

ARNI: Eine neues multimodales Wirkprinzip

— Bei der Pathogenese und Progression einer chronischen Herzinsuffizienz sind drei Systeme beteiligt: Das sympathische Nervensystem, das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) und das natriuretische Peptidsystem (NPS). „Während die Hemmung des Sympathikus mit Betablockern und die Inhibition des RAAS-Systems mit ACE-Hemmern oder AT₁-Rezeptor-Blockern schon lange als prognostisch wirksame Therapiestrategien etabliert sind, ist die Beeinflussung des natriuretischen Peptidsystems erst jetzt in den Blickpunkt der Kardiologie gerückt“, sagte Prof. Carsten Tschöpe, Berlin. Das NPS-System biete bei der chronischen Herzinsuffizienz eine gewisse Schutzfunktion, da es die Aldosteron-Freisetzung, den Sympathikotonus und die Sekretion von Vasopressin hemme. „Diese günstigen Wirkungen der natriuretischen

Peptide können therapeutisch genutzt werden, in dem das für den Abbau verantwortliche Enzym Nephrylysin gehemmt wird“, so Tschöpe.

Mit LCZ696 (voraussichtlich Entresto™) steht jetzt ein Medikament zur Verfügung, das aus dem AT₁-Rezeptor-Blocker Valsartan und dem Nephrylysin-Inhibitor Sacubitril besteht. Es ist der erste Vertreter einer neuen Substanzgruppe, auch ARNI (angiotensin receptor-nephrylysin inhibitor) genannt. Seine Wirksamkeit und Sicherheit wurde in der PARADIGM-HF-Studie bei 8.842 herzinsuffizienten Patienten untersucht, und zwar im Vergleich zu Enalapril. Mit LCZ696 wurde die kardiovaskuläre Mortalität um 20 %, die Notwendigkeit für eine stationäre Behandlung wegen Herzinsuffizienz um 21 % und die Gesamtmortalität um 20 % gesenkt. „Der Benefit von

LCZ696 war schon zu einem frühen Zeitpunkt der Studie nachweisbar und blieb dauerhaft erhalten“, so Tschöpe.

„Bei herzinsuffizienten Patienten geht es aber nicht nur um die Verlängerung des Lebens, sondern auch um eine Verbesserung der gesundheitspezifischen Lebensqualität“, so Prof. Christiane Angermann, Würzburg. Diesem Gesichtspunkt wurde in Form des sekundären Endpunkts Rechnung getragen. Dabei wurden Angaben zu Symptom-Stabilität, Belastbarkeit, Lebensqualität und sozialen Einschränkungen erhoben. „Es zeigte sich unter LCZ696 im Vergleich zu Enalapril ein zusätzliches Plus an Lebensqualität“, so Angermann.

Dr. Peter Stiefelhagen

Pressekonferenz „Multimodales Wirkprinzip in der Therapie der chronischen Herzinsuffizienz – pharmakologische Effekte und patientenrelevante Outcomes“, DGK-Herbsttagung, Berlin, 9. Oktober 2015; Veranstalter: Novartis

Zusätzliche LDL-Senkung durch PCSK9-Inhibitor



Neue Therapien ermöglichen eine stärkere Reduktion des LDL-Cholesterin-Spiegels.

— Ab sofort gibt es auch in Europa für Patienten mit hohen kardiovaskulären Risiken die Möglichkeit, ihr LDL-Cholesterin zusätzlich zur lipidsenkenden Basistherapie zu senken. Als erster PCSK9-Inhibitor ist Evolocumab (Repatha™) seit Juli 2015 auch in Europa zugelassen: zur Behandlung von Patienten mit unkontrolliertem LDL-Cholesterin, die eine zusätzliche Lipidsenkung benötigen. Damit bietet der monoklonale Antikörper gerade für Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie oder Statintoleranz eine Möglichkeit, ihre LDL-Cholesterin-Zielwerte doch noch zu erreichen. Sehr oft

nämlich liegen die LDL-Cholesterin-Konzentrationen dieser Patienten allein mit der lipidsenkenden Basistherapie nicht im Zielbereich. Prof. Kausik Ray, London, wies darauf hin, dass es bei solchen Patienten allein mit einem Statin schwierig sei, eine rasche LDL-Cholesterin-Senkung zu erreichen. Seine Wirksamkeit und Sicherheit bei Patienten mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie hat Evolocumab in der randomisierten, placebokontrollierten, doppelblinden RUTHERFORD-2-Studie bewiesen. In einer monatlichen Dosis von 420 mg senkte der Antikörper das LDL-Choles-

terin nach zwölf Wochen um durchschnittlich 61,3 % und in der zweiwöchentlichen Gabe (140 mg) um 59,2 %. Insgesamt nahmen an dieser Phase-III-Studie 331 Patienten mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie teil, die trotz lipidsenkender Standardtherapie mit einem Statin und teilweise auch Ezetimib LDL-Cholesterin-Werte von ≥ 100 mg/dl hatten.

Sogar bei Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie lässt sich mit Evolocumab eine beträchtliche LDL-Cholesterin-Senkung zusätzlich zur lipidsenkenden Basistherapie erreichen, wie die TESLA-Studie an 49 Patienten (ohne Lipoprotein-Apherese) gezeigt hat. Hier sanken die LDL-Cholesterin-Werte der Patienten durch die Antikörper-Injektion (420 mg) um 30,9 % im Vergleich zu Placebo. Mehr Aussagen über die langfristige Wirksamkeit und Sicherheit von Evolocumab sowie über dessen mögliche Effekte auf die Reduktion kardiovaskulärer Erkrankungen und Todesfälle wird man nach dem Ende der derzeit noch laufenden Studien TAUSSIG, OSLER-2, GLAGOV, FOURIER, EBBINGHAUS des PROFICIO-Phase-III-Studienprogramms machen können.

Veronika Schlimpert

Symposium „PCSK9 inhibition: the treatment (r)evolution for dyslipidemia in high-risk patients“, ESC-Kongress 2015, London, 1. September 2015; Veranstalter: Amgen