker ausgeprägt als unter Enalapril (–46,7 % vs. –25,3 %; $p < 0,001$). Die signifikante Überlegenheit des ARNI war bereits nach einer Woche deutlich er-

kennbar, der Unterschied blieb über den Beobachtungszeitpunkt von 8 Wochen konstant. Insgesamt erfolgte die NT-proBNP-Senkung unter Sacubitril/Valsartan somit rascher und stärker. Der Benefit war konsistent in allen Subgruppen nachweisbar. Besonderes Augenmerk verdient der Umstand, dass die Enalapril-Gruppe die bereits nach einer Woche aufgetretene Differenz zur Sacubitril/Valsartan-Gruppe von etwa 20 % erst nach 8 Wochen aufholte. Daraus lässt sich ableiten, dass die initiale Gabe von Sacubitril/Valsartan gerade in der vulnerablen Phase der ersten Wochen nach akuter Dekompensation deutlich bessere Effekte erzielt.

Bezüglich der Sicherheitsendpunkte (Verschlechterung von Nierenfunktion, Hyperkaliämie, symptomatischer Hypotension und Angödem) zeigten sich unter beiden Therapieregimen keine signifikanten Unterschiede. Die Therapieeinleitung mit Sacubitril/Valsartan im Krankenhaus erwies sich somit als sicher und gut verträglich. Dies gibt auch Anlass zu der prinzipiellen Überlegung, ob die Basismedikation bereits am ersten Tage – also beim/bei der noch dekompensierten PatientInnen – eingeleitet werden sollte, um die Dauer des Spitalsaufenthaltes für eine frühzeitige Auftitration optimal zu nutzen.

Besonders aufschlussreich war auch das Ergebnis bezüglich des explorativen Endpunktes „schwerwiegende klinische Ereignisse“. Darin wurden Tod, Implantation eines linksventrikulären Unterstützungssystems, Rehospitalisierung wegen Herzinsuffizienz und die Aufnahme in

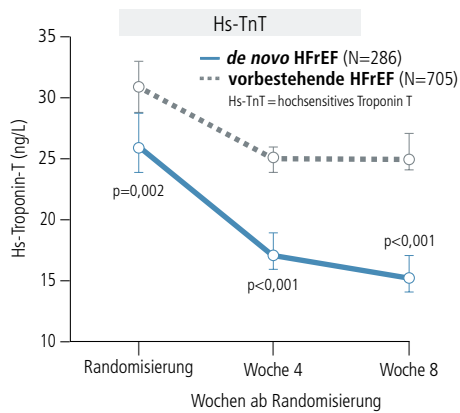
Abb. 2 TRANSITION: Veränderung bei kardialen B



eine Herztransplantationsliste subsummiert. Unter Sacubitril/Valsartan war die Ereignisrate um 46 % niedriger (9,3 % vs. 16,8 % unter Enalapril, HR 0,54; 95%-KI 0,37–0,79). Besonders deutlich fiel die Reduktion von HI-bedingten Rehospitalisierungen um relativ 44 % aus (8,0 vs. 3,8 %, HR 0,56; 95%-KI 0,37–0,84). Sacubitril/Valsartan ist damit die erste Therapie, für die eine Reduktion der Kurzzeitrehospitalisierungsrate nach akuter HI nachgewiesen wurde. Daraus lässt sich schließen, dass der frühzeitige Einsatz von Sacubitril/Valsartan mittelfristig auch einen gesamtökonomischen Nutzen bringen könnte.

PIONEER-HF Extension: Rasche Wirkung – anhaltender Benefit (2)

In einer offenen Extensionsphase über vier Wochen wurde bei Teilnehmern von PIONEER-HF untersucht, wie sich die NT-proBNP-Werte nach 2 Monaten Therapie weiterentwickeln. Zu diesem Zweck erhielten beide Studienarme ab Woche 8 Sacubitril/Valsartan. Die Reduktion der NT-proBNP-Werte zu Woche 12 betrug bei den mit ARNI vorbehandelten PatientInnen 17,2 % (95%-KI, –3,2 bis –29,1) und bei den mit ACE-Hemmer vorbehandelten PatientInnen 37,4 % (95%-KI, –28,1 bis –45,6) (Abb. 1). Sie war also nach einem Switch vom ACE-Hemmer auf Sacubitril/Valsartan signifikant stärker ausgeprägt ($p < 0,001$). Beide Gruppen erreichten zu Woche 12 vergleichbare NT-proBNP-Level. Allerdings zeigte sich über die Gesamtbeobachtungszeit, dass die Raten an HI-Rehospitalisie-

Biomarkern: *de novo* HFrEF vs. vorbestehende HFrEF

Modifiziert nach: Senni M et al., ESC 2019; DOI:10.1002/ehfj.1670

rungen oder kardiovaskulärem Tod bei von Beginn an mit Sacubitril/Valsartan behandelten PatientInnen deutlich niedriger waren als bei PatientInnen, die erst nach 8 Wochen auf den ARNI umgestellt worden waren (13,0 % vs. 18,1 %; HR 0,69; 95%-KI, 0,49–0,97; $p=0,03$).

Fazit der Studienautoren:

Die Behandlung mit Sacubitril/Valsartan unabhängig vom Zeitpunkt des Therapiebeginns mit einer Reduktion der NT-pro-BNP-Werte assoziiert ist. Der rasch eintretende Benefit hinsichtlich der Outcomes nach Entlassung spricht für die intramurale Einleitung von Sacubitril/Valsartan bei stabilisierten HI-PatientInnen nach akuter Dekompensation. Letztendlich wird durch einen späteren Therapiebeginn mit Sacubitril/Valsartan nach Enalapril die Stabilisierungsphase verzögert.

TRANSITION: Sacubitril/Valsartan bei *de novo* HFrEF (3)

In einer Post-Hoc-Analyse von TRANSITION (3) wurden Sicherheit, Verträglichkeit und schwere Nebenwirkungen von Sacubitril/Valsartan bei 1.002 akut dekompensierten PatientInnen mit reduzierter Auswurfkraft (HFrEF) untersucht, 286 davon hatten vor der Hospitalisierung noch keine diagnostizierte HFrEF (*de novo* PatientInnen). Über einen Zeitraum von 26 Wochen wurden die Outcomes bei *de novo* HFrEF und bereits vorbestehender HFrEF verglichen. Zu Woche 10 erreichten signifikant mehr PatientInnen mit *de novo* HFrEF den primären Endpunkt

Zieldosis (56 % vs. 45 %; Relative Risikoreduktion RRR 1,30, 95%-KI 1,12–1,52; $p<0,001$). Sie hatten weniger schwere Nebenwirkungen (13 % vs. 21 %; RRR 0,61, 95%-KI 0,43–0,85) und permanente Therapieunterbrechungen (RRR 0,52 [0,28–0,98]). Die Einleitung von Sacubitril/Valsartan verhinderte keine konkordante Initiation und Auftitrierung von leitliniengerechten HI-Therapien. *De novo* PatientInnen zeigten einen rascheren und stärkeren Rückgang von NT-proBNP und hochsensitivem Troponin-T (jeweils $p<0,001$ zu Woche 4 und 8) (**Abb. 2**) sowie niedrigere Raten von HI-bedingten Rehospitalisierungen (16 % vs. 21 %) und Gesamthospitalisierungen (27 % vs. 37 %). In der *de novo* Gruppe war die Zeitdauer bis zur ersten HI-bedingten Rehospitalisation sowie bis zum kombinierten Endpunkt erste HI-bedingte Rehospitalisierung (**Abb. 3A**) oder kardiovaskulärer Tod (**Abb. 3B**) signifikant länger (jeweils $p=0,003$).

Fazit der Studienautoren:

Die Erstlinien-Therapie von Sacubitril/Valsartan bei *de novo* HFrEF – neben der Einleitung anderer leitliniengerechter Therapien – ist möglich. Sie ist mit einem besseren Nutzen- Risiko-Profil assoziiert als bei PatientInnen mit vorbestehender HFrEF. Frühe Intervention mit Sacubitril/Valsartan kann demnach in Betracht gezogen werden, um die Krankheitsprogression bei PatientInnen mit *de novo* HFrEF zu verzögern.

Sacubitril/Valsartan in den Guidelines

Die Studiendaten zu Sacubitril/Valsartan wurden teilweise bereits von großen internationalen Fachgesellschaften im Rahmen intermediärer Empfehlungen berücksichtigt.

