

Entresto – Dosistitration und Zieldosierungen

Diese Informationen dienen zur Beantwortung Ihrer spontanen medizinischen Anfrage. Bitte beachten Sie, dass die hier zur Verfügung gestellten Informationen einzig im Zusammenhang mit Ihrer spontan gestellten Anfrage zu verstehen sind.

Einordnung gemäß Fachinformation/ Zulassung

- Entresto (Sacubitril/Valsartan) wird bei Erwachsenen angewendet zur Behandlung einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion, sowie bei Jugendlichen und Kindern (ab einem Jahr) mit linksventrikulärer Dysfunktion. [1]
- Die empfohlene Anfangsdosierung für Erwachsene ist gemäß Fachinformation 49 mg/ 51 mg Sacubitril/Valsartan (Sac/Val) 2-mal täglich, die Zieldosierung beträgt 97 mg/ 103 mg Sac/Val 2-mal täglich. Unter bestimmten Umständen (siehe unten), kann eine Anfangsdosis von 24 mg/ 26 mg 2-mal täglich in Betracht gezogen werden. [1]
- Sofern der Patient die Anfangsdosis verträgt, sollte ausgehend von der individuellen Anfangsdosierung die Dosis nach 2 bis 4 Wochen verdoppelt werden, bis die Zieldosis erreicht ist. [1]
- Bei Verträglichkeitsproblemen (systolischer Blutdruck ≤ 95 mmHg, symptomatische Hypotonie, Hyperkaliämie, Nierenfunktionsstörung) ist hingegen keine Aufdosierung angezeigt. Wenn ein Patient bereits auftitriert wurde und Verträglichkeitsprobleme vorliegen, kann zulassungsbasiert u.a. eine vorübergehende Dosisreduktion erfolgen. Der Begriff „vorübergehend“ ist der Fachinformation nicht näher definiert. [1]
- Eine Anfangsdosierung von 24 mg/ 26 mg 2-mal täglich ist entweder in Betracht zu ziehen oder wird empfohlen bei Patienten mit: mittelschwerer bis schwerer Niereninsuffizienz, einem systolischen Blutdruck ≥ 100 mmHg und < 110 mmHg oder mittelschwerer Leberfunktionsstörung oder AST/ALT > 2 -fach der Obergrenze des Normalwertes. Eine Auftitration (hier alle 3 bis 4 Wochen) sollte immer dann (aber auch nur dann) erfolgen, wenn der Patient die Anfangsdosis verträgt. [1]
- Auch die Stärken 24 mg/ 26 mg und 49 mg/ 51mg sind als Quartalspackungen zugelassen und marktverfügbar. Diese sind angezeigt für Patienten, die aus Verträglichkeitsgründen für einen längeren Zeitraum auf einer geringeren Dosis als der angestrebten Zieldosierung bleiben.

Datenlage aus den klinischen Studien

Die Evidenz für die Zieldosierung bei Erwachsenen stammt aus der Zulassungsstudie PARADIGM-HF, in der die Patienten nach Möglichkeit für den Verlauf der gesamten Studie auf Zieldosierung (97 mg/ 103 mg 2-mal täglich) verbleiben sollten. [2] Aus einer Post-hoc-Analyse der PARADIGM-Daten lassen sich folgende Kernaussagen ableiten: [3]

- Patienten, bei denen im Verlauf der Studie eine Dosisreduktion vorgenommen werden musste, hatten ein höheres Risiko für ein schwerwiegendes kardiovaskuläres Ereignis im Vergleich zu den Patienten, die auf Zieldosis bleiben konnten (Sac/Val oder Enalapril).
- Vergleicht man Patienten, die im Schnitt nur 50 bis < 100 % der Zieldosierung (Sac/Val oder Enalapril) erreichen konnten, so profitieren Patienten unter Sac/Val immer noch. Analog gilt

dies für Patienten, die im Verlauf der Studie im Durchschnitt < 50 % der Zieldosierungen erhalten haben.

Durch eine vorgeschaltete Run-In-Phase wurden in der PARADIGM-HF-Studie ausschließlich Patienten weiteruntersucht, die die Zieldosierungen der Studienmedikation zu Studienbeginn vertragen haben. [2] Ca. 58 % der Teilnehmer waren in PARADIGM-HF durchgehend auf der Zieldosierung 97 mg/ 103 mg Sac/Val. [3] Daten aus dem CHAMP-Register zeigten, dass der Wert in der klinischen Praxis noch niedriger liegt und lediglich 14 % die Zieldosierung dauerhaft einnahmen. [4]

Vor diesem Hintergrund untersuchten Mohebi et al. 2022 anhand der PROVE-HF-Studienpopulation (n = 794) die Veränderungen HF-prognostischer Biomarker in Abhängigkeit von der erreichten Sac/Val-Dosierung. Auch in PROVE-HF wurde die Zieldosierung von 97 mg/ 103 mg Sac/Val 2-mal täglich angestrebt – sofern vertragen. 35 % der Studienteilnehmer konnten diese jedoch nicht erreichen. Über alle Sac/Val-Dosierungen hinweg konnte nach 12 Monaten eine vergleichbare Verbesserung der HF-prognostischen Biomarker, des Allgemeinzustandes sowie beim kardialen Remodeling gezeigt werden. [5,6]

Einordnung der Leitlinie

In der Nationalen Versorgungs-Leitlinie zur Chronischen Herzinsuffizienz 2023 findet sich in Bezug auf die Vardeny-Daten (s. oben) folgender Satz: „Eine Post-hoc-Analyse der PARADIGM-Studie (ca. 42 % aller eingeschlossenen Patient*innen) deutet darauf hin, dass niedrigere Dosierungen gleichermaßen effektiv sind.“ [7]

Fazit

Die Dosierungen 49 mg/51 mg Sac/Val 2-mal täglich oder 24 mg/ 26 mg Sac/Val 2-mal täglich können auch unabhängig von der Anfangsdosis und Auftitrationsphase in medizinisch begründeten Fällen im Rahmen der Zulassung angezeigt sein. [1]

Eine entsprechende Dokumentation des patientenindividuellen medizinischen Sachverhalts ist zur besseren Nachvollziehbarkeit hilfreich.

Wenn in der vorsichtigen Auftitrationsphase nicht auf die maximale Dosis gesteigert werden kann, ist es auf Basis der Datenlage und Leitlinienempfehlungen angezeigt, den Patienten mit der individuell am höchsten verträglichen Dosierung zu behandeln.

Eine Post-hoc-Analyse der PARADIGM-Studie (ca. 42 % aller eingeschlossenen Patient*innen) deutet darauf hin, dass niedrigere Dosierungen gleichermaßen effektiv waren. [7]

Stand: 09/2024 (Dieses Dokument wird in der Regel jährlich überarbeitet)

NOVARTIS Pharma GmbH

Bei medizinischen Fragen sind wir für Sie erreichbar:



Telefon: 0911 273-12 100

E-Mail: infoservice.novartis@novartis.com

LiveChat: www.chat.novartis.de

Fax: 0911 273-12 160

Web: www.infoservice.novartis.de

ServiceBot: www.chatbot.novartis.de



LITERATUR:

1. *Fachinformation Entresto® Filmtabletten*. <http://www.fachinfo.de/pdf/020891>
2. McMurray et al.: *Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure*. N Engl J Med 371(11) 993-1004 (2014) [PubