

Sacubitril/Valsartan verbessert „reverse Remodeling“ am Herzen

Dr. Susanne Heinzl, Reutlingen

Das kardiale Remodeling kann durch medikamentöse Therapien wie die Gabe von Betablockern oder Angiotensin-Rezeptor-Nepriylsin-Inhibitoren (ARNI) gebremst werden. Für Sacubitril/Valsartan konnte in der PROVE-HF-Studie gezeigt werden, dass es NT-proBNP-Werte rasch und anhaltend senkt. Dies korreliert signifikant mit einer Verbesserung der kardialen Funktion, wie bei einem von Novartis Pharma unterstützten Symposium beim virtuellen ESC-Kongress Ende August 2020 berichtet wurde.

Das myokardiale Remodeling ist für die Progression einer Herzinsuffizienz mit verringerter Auswurfraction (HFrEF) von großer Bedeutung. Es umfasst molekulare, zelluläre und interstitielle Vorgänge, die zu klinisch relevanten Veränderungen der Struktur und/oder der Funktion des Herzens führen. Die Funktion kann sich beispielsweise durch eine Veränderung der Kammergrößen, der Wanddicken, des Volumens, der Masse und der Auswurfraction ändern. Das Remodeling wird von verschiedenen Faktoren wie Hypertonie, Diabetes mellitus, hämodynamische Änderungen oder neuroendokrine Aktivierung stimuliert.

Durch die Umbauvorgänge steigt bei Patienten mit HFrEF das Risiko einer Hospitalisierung und eines kardiovaskulären Ereignisses.

Der Remodeling-Prozess kann umgekehrt werden („reverse Remodeling“), was anhand einer Verkleinerung des linken Ventrikels und einer verbesserten Funktion beurteilt werden kann. Weitere Parameter, die auf reverse Remodeling hinweisen, sind erniedrigte Biomarker wie NT-proBNP, hs-cTn und andere.

Unter den in Leitlinien empfohlenen medikamentösen Therapien wirken Betablocker und Angiotensin-Rezeptor-Nepriylsin-Inhibitoren (ARNI) stark auf

Tab. 1. Studiendesign der PROVE-HF-Studie

Erkrankung	Herzinsuffizienz
Studienziel	Auswirkungen der Sacubitril/Valsartan-Therapie auf Biomarker, Myokardumbau und Outcome
Studientyp/Design	Einarmig, interventionell, offen, Phase IV
Patienten	794
Intervention	Sacubitril/Valsartan (Auftitrierung bis 97 mg/103 mg zweimal täglich)
Primäre Endpunkte	Änderung gegenüber Baseline nach einem Jahr von NT-proBNP, LVEF, LAVI, LVEDVi, LVESVi
Sponsor	Novartis Pharmaceuticals
Studienregis-ter-Nr.	NCT 02887183 (ClinicalTrials.gov)

LAVI: linksatrialer Volumenindex; LVEF: linksventrikuläre Auswurfraction; LVEDVi: linksventrikuläres enddiastolisches Volumen; LVESVi: linksventrikuläres endsystolisches Volumen; NT-proBNP: N-terminales pro-brain natriuretisches Peptid

das kardiale Remodeling, Renin-Angiotensin-Hemmer mäßig stark bis stark und Mineralocorticoid-Rezeptorantagonisten mäßig stark. Für SGLT2-Hemmer liegen noch keine Daten vor.

ARNI fördern reverse Remodeling durch Wirkung auf Biomarker

In der EVALUATE-HF-Studie konnte gezeigt werden, dass Sacubitril/Valsartan im Vergleich zu Enalapril bei Patienten mit HFrEF das mittlere linksventrikuläre enddiastolische beziehungsweise enddiastolische Volumen (LVESVi/LVESi) und den linksatrialen Volumenindex (LAVI) verbessert [1].

In der einarmigen, multizentrischen, offenen Studie PROVE-HF (Tab. 1) wurden explorativ die Effekte von Sacubitril/Valsartan auf kardiale Biomarker, myokardiales Remodeling und patientenrelevante Endpunkte über 52 Wochen untersucht [2]. Eingeschlossen waren 794 mit Diure-

