



## Herzschwäche Neuer Therapiestandard – oder alter Wein in neuen Schläuchen?

Die Welt der Kardiologie spendet Standing Ovarations: Seit mehr als 10 Jahren endlich mal ein Fortschritt in der Behandlung der Herzschwäche... Der Anlass: Kürzlich wurde ein neues Arzneimittel zugelassen. Doch was ist dran an dem Hype?<sup>1,2,3</sup>

Das neue Herzmedikament Entresto® enthält zwei Wirkstoffe: Sacubitril und Valsartan. Deren Wirkung wurde in einer Studie mit etwa 8.400 Patienten mit geschwächter Herzfunktion untersucht.<sup>4</sup> Sie erhielten gut zwei Jahre lang entweder das

neue Medikament oder das altbekannte Blutdruck- und Herzmittel Enalapril, ein ACE-Hemmer.

Das Ergebnis spricht auf den ersten Blick für das neue Kombinationsmedikament. Während der Studiendauer wurden 914 Patienten (21,8%), die mit der Kombination Sacubitril/Valsartan behandelt wurden, aufgrund ihrer Herzerkrankung ins Krankenhaus eingeliefert oder starben. Bei der Gruppe, die mit dem Vergleichsmedikament Enalapril behandelt wurde, waren es mit 1.117 Patienten (26,5%) etwas

mehr: Der Unterschied betrug 4,7% Prozent. Betrachtet man jedoch nur alle während der Studie eingetretenen Todesfälle, betrug der Unterschied lediglich 2,8%.<sup>5</sup>

Für die Therapie bedeutet das: Etwa 80 Menschen mit Herzinsuffizienz müssen die neue Kombination ein Jahr lang einnehmen, damit es unter ihnen einen Todesfall weniger gibt als wenn sie das bewährte Enalapril eingenommen hätten. Doch kann man deshalb bereits von einem neuen Therapie-Standard sprechen? Leider nein!

### ACE-Hemmer

Angiotensin ist ein körpereigener Botenstoff, der den Blutdruck steigert. Zuvor muss aber Angiotensin durch das Enzym ACE (engl. angiotensin-converting enzyme) aktiviert werden. Die als ACE-Hemmer bezeichneten Arzneistoffe senken den Blutdruck, indem sie das Enzym ACE hemmen.

## Kombination aus neu und alt

Zunächst einmal ist das Mittel nicht ganz neu. Es handelt sich nämlich um zwei Bestandteile: Zum einen um das bekannte Molekül Valsartan, das aber als Einzelsubstanz bei der Behandlung von Herzschwäche nicht wirklich überzeugen konnte, zum anderen um das neue Molekül Sacubitril, das den Abbau von blutdrucksenkenden körpereigenen Botenstoffen hemmt und damit deren Wirkung verstärkt. In Tierexperimenten hat Sacubitril darüber hinaus die schädlichen Vernarbungsprozesse im Herzmuskelgewebe nach künstlich erzeugten Infarkten verringert.<sup>6</sup>

Welches der beiden Moleküle bei Herzschwäche welche Effekte hat, ist unklar. In der Studie wurden die Wirkstoffe nicht einzeln untersucht, sondern als feste Kombination. Dadurch bleibt unklar, ob wirklich beide einen Anteil an den positiven Effekten haben.

Für diese „Innovation“ wird ein gepfeffelter Preis verlangt: Die Therapie für einen Patienten kostet rund 2.680 € pro Jahr – dreißig Mal so viel wie Enalapril, das für den gleichen Zeitraum weniger als 90 € kostet.

## Langzeitsicherheit fraglich

Bei Arzneimitteln, die wie bei Herzinsuffizienz nicht kurzzeitig, sondern meist lebenslang eingenommen werden müssen, ist die Langzeitsicherheit besonders wichtig. Bedenken bestehen in diesem Fall zum Beispiel, weil Sacubitril am Stoffwechsel bestimmter Eiweiße im Gehirn beteiligt ist und dadurch die Entstehung von Alzheimer-Demenz begünstigen könnte.<sup>1</sup> US-amerikanische Augen- und

Nervenärzte haben darüber hinaus Bedenken geäußert, Sacubitril könne die altersbedingte Makuladegeneration (AMD) verschlimmern.<sup>7</sup>

Zwar wurde in der Zulassungsstudie keine dieser Nebenwirkungen registriert, doch war deren Laufzeit mit 27 Monaten zu kurz, um solche schwerwiegenden Langzeitfolgen sicher ausschließen zu können.

Auch die Alltagsverträglichkeit ist noch keineswegs gesichert: Aus der Studie wurde jeder zehnte Patient ausgeschlossen, weil er in einer 6-wöchigen Vorlaufphase die Testmedikamente nicht gut vertrug.

## Positive Effekte auch im Alltag?

Angesichts der unklaren Sicherheit und Verträglichkeit ist die wichtigste Frage, inwieweit Ergebnisse der Zulassungsstudie auf ganz normale Patientinnen und Patienten in der täglichen Praxis übertragbar sind. Und hier gibt es einen wesentlichen Kritikpunkt: Die Studienteilnehmer waren nicht sonderlich repräsentativ. Die Patienten durften nur bestimmte Formen der Herzschwäche haben. Mit einem Durchschnittsalter von 63 Jahren waren sie recht jung, sie hatten eine eher geringe Herzschwäche, 80% waren Männer. In welchem Ausmaß die in der Studie ermittelten Erfolge von Sacubitril/Valsartan auf Frauen, auf ältere Patienten sowie auf Menschen mit stärker ausgeprägter Herzschwäche oder mit zusätzlichen Krankheiten übertragbar sind, muss sich erst noch erweisen. Bei Diabetikern jedenfalls konnte das neue Medikament die Sterblichkeit nicht senken.

## Warnsignale

Welche unerwünschten Wirkungen der neue Wirkstoff Sacubitril hat, ist noch unzureichend bekannt. Dies ist umso bedeutsamer, da Sacubitril zu einer Wirkstoffgruppe gehört, die bereits früher für Probleme gesorgt hat. Einer dieser sogenannten Nephrylysin-Inhibitoren ist der Wirkstoff Omapatrilat, der 2003 im Zulassungsverfahren als Herzmedikament scheiterte. Es waren zu viele unerwünschte Effekte aufgefallen – bei wenig überzeugenden Vorteilen.

Interessanterweise gibt es – bisher unerklärte – regionale Unterschiede in der Wirksamkeit: Studienteilnehmer in Amerika und Zentraleuropa haben mehr profitiert als diejenigen in Westeuropa. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf deutsche Patienten ist daher unsicher.

Von einem neuen Standard für die Herzinsuffizienz in der täglichen Praxis kann noch keinesfalls gesprochen werden. Dafür bedarf es umfangreicher weiterer Untersuchungen.

- 1 *arznei-telegramm*® (2016) 47, S. 1
- 2 *AVP* (2016) 43, S. 67
- 3 *DER ARZNEIMITTELBRIEF* (2016) 50, S. 33
- 4 McMurray JJV u.a. (2014) *N Engl J Med*; 371, S. 993
- 5 In der Sacubitril/Valsartan-Gruppe verstarben 711 Patienten (17,0%), in der Enalapril-Gruppe verstarben 835 (19,8%)
- 6 von Lueder TG u.a. (2015) *Circ Heart Fail*; 8, S. 71
- 7 Feldman AM u.a. (2016) *JAMA*; 315, S. 25

## AMD

Die altersbedingte Makuladegeneration ist eine Schädigung des zentralen Bereichs der Netzhaut (Makula), der den schärfsten Bereich des Sehens ausmacht