



SHUTTERSTOCK

Sacubitril/Valsartan (Entresto®)

Sacubitril/Valsartan im kardiorenenalen Kontinuum

Patienten mit Herzinsuffizienz und gleichzeitig bestehender Niereninsuffizienz stellen eine besondere therapeutische Herausforderung dar. Führende österreichische Experten diskutierten im Rahmen eines Treffens die Datenlage zu Sacubitril/Valsartan (Entresto®) bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und gaben Empfehlungen für die Anwendung in der Praxis.

Teilnehmer: OA Dr. Christian Ebner, Department für Kardiomyopathie und Herzinsuffizienz, Ordensklinikum Linz; Prim. Univ.-Prof. Dr. Sabine Horn, Innere Medizin, Landeskrankenhaus Villach; Prim. Univ.-Prof. Dr. Kurt Huber, 3. Medizinische Abteilung mit Kardiologie und internistischer Notaufnahme, Wilhelminenspital, Wien; Univ.-Doz. Dr. Martin Hülsmann, Klinische Abteilung für Kardiologie, MedUni Wien; Prim. Univ.-Prof. Dr. Andrea Podczek-Schweighofer, 5. Medizinische Abteilung mit Kardiologie, SMZ Süd – Kaiser-Franz-Josef-Spital, Wien; Univ.-Prof. Dr. Alexander Rosenkranz, Klinische Abteilung für Nephrologie, MedUni Graz; Prim. Prof. Dr. Marcus Säemann, 6. Medizinische Abteilung mit Nephrologie und Dialyse, Wilhelminenspital, Wien; Univ.-Doz. Dr. Peter Schratzberger, Universitätsklinik für Innere Medizin IV, MedUni Innsbruck; Prim. Univ.-Prof. Dr. Franz Weidinger, 2. Medizinische Abteilung, Krankenhaus Rudolfstiftung, Wien

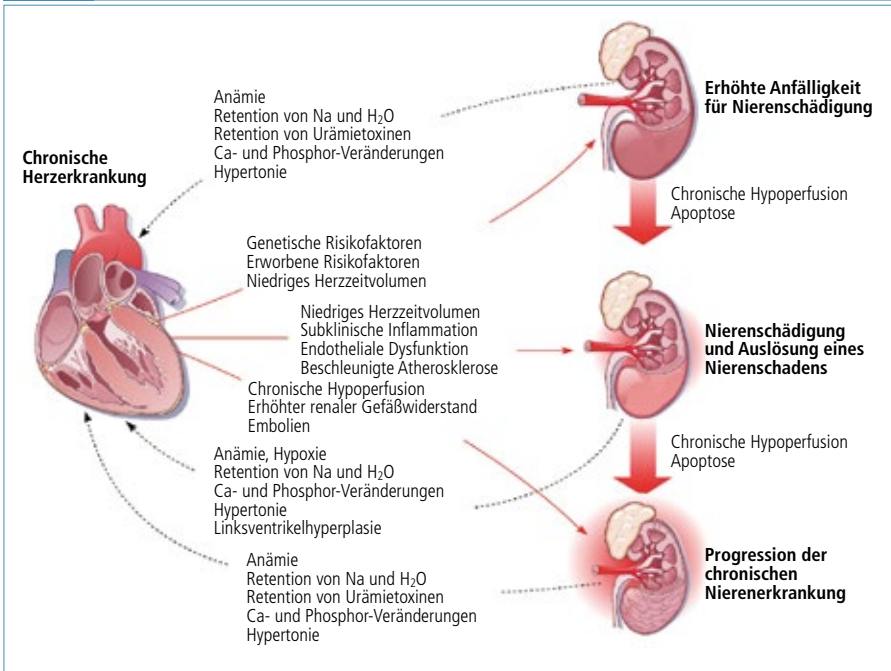
Die Sterblichkeit aufgrund von Herzinsuffizienz ist bei gleichzeitiger Niereninsuffizienz stark erhöht

Chronische Herzinsuffizienz und chronische Niereninsuffizienz (chronic kidney disease; CKD) sind häufig vergesellschaftet, da pathologische Veränderungen von Herz und Nieren das jeweils andere Organ beeinflussen können. Bei 26–63 % der Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz liegt eine Niereninsuffizienz vor. Niereninsuffizienz erhöht das kardiovaskuläre Mortalitätsrisiko um das 15- bis 30-Fache. (1-3)

Der Circulus vitiosus von Herz- und Nierenerkrankung wird unter dem Begriff des kardiorenenalen Syndroms

(CRS) subsummiert. Anhand der primären und sekundären Pathologie und des zeitlichen Verlaufs von renaler und kardialer Dysfunktion werden fünf CRS-Typen unterschieden. Bei CRS Typ I führt eine akute Verschlechterung der kardialen Funktion durch kardiogenen Schock oder dekompensierte Herzinsuffizienz zu einem akuten Nierenversagen. Ausgangspunkt des CRS Typ II ist eine chronische Herzinsuffizienz, die zu einer zunehmenden und potenziell chronischen Nierenerkrankung führt (**Abb. 1**). (1,4) Eine neuere Klassifizierung des CRS berücksichtigt die vermutete Hauptätiologie des CRS (hämodynamisch, urämisch, vaskulär, neurohumoral, Anämie und/oder Eisenstoffwechsel, Mineralstoffwechsel, Mangelernährung/Entzündung/Kachexie). (5)

Abb. 1 Kardiorenales Syndrom Typ II, ausgehend von einer chronischen Herzerkrankung



Herzfunktion, Nierenfunktion und Outcomes hängen eng zusammen

Rund die Hälfte der Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz verstirbt innerhalb von fünf Jahren nach Diagnosestellung. (6,7) Eine eingeschränkte Nierenfunktion ist ein relevanter Risikofaktor. Mit sinkender Nierenfunktion steigen sowohl das Herzinsuffizienz-assoziierte Hospitalisierungsrisiko als auch die kardiovaskuläre Mortalität von Patienten mit Herzinsuffizienz. (Abb. 2) (8) Umgekehrt ist die diastolische

Funktion ein starker Prädiktor für die Mortalität von Patienten mit CKD. (9)

Medikamentöse Strategien bei der Behandlung von Herzinsuffizienz-Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

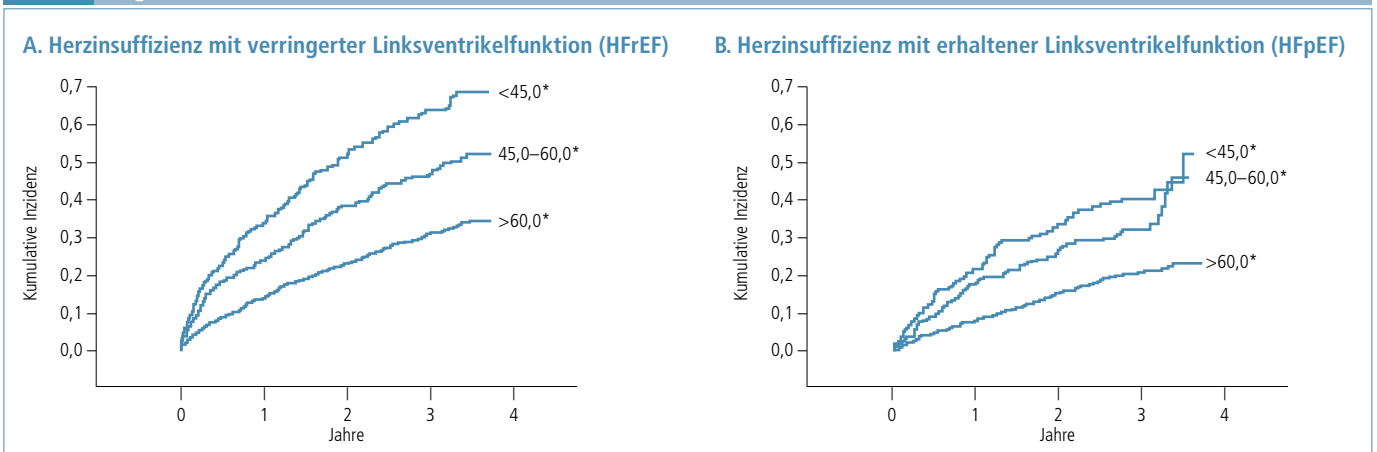
Zur Therapie der Herzinsuffizienz bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion gibt es keine evidenzbasierte Therapie, da Patienten

mit CKD aus bisherigen Herzinsuffizienzstudien ausgeschlossen waren. (10) In den meisten Studien, die auch Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion umfassten, profitierten Patienten mit eGFR <60 ml/min/1,73 m² oder sogar <45 ml/min/1,73 m² zumindest im selben Ausmaß wie Patienten mit erhaltener Nierenfunktion. (11)