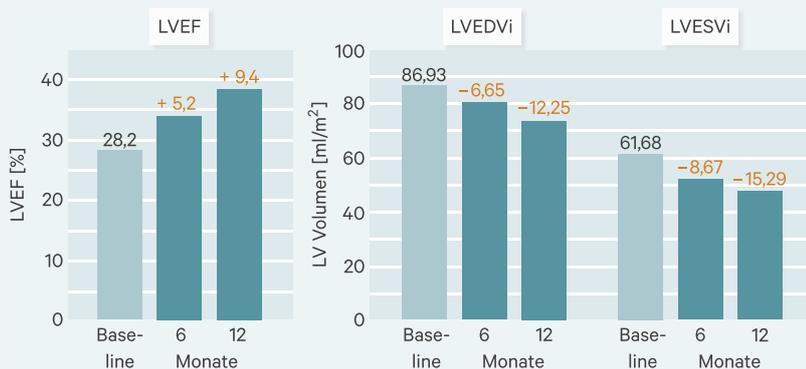


Abb. 1. PROVE-HF-Studie: Zunahme der linksventrikulären Auswurfraction (LVEF) und Abnahme des linksventrikulären enddiastolischen und endsystolischen Volumens (LVEDVi/LVESVi) bei Behandlung mit Sacubitril/Valsartan (mod. nach [2])

Die Beiträge in der Rubrik Pressekonferenzen werden von freien Journalisten im Auftrag der Redaktion verfasst. Die Herausgeber der Zeitschrift übernehmen keine Verantwortung für diesen Heftteil.

tika vortherapierte HFrEF-Patienten der NYHA-Klasse II bis IV und einer linksventrikulären Auswurfraction ≤ 40 % an 78 Studienzentren in den USA. Sacubitril/Valsartan wurde bis Tag 45 auftitriert und die Dosis alle zwei bis vier Wochen erhöht, bis die Zieldosierung von 97 mg/103 mg zweimal täglich erreicht war. Die NT-proBNP-Werte sanken innerhalb von zwei Wochen unter dem ARNI rasch ab von 816 pg/ml zu Studienbeginn auf 528 pg/ml nach zwei Wochen und 455 pg/ml nach zwölf Monaten. Dies korrelierte mit einer Zunahme der Auswurfraction um 9,4 % sowie einer Abnahme von LVESVi und LVEDVi. Die Effekte waren bereits nach sechs Monaten

zu beobachten, nach zwölf Monaten noch ausgeprägter und über alle Patientengruppen konsistent (Abb. 1). Die Ergebnisse der mechanistischen PROVE-HF-Studie könnten somit eine Erklärung für die in PARADIGM-HF und PIONEER-HF beobachtete Wirksamkeit von Sacubitril/Valsartan bei Patienten mit HFrEF liefern.

Quelle

Januzzi J. Reversing cardiac remodeling with heart failure treatment. Satellitensymposium „Making essential treatment choices in heart failure“, veranstaltet von Novartis Pharma AG im Rahmen des digitalen ESC-Kongresses, 29. August 2020.

Literatur

1. Desai. AS, et al. Effect of sacubitril-valsartan vs enalapril on aortic stiffness in patients with heart failure and reduced ejection fraction. a randomized clinical trial. JAMA 2019;322:1077–84.
2. Januzzi J, et al. Association of change in N-Terminal Pro-B-type natriuretic peptide following initiation of sacubitril-valsartan treatment with cardiac structure and function in patients with heart failure with reduced ejection fraction. JAMA 2019;322:1085–95.

Hepatozelluläres Karzinom

Neue Erstlinientherapie in Aussicht

Dr. Stefan Fischer, Stuttgart

Die Kombination aus Atezolizumab und Bevacizumab wurde in einer Phase-III-Studie bei Patienten mit fortgeschrittenem hepatozellulärem Karzinom untersucht. Die zugehörigen Ergebnisse stellte Prof. Wörns auf einem digitalen Symposium im Rahmen des DGVS-Kongresses vor, das im September 2020 von der Firma Roche veranstaltet wurde.

Für das fortgeschrittene Stadium des hepatozellulären Karzinoms (HCC) sind zwei Substanzen in der Erstlinientherapie zugelassen: Sorafenib und Lenvatinib. Beide Substanzen zeigten in dieser Situation eine ähnliche Verlängerung

des Gesamtüberlebens (OS). Sekundäre Endpunkte wie das progressionsfreie Überleben (PFS) waren unter Lenvatinib im Vergleich zur Sorafenib-Therapie verbessert. In der Praxis kann der Arzt die Therapieentscheidung eventuell am jewei-

ligen Nebenwirkungsprofil festmachen: Sorafenib verursacht mehr Hauttoxizität, wohingegen es unter Lenvatinib öfter zu Hypertonie, gastrointestinalen Nebenwirkungen und Proteinurie kommt. In weiteren Therapielinien kommen Regorafenib, Cabozantinib und Ramucirumab zum Einsatz. Off-Label setzten Ärzte in letzter Zeit auch Checkpoint-Inhibitoren ein, nachdem die amerikanische Zulassungsbehörde (FDA) mehrere Substanzen auf Basis von Phase-I- und -II-Studien zugelassen hatte. Die European Medicines Agency (EMA) wartete allerdings noch die Ergebnisse der Phase-III-Studien ab. Tatsächlich verfehlten diese Studien ihren primären Endpunkt. Als neuer Ansatz beim HCC wird daher die Kombination eines Checkpoint-Inhibitors mit einem VEGF-Inhibitor verfolgt.