Nach Ansicht der ACC liefert PIONEER-HF Belege für die Sicherheit einer sorgfältigen Einleitung von Sacubitril/Valsartan bei KrankenhauspatientInnen mit und ohne vorherige Gabe

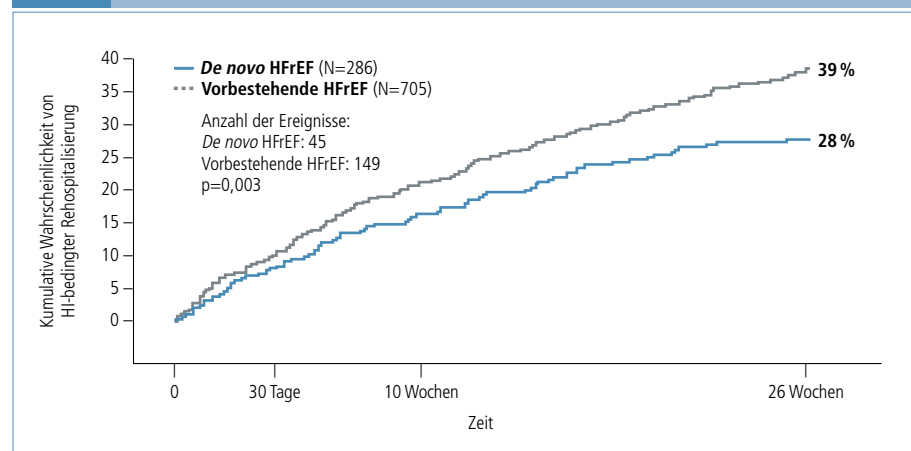
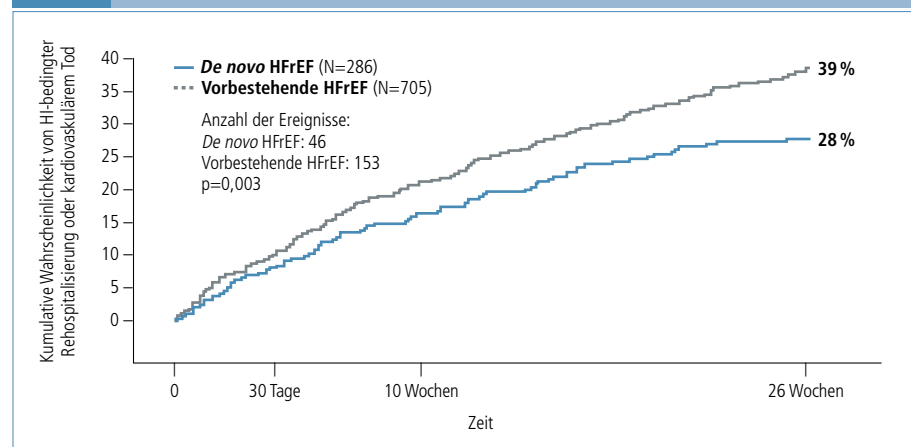
Abb. 3A Wirksamkeit bei *de novo* vs. vorbestehender HI

Abb. 3B Zeit bis zur ersten HI-bedingten Rehospitalisierung



Modifiziert nach: Senni M et al., ESC 2019. doi:10.1002/ehfj.1670

von ACEI oder ARB. Voraussetzung ist eine bereits wieder erlangte hämodynamische Stabilität. Diese definiert sich durch einen systolischen Blutdruck ≥ 100 mmHg ohne eine Eskalation von intravenösen Diuretika oder Vasodilatoren für 6 Stunden und ohne intravenöse inotrope Therapie innerhalb der letzten 24 Stunden (5).

Laut ESC kann die Initiation von Sacubitril/Valsartan anstatt eines ACE-Hemmers oder eines ARBs in Erwägung gezogen werden. Dies gilt für PatientInnen, welche wegen einer neu diagnostizierten HI oder einer dekompensierten chronischen HI hospitalisiert wurden, um das Kurzzeit-Risiko von Rehospitalisationen zu verringern und das Management zu vereinfachen (durch Vermeidung der Notwendigkeit, erst einen ACE-Hemmer aufzutitrieren und dann auf Sacubitril/Valsartan zu switchen) (6).