Diuretika wirken symptomatisch, verbessern aber die Prognose der Herzinsuffizienz nicht. Laut einer Studie aus dem Jahr 2006 war eine chronische Therapie mit Diuretika bei Patienten mit Herzinsuffizienz sogar mit einem erhöhten Hospitalisierungsrisiko und einer erhöhten Gesamt mortalität assoziiert, dies sowohl bei diastolischer Herzinsuffizienz (heart failure with preserved ejection fraction; HFpEF) als auch bei systolischer Herzinsuffizienz (heart failure with reduced ejection fraction; HFrEF) (Abb. 3). (12) Der Effekt von Diuretika auf die Nierenfunktion ist variabel. Bei Patienten mit akuter dekompensierter Herzinsuffizienz war der Effekt von Diuretika auf die Kreatinin-Clearance sowohl unabhängig von der Applikationsform (Bolus oder kontinuierlich) als auch von der Dosis (Niedrigdosis oder Hochdosis). (13)

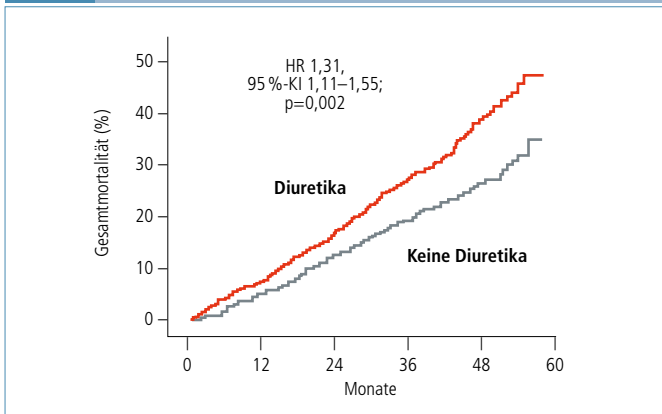
ACE-Hemmer, Beta-Blocker und Mineralokortikoidrezeptor-Antagonisten (MRA) verringern die Mortalität von Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz. (6,7,14–17) Unter ACE-Hemmer-Therapie sinkt die eGFR initial und verläuft dann parallel zur eGFR unter Placebo. Betablocker haben einen ähnlichen, wenn auch geringeren Effekt auf die eGFR. (18)

Abb. 2 Bei Patienten mit HFrEF und mit HFpEF steigt das Risiko für kardiovaskulären Tod und für Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz mit abnehmender Nierenfunktion



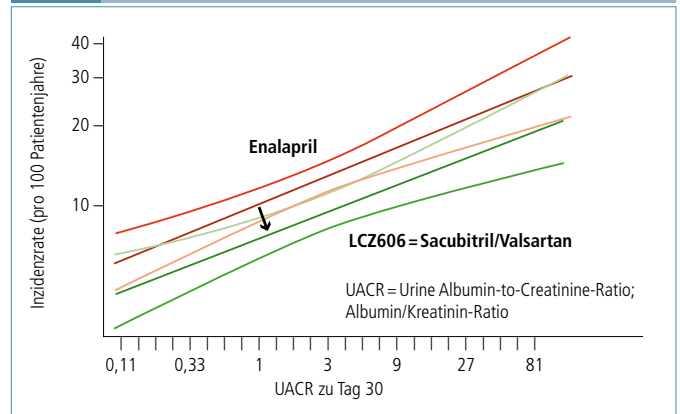
HFrEF=Heart Failure with reduced Ejection Fraction (systolische Herzinsuffizienz), HFpEF=Heart Failure with preserved Ejection Fraction (diastolische Herzinsuffizienz); eGFR=geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
 Modifiziert nach: Hillege HL et al., Circulation 2006; 113(5):671–8