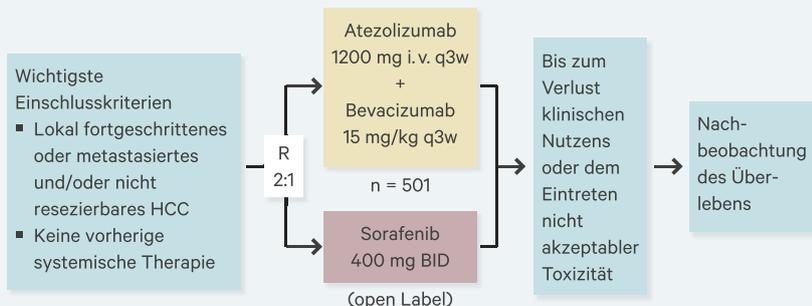


Abb. 1. Studiendesign IMbrave150. BID: 2-mal/Tag; HCC: hepatozelluläres Karzinom; q3w: alle drei Wochen;

Studiendesign

Die Autoren der Studie IMbrave150 (Abb. 1) verglichen die orale Sorafenib-Standardtherapie mit einer Kombination aus dem Anti-PD-L1-Antikörper Atezolizumab und dem VEGF-Inhibitor Bevacizumab. Die Patienten litten unter einem hepatozellulären Karzinom, das bisher noch nicht systemisch behandelt worden war. Koprimary Endpunkte waren das Ge-

Pressekonferenz

samtüberleben und das progressionsfreie Überleben.

Studienergebnisse

Die Überlebenswahrscheinlichkeit nach 12 Monaten war unter Kombinationstherapie höher (67,2%; 95%-KI [Konfidenzintervall] 61,3–73,1) als unter Standardtherapie (54,6%; 95%-KI 45,2–64,0) [1]. Das mediane progressionsfreie Überleben war ebenfalls verlängert (6,8 vs. 4,3 Monate; HR 0,59; 95%-KI 0,47–0,76). Ende Mai 2020 hat die FDA daher Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab als Erstlinientherapie des metastasierten, nichtresektablen HCC zugelassen.

Sicherheit

Unter Sorafenib verschlechterte sich die Lebensqualität der Patienten im Median nach 3,6 Monaten gegenüber 11,2 Monaten unter der Kombinationstherapie mit Atezolizumab plus Bevacizumab (HR 0,63; 95%-KI 0,46–0,85). Unerwünschte Ereignisse, die unter der Kombina-

tionstherapie häufiger auftraten, waren Bluthochdruck und Proteinurie. Das entspricht dem bekannten Nebenwirkungsprofil von Atezolizumab.

Fazit des Vortragenden

Atezolizumab plus Bevacizumab wird voraussichtlich nach Zulassung durch die EMA neuer Therapiestandard in der Erstlinientherapie beim fortgeschrittenen Stadium des hepatozellulären Karzinoms.

Quelle

Vortrag „Therapie des HCC – Einblicke und Ausblicke“ von Prof. Dr. Marcus-Alexander Wörns, Mainz; Symposium „Best of DGVS – Digitales Symposium CED und HCC: Neue Therapiestandards in der klinischen Praxis?“, 16. September 2020, veranstaltet von Roche im Rahmen des DGVS-Kongresses.

Literatur

1. Finn RS, et al. Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2020;382:1894–905.

Zulassungsstatus

Am 17.09.20 hat das Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) eine Zulassungserweiterung von Tecentriq® (Atezolizumab) empfohlen:

Tecentriq®, in Kombination mit Bevacizumab, ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem hepatozellulärem Karzinom (HCC), die noch keine vorangegangene systemische Therapie erhalten haben.



AMT Webcast

www.arzneimitteltherapie.de/webcast.html

Auf unserem Kanal präsentieren und kommentieren unsere Experten aus Medizin & Pharmazie neue Studienergebnisse und berichten von Kongressen.



Arzneimitteltherapie Webcast