Checkliste für die Versorgung von HI-PatientInnen

Im Optimalfall sollte die Vorbereitung auf die Entlassung bereits am Tage der Hospitalisierung eines/einer HI-PatientIn beginnen. Um dieses Procedere strukturiert und übersichtlich gestalten zu können, hat die Arbeitsgruppe HI eine Handlungsanleitung in Form einer Checkliste erstellt.

Schlussfolgerungen für den klinischen Alltag

Diskussion

Aus der PIONEER-HF Studie folgt, dass die bereits intramurale Auftitration der Therapie mit Sacubitril/Valsartan nach akut dekompensierter Herzinsuffizienz zu einer Reduktion im NT-proBNP und der Rehospitalisierungen im Vergleich zu Enalapril führt. Die Daten der offenen PIONEER-HF-Extension-Studie legen nahe, dass der Vorteil von Sacubitril/Valsartan über einen Beobachtungszeitraum von 12 Wochen erhalten bleiben. In der TRANSITION-Studie wurde gezeigt, dass der Benefit bei *de novo* HI-PatientInnen noch stärker ausgeprägt ist als bei PatientInnen mit vorbestehender HFrEF.

Es konnte auch dargestellt werden, dass nach einer akuten Dekompensation die Einstellung auf Sacubitril/Valsartan unabhängig von einer leitliniengerechten HI-Therapie Vorteile bringt. Die Arbeitsgruppe HI der Österreichischen Gesellschaft für Kardiologie hat – übereinstimmend mit der aktuell gültigen Empfehlung der ESC – bereits in ihrem Mitte 2019 erarbeiteten Positionspapier postuliert: Es wird empfohlen, Sacubitril/Valsartan anstelle eines ACE-Hemmers oder ARBs bei PatientInnen, die aufgrund einer neu aufgetretenen oder dekompensierten HI hospitalisiert wurden, in Erwägung zu ziehen. Diese Position stimmt mit jener der ESC weitgehend überein. Die rezenten Analysen aus PIONEER-HF Extended und TRANSITION untermauern diese Empfehlung.

Fazit

Zusammenfassend erscheint uns der Beginn einer Therapie mit Sacubitril/Valsartan bereits während einer stationäre Aufnahme wegen einer akuten Herzinsuffizienz sinnvoll, um die Hospitalisierungen in der vulnerablen Phase nach Entlassung zu reduzieren. Ab dem Zeitpunkt einer stationären Aufnahme wegen Dekompensation sollte die Checkliste der Arbeitsgruppe HI strukturiert und lückenlos bis zur Entlassung abgearbeitet werden. Diese Vorgangsweise gewährleistet eine optimale Betreuung des/der PatientIn. Die extramurale Weiterführung bzw. die Dosissteigerung der eingeleiteten Therapie sollte darüber hinaus im Arztbrief bei der Entlassung dem/der PatientIn dringlich empfohlen werden.

Kommentar der Arbeitsgruppe Herzinsuffizienz der ÖKG

REFERENZEN: (1) Velazquez EJ et al., *New E J Med* 2019, 7. Februar; 380(6):539–48. DOI:10.1056/NEJMoa1812851. Epub 2018 11. November (2) DeVore AD et al., *JAMA Cardiol.* DOI:10.1001/jamacardio.2019.4665 (3) Senni M et al., *ESC* 2019; DOI:10.1002/ehf.1670 (4) Statistik Austria, *Jahrbuch der Gesundheitsstatistik* 2013, Wien 2014; S. 210 (5) Hollenberg SM et al., *JACC* 2019; DOI:10.1016/j.jacc.2019.08.001 (6) Seferovic P et al., *Eur J Heart Fail* 2019; DOI:10.1002/ehf.1531

FACHKURZINFORMATION: BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS: Entresto® 24 mg/26 mg Filmtabletten. Entresto® 49 mg/51 mg Filmtabletten. Entresto® 97 mg/103 mg Filmtabletten. **QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG:** Entresto 24 mg/26 mg Filmtabletten: Jede Filmtablette enthält 24,3 mg Sacubitril und 25,7 mg Valsartan (als Sacubitril-Natrium–Valsartan-Dinatrium (1:1) 2,5 H₂O). Entresto 49 mg/51 mg Filmtabletten: Jede Filmtablette enthält 48,6 mg Sacubitril und 51,4 mg Valsartan (als Sacubitril-Natrium–Valsartan-Dinatrium (1:1) 2,5 H₂O). Entresto 97 mg/103 mg Filmtabletten: Jede Filmtablette enthält 97,2 mg Sacubitril und 102,8 mg Valsartan (als Sacubitril-Natrium–Valsartan-Dinatrium (1:1) 2,5 H₂O). **Liste der sonstigen Bestandteile:** **Tablettenkern:** Mikrokristalline Cellulose, Niedrig substituierte Hydroxypropylcellulose, Crospovidon (Typ A), Magnesiumstearat, Talkum, Hochdisperses Siliciumdioxid. **Filmüberzug:** Entresto 24 mg/26 mg Filmtabletten: Hypromellose, Substitutionstyp 2910 (3 mPa-s), Titandioxid (E171), Macrogol (4000), Talkum, Eisen(III) oxid (E172), Eisen(II,III)-oxid (E172). Entresto 49 mg/51 mg Filmtabletten: Hypromellose, Substitutionstyp 2910 (3 mPa-s), Titandioxid (E171), Macrogol (4000), Talkum, Eisen(III) oxid (E172), Eisen(II,III)-oxid (E172). Entresto 97 mg/103 mg Filmtabletten: Hypromellose, Substitutionstyp 2910 (3 mPa-s), Titandioxid (E171), Macrogol (4000), Talkum, Eisen(III) oxid (E172), Eisen(II,III)-oxid (E172). **Anwendungsgebiete:** Entresto wird bei erwachsenen Patienten zur Behandlung einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion angewendet (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). **Gegenanzeigen:** • Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile. • Gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5 der Fachinformation). 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 (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). • Hereditäres oder idiopathisches Angioödem (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). • Gleichzeitige Anwendung mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln bei Patienten mit Diabetes mellitus oder bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung (eGFR <60 ml/min/1,73 m²) (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5 der Fachinformation). • Schwere Leberinsuffizienz, biliäre Zirrhose oder Cholestase (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation). • Zweites und drittes Schwangerschafts-Trimester (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Mittel mit Wirkung auf das Renin-Angiotensin-System; Angiotensin-II-Antagonisten, andere Kombinationen, ATC-Code: C09DX04. **INHABER DER ZULASSUNG:** Novartis Europharm Limited, Vista Building, Elm Park, Merion Road, Dublin 4, Irland. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. Informationen betreffend Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkung mit anderen Mitteln, Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekte sind den veröffentlichten Fachinformationen zu entnehmen. Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar. Version: 06/2020

AT2009856522

IMPRESSUM: Positionspapier ist eine Publikation von MEDahead, Gesellschaft für medizinische Information m.b.H., 1070 Wien, Seidengasse 9/Top 1.3, office@medahead.at. Für den Inhalt verantwortlich: MEDahead, Redaktion: Dr. Monika Steinmaßl-Wirrer. Hinweis: Diese Publikation ist für Angehörige von Gesundheitsberufen zugänglich und dient deren Fortbildung. Die in dieser Publikation dargestellten Empfehlungen stellen das Wissen und die Erfahrungen der teilnehmenden Ärzte dar. Angaben über Dosierungen, Applikationsformen und Indikationen von pharmazeutischen Spezialitäten entnehmen Sie bitte der aktuellen österreichischen Fachinformation. Trotz sorgfältiger Prüfung übernimmt der Medieninhaber keinerlei Haftung für inhaltliche oder drucktechnische Fehler. Alle Rechte, insbesondere das Recht der Vervielfältigung und Verbreitung sowie der Übersetzung, vorbehalten. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form (Fotokopie, Mikrofilm oder ein anderes Verfahren) ohne schriftliche Genehmigung des Verlages reproduziert oder unter Verwendung elektronischer Systeme gespeichert, verarbeitet, vervielfältigt, verwertet oder verbreitet werden. Die vorliegende Publikation wurde durch die finanzielle Unterstützung der Firma Novartis Pharma GmbH ermöglicht.