Abb. 3 Eine Dauertherapie mit Diuretika ist sowohl bei Patienten mit chronischer systolischer als auch mit diastolischer Herzinsuffizienz mit einer erhöhten Gesamtmortalität assoziiert



Modifiziert nach: Ahmed A et al., Eur Heart J 2006; 27(12):1431–9

Abb. 4 Sacubitril/Valsartan verringert das Risiko für CV-Mortalität/Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz trotz eines geringen Anstiegs der Albumin/Kreatinin-Ratio



Modifiziert nach: Gori M et al., Eur Heart J 2015; 36:545 (ESC 2015, Abstract 3302)

Der MRA Spironolacton brachte Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz zusätzlich zur Standardtherapie einen deutlichen Überlebensvorteil (RALES-Studie). (17) Ein unkritischer Einsatz von Spironolacton unter Praxisbedingungen verdreifachte allerdings das Risiko für Hyperkaliämie-bedingte Hospitalisierungen und für Hyperkaliämie-bedingte Todesfälle (p jeweils <0,001). (19)

Sacubitril/Valsartan (Entresto®) bei Herzinsuffizienz-Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Mit dem Angiotensin-Rezeptor-Nepriylsin-Inhibitor Sacubitril/Valsartan steht ein Wirkstoff zur Therapie der Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF) zur Verfügung, der gleichzeitig Nepriylsin hemmt und den Angiotensin-II-Typ-1(AT1)-Rezeptor blockiert. Es wird davon ausgegangen, dass Sacubitril/Valsartan Vasodilatation, Natriurese und Diurese fördert, die GFR und den renalen Blutfluss erhöht, die Freisetzung von Renin und Aldosteron hemmt und die sympathische Aktivität verringert. Auch potenzielle antihypertrophe und antifibrotische Effekte von Sacubitril/Valsartan werden vermutet. (20)

Der kardiovaskuläre Benefit von Sacubitril/Valsartan ist auch bei Nierendysfunktion gegeben: Sacubitril/Valsartan wurde in der größten Studie mit Patienten mit HFrEF mit dem ACE-Hemmer Enalapril verglichen (PARADIGM-HF-Studie [21]). Die Studie wurde we-

gen des großen Vorteils von Sacubitril/Valsartan vorzeitig abgebrochen. Im Vergleich zu Enalapril senkte Sacubitril/Valsartan die Gesamtmortalität um 16 % sowie den kombinierten primären Endpunkt aus kardiovaskulärer Mortalität und Herzinsuffizienz-assoziiierter Hospitalisierung um 20 % (p jeweils <0,001) und verringerte die Symptome und die körperlichen Einschränkungen aufgrund der Herzinsuffizienz (p=0,001), erfasst mittels Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ). (21) Werden 21 Patienten mit Sacubitril/Valsartan anstelle von Enalapril über den Studienzeitraum von median 27 Monaten behandelt, dann kann ein kardiovaskulärer Todesfall oder eine Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz verhindert werden.

Der kombinierte Endpunkt wurde durch Sacubitril/Valsartan bei Patienten mit und ohne vorbestehende CKD gleichermaßen verringert. Der positive Therapieeffekt von Sacubitril/Valsartan im Vergleich zu Enalapril war unabhängig von der Nierenfunktion zu Studienbeginn (eGFR <60 ml/min/1,73 m² bzw. eGFR ≥60 ml/min/1,73 m²; p für Interaktion 0,91). (21,22)

Die Vorteile von Sacubitril/Valsartan bestätigen sich auch bei den renalen Outcomes: Subanalysen der PARADIGM-HF-Studie liefern Informationen zu renalen Effekten von Sacubitril/Valsartan bei Patienten mit HFrEF. Anzumerken ist, dass die Studie nicht für die Evaluierung spezifischer Effekte von Sacubitril/Valsartan auf die Nierenfunktion gewertet war. Eine Subanalyse zeigt, dass der Nierenfunktionsverlust unter Sacubitril/Valsartan langsamer

verlief als unter Enalapril. Die Ausgangs-GFR lag bei 67,7 ml/min/1,73 m², 36 % der Patienten wiesen eine CKD auf. Insgesamt verringerte sich die eGFR über den Studienzeitraum von 48 Monaten um 7,7 ml/min/1,73 m². In der Enalapril-Gruppe sank die GFR signifikant stärker als im Sacubitril/Valsartan-Arm (-0,14 vs. -0,11 ml/min/1,73 m² pro Monat, p=0,01). Bei Patienten unter Sacubitril/Valsartan war die Inzidenz einer renalen Dysfunktion numerisch geringer als unter Enalapril, trotz eines ausgeprägteren Blutdruckabfalls. Sacubitril/Valsartan verringerte das Risiko für kardiovaskulären Tod/Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz bei Patienten mit und ohne initiale CKD in ähnlichem Maß (HR 0,790 vs. 0,799; p für Interaktion 0,90). Ein ähnliches Ergebnis zeigte sich für die Gesamtmortalität. (22)

Eine weitere Post-hoc-Analyse von 1.465 Patienten ergab, dass es unter Sacubitril/Valsartan zu einem Anstieg der Albumin-Kreatinin-Ratio im Harn (Urine Albumin-to-Creatinine-Ratio; UACR) kam, der aber keinen Einfluss auf die Wirksamkeit hatte (**Abb. 4**). Auch Patienten mit einem UACR-Anstieg profitierten von Sacubitril/Valsartan durch eine Reduktion des primären Endpunktes um 21 % (95 %-KI: 4–35 %). (23)

Das Sicherheitsprofil von Sacubitril/Valsartan

In der PARADIGM-HF-Studie waren unter Sacubitril/Valsartan Hypotonie und nicht

schwerwiegende Angioödeme häufiger als unter Enalapril, während weniger Patienten von Niereninsuffizienz und Husten betroffen waren. In der Sacubitril/Valsartan-Gruppe brachen weniger Patienten die Studie aufgrund eines unerwünschten Ereignisses ab als in der Enalapril-Gruppe (10,7 vs. 12,3 %, $p=0,03$). (21)

Vorteile ergeben sich bei der renalen Sicherheit (21): In die PARADIGM-HF-Studie wiesen 3.061 der insgesamt 8.442 Patienten (36,4 %) eine eGFR <60 ml/min/1,73 m² auf. Ausgeschlossen waren Patienten mit eGFR <30 ml/min/1,73 m² oder bilateraler Nierenarterienstenose.

In der Sacubitril/Valsartan-Gruppe erreichten im Studienverlauf weniger Patienten einen Serum-Kreatinin-Spiegel $>2,5$ mg/dl als in der Enalapril-Gruppe (3,3 vs. 4,5 % $p=0,007$). Nierenfunktionsstörungen wurden bei numerisch weniger Patienten der Sacubitril/Valsartan-Gruppe dokumentiert als in der Enalapril-Gruppe (10,1 vs. 11,5 %). Auch schwere unerwünschte renale Ereignisse, definiert als akutes Nierenversagen, Nierenversagen oder

Abb. 5 Dosierung von Entresto® (Sacubitril/Valsartan) bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

- **Anfangsdosis:** 1 Tablette mit Sacubitril/Valsartan 49 mg/51 mg 2x täglich, Dosisanpassung bei Nierenfunktionsstörung siehe unten.
- **Titration:** Bei Verträglichkeit Dosiserhöhung nach 2–4 Wochen bis Zieldosis 97 mg/103 mg 2x täglich.
- **Dosierung in Abhängigkeit der Nierenfunktion:**
 - **Leichte Nierenfunktionsstörung (eGFR 60–90 ml/min/1,73 m²):**
keine Dosisanpassung erforderlich
 - **Mittelschwere Nierenfunktionsstörung (eGFR 30–60 ml/min/1,73 m²):**
Anfangsdosis von 24 mg/26 mg 2x täglich empfohlen
 - **Schwere Nierenfunktionsstörung (eGFR <30 ml/min/1,73 m²):**
mit Vorsicht anwenden (sehr begrenzte klinische Erfahrung),
Anfangsdosis 24 mg/26 mg 2x täglich empfohlen
 - **Chronisches Nierenversagen:** nicht empfohlen, da keine Erfahrungen

Nach: Entresto®-Fachinformation, Stand 09/2017

Niereninsuffizienz waren unter Sacubitril/Valsartan seltener als unter Enalapril. Das galt ebenso für therapieassoziierte Studienabbrüche aufgrund von Nierenversagen (0,7 vs. 1,4 %, $p=0,002$).

Geringerer Anstieg der Serum-Kalium-Spiegel unter Sacubitril/Valsartan: Ein Anstieg des Serum-Kalium-Spiegels auf $>6,0$ mmol/l war unter Sacubitril/Valsartan seltener als unter Enalapril (4,3 vs. 5,6 %; $p=0,007$). (21)

Empfehlungen der Experten für die Praxis

Anwendung von Sacubitril/Valsartan bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

- Eine Ersteinstellung auf Sacubitril/Valsartan ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion bis eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m² möglich.
- Patienten mit eGFR <30 ml/min/1,73 m² sollten nephrologisch abgeklärt werden. Über die Indikationsstellung zur Therapie sollte interdisziplinär entschieden werden.
- Angaben zur **Dosierung** gemäß Fachinformation finden sich in der **Abbildung 5**.
- **Titration:** Sofern der Patient dies verträgt, sollte die Dosis nach zwei bis vier Wochen verdoppelt werden, bis die Zieldosis von einer Tablette mit 97 mg/103 mg zweimal täglich erreicht ist.
- **Kontrollen der Nierenfunktion:** In der Titrationsphase sollten Nierenfunktion und Elektrolyte engmaschig kontrolliert werden. Unter Therapie mit Sacubitril/Valsartan sind dreimonatliche Kontrollen der Nierenfunktion erforderlich.
- **eGFR-Abfall:** Bei Einstellung auf Sacubitril/Valsartan ist eGFR-Abfall bis ca. 20 bis 25 % tolerierbar. In der Regel stabilisiert sich die Nierenfunktion unter Therapie. Unter Sacubitril/Valsartan kann es zu einer Verringerung der Nierenfunktion kommen. Das Risiko kann durch Dehydrierung oder gleichzeitige Anwendung nicht steroidaler Antirheumatika (NSAR) weiter erhöht werden. Ein eGFR-Abfall im weiteren Behandlungsverlauf ist häufig durch ein Fortschreiten der Niereninsuffizienz bedingt. Bei klinisch relevanter Abnahme der Nierenfunktion sollte eine schrittweise Dosisreduktion von Sacubitril/Valsartan erwogen werden. Bei einem raschen eGFR-Abfall und bei einem eGFR-Abfall <30 ml/min/1,73 m² ist eine nephrologische Abklärung indiziert.
- **Serum-Kalium-Spiegel:** Bis zu einem Serum-Kalium-Spiegel von 5,5 mmol/l kann die Therapie mit Sacubitril/Valsartan und mit dem MRA fortgesetzt werden. Bei Serum-Kalium 5,5–6,0 mmol/l sollte eine rasche kardiologische Abklärung erfolgen. Bei Serum-Kalium $>6,0$ mmol/l ist der MRA abzusetzen und Kontakt mit einem Herzinsuffizienz-Zentrum aufzunehmen.
- **Akute Erkrankung:** Sacubitril/Valsartan sollte während akuter Erkrankungen pausiert werden, um eine akute Nierenschädigung durch Exsikkose zu vermeiden („sick day medication“).
- **Nierenarterienstenose:** Bei Patienten mit Nierenarterienstenose ist Vorsicht mit einer Therapie mit Sacubitril/Valsartan geboten und eine Überwachung der Nierenfunktion wird empfohlen. Sacubitril/Valsartan kann bei Patienten mit beidseitiger oder einseitiger Nierenarterienstenose die Blutharnstoff- und Serum-Kreatinin-Werte erhöhen.

**OA Dr. Christian Ebner**

Department für Kardiomyopathie und Herzinsuffizienz, Ordensklinikum Linz

„Aus meiner Erfahrung ist Sacubitril/Valsartan bis zu einer eGFR von >30 ml/min/1,73 m² problemlos einsetzbar. Ich habe auch einige Patienten mit einer eGFR zwischen 15 und 30 ml/min/1,73 m² eingestellt, wobei natürlich dann eine engmaschige Kontrolle vorgesehen ist.“

**Prim. Univ.-Prof. Dr. Sabine Horn**

Innere Medizin, Landeskrankenhaus Villach

„Diuretika sollen nur zur Symptomkontrolle eingesetzt werden. Bei Patienten mit Herzinsuffizienz ist eine chronische Diuretikagabe mit einem erhöhten Hospitalisierungsrisiko und einer erhöhten Gesamtmortalität assoziiert.“

**Prim. Univ.-Prof. Dr. Kurt Huber**

3. Medizinische Abteilung mit Kardiologie und internistischer Notaufnahme, Wilhelminenspital, Wien

„Niereninsuffizienz erhöht das kardiovaskuläre Mortalitätsrisiko um das 15- bis 30-Fache. Renale Effekte von Medikamenten sind daher bei kardial geschädigten Patienten besonders bedeutsam. Subgruppenanalysen lassen darauf schließen, dass Sacubitril/Valsartan bei Patienten mit Herzinsuffizienz die Progression des Nierenfunktionsverlusts gegenüber Enalapril verlangsamt und das Risiko für eine renale Dysfunktion verringert.“

**Univ.-Doz. Dr. Martin Hülsmann**

Klinische Abteilung für Kardiologie, MedUni Wien

„Eine Herzinsuffizienz-Therapie kann bis zu einem Serum-Kalium-Spiegel von $\leq 5,5$ mmol/l bedenkenlos fortgesetzt werden. Bei einem Serum-Kalium-Spiegel von $>5,5$ – $6,0$ mmol/l ist an eine Reduktion vor allem des MRA zu denken. Bei Serum-Kalium $>6,0$ mmol/l ist der MRA abzusetzen. Immer sollten die Ursachen eines Serum-Kaliumanstieges abgeklärt werden, um eine möglichst rasche Therapiewiederaufnahme zu ermöglichen. Eine Verschlechterung der Nierenfunktion stellt nicht automatisch einen Grund für eine Therapiereduktion dar.“

**Univ.-Prof. Dr. Andrea Podczek-Schweighofer**

5. Medizinische Abteilung mit Kardiologie, SMZ Süd – Kaiser-Franz-Josef-Spital, Wien

„Patienten mit Herzinsuffizienz und eingeschränkter Nierenfunktion stellen für den behandelnden Arzt eine besondere Herausforderung dar, da auch die wissenschaftliche Evidenz aus größeren Patientenkollektiven wenig gesichert ist. Aus der PARADIGM-HF-Studie ergeben sich aus der Subgruppenanalyse von Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion Hinweise auf einen Profit durch Entresto® im Hinblick auf eine verzögerte Nierenfunktionseinschränkung im Vergleich zu Enalapril.“

**Univ.-Prof. Dr. Alexander Rosenkranz**

Klinische Abteilung für Nephrologie, MedUni Graz

„Bei Beginn einer Therapie mit Sacubitril/Valsartan ist die Nierenfunktion engmaschig zu kontrollieren. Ein GFR-Abfall bis ca. 20 bis 25 % ist tolerierbar (vergleichbar zu ACE-Hemmer oder Angiotensinrezeptorblockern), bei einem Abfall darüber hinaus ist die Medikation zu stoppen und eine entsprechende nephrologische Abklärung einzuleiten.“

**Prim. Prof. Dr. Marcus Säemann**

6. Medizinische Abteilung mit Nephrologie und Dialyse, Wilhelminenspital, Wien

„In den ersten Tagen bis Wochen nach Therapiebeginn mit Sacubitril/Valsartan ist engmaschig eine Kontrolle der Nierenfunktionsparameter durchzuführen um mögliche Effekte der Therapie auf die eGFR zu erkennen und allenfalls eine Dosisadaptation durchzuführen. Ein eGFR-Abfall im weiteren Behandlungsverlauf ist jedoch meist keine Folge der Therapie mit Sacubitril/Valsartan, sondern durch ein Fortschreiten der Niereninsuffizienz im kardioresalen Kontinuum bedingt.“



Univ.-Doz. Dr. Peter Schratzberger
Universitätsklinik für Innere Medizin IV, MedUni Innsbruck

„Wir gewinnen zunehmend Erfahrung im Einsatz von Sacubitril/Valsartan bei Patienten mit hochgradig reduzierter EF und auch höher- bis hochgradig eingeschränkter Nierenfunktion (eGFR <30 ml/min/1,73 m²). Der Einsatz in diesem Kollektiv sollte nur unter stationären Bedingungen erfolgen, da diese Konstellation besonders engmaschige Kontrollen von Nierenfunktion und Elektrolyten notwendig macht.“



Prim. Univ.-Prof. Dr. Franz Weidinger
2. Medizinische Abteilung, Krankenhaus Rudolfstiftung, Wien

„Der Erfahrungsgewinn mit Sacubitril/Valsartan bei Patienten mit Herzinsuffizienz und eingeschränkter Nierenfunktion ist wichtig, da diese Population besonders problematisch ist und die Sicherheit der Therapie im Vordergrund stehen muss. Die Zusammenarbeit zwischen Kardiologen und Nephrologen ist hier sehr hilfreich, um den Nutzen der Therapie voll auszuschöpfen und Komplikationen zu vermeiden.“

Das Wichtige in Kürze

- Von Sacubitril/Valsartan im Vergleich zu Enalapril profitierten Patienten mit Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF) mit und ohne vorbestehender chronischer Niereninsuffizienz (eGFR <60 ml/min/1,73 m² vs. eGFR ≥60 ml/min/1,73 m²) gleichermaßen (PARADIGM-HF). Der Effekt von Sacubitril/Valsartan bei Patienten mit initialer eGFR <30 ml/min/1,73 m² wurde nicht evaluiert. (21)
- Die Therapie mit Sacubitril/Valsartan war mit einer besseren Nierenfunktion assoziiert als eine Behandlung mit Enalapril oder Valsartan. Bei Patienten mit HFrEF verlief der eGFR-Abfall unter Sacubitril/Valsartan langsamer als unter Enalapril (PARADIGM-HF). (21–23)
- Unerwünschte renale Ereignisse waren unter Sacubitril/Valsartan bei Patienten mit HFrEF seltener als unter Enalapril (PARADIGM-HF). (21)

REFERENZEN: (1) Gnanaraj J et al., F1000Research 2016, 5(F1000 Faculty Rev):2123 Last updated: 31 Aug 2016 (2) de Jager DJ et al., JAMA 2009; 302, 1782–9 (3) Ross L et al., Int J Clin Pract 2013; 67, 4–5 (4) Ronco C et al., J Am Coll Cardiol 2008; 52, 1527–39 (5) Hatamizadeh P et al., Nat Rev Nephrol 2013; 9, 99–111 (6) Yancy CW et al., Circulation 2013; 128, e240–327 (7) Levy D et al., N Engl J Med 2002; 347, 1397–402 (8) Hillege HL et al., Circulation 2006; 113(5):671–8 (9) Farshid A et al., BMC Nephrol 2013; 14, 280 (10) Ronco C et al., Eur Heart J 2010; 31, 703–11 (11) Damman K et al., J Am Coll Cardiol 2014; 63, 853–71 (12) Ahmed A et al., Eur Heart J 2006; 27, 1431–39 (13) Felker GM et al., N Engl J Med 2011; 364, 797–805 (14) McMurray JJ et al., Eur Heart J 2012; 33, 1787–847 (15) SOLVD I et al., N Engl J Med 1991; 325, 293–302 (16) Investigators CIBIS-II., Lancet 1999; 353, 9–13 (17) Pitt B et al., N Engl J Med 1999; 341, 709–17 (18) Damman K et al., Eur Heart J 2015; 36, 1437–44 (19) Juurlink DN et al., N Engl J Med 2004; 351, 543–51 (20) Entresto®-Fachinformation, Stand: 04/2018 (21) McMurray JJ et al., N Engl J Med 2014; 371, 993–1004 (22) Damman K et al., Eur Heart J 2015; 36, 545; ESC 2015, Abstract 3301 (23) Gori M et al., Eur Heart J 36, 545, ESC 2015, Abstract 3302

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(III)-hydroxid-oxid x H₂O (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, Merriem 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. Novartis Pharma GmbH, Jakob-Lind-Straße 5/Top 3.05, 1020 Wien. www.novartis.at

AT1804810543

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. Claudia Uhlir. 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. Die in dieser Publikation verwendeten Personen- und Berufsbezeichnungen treten der besseren Lesbarkeit halber nur in einer Form auf, sind aber natürlich gleichwertig auf beide Geschlechter bezogen. 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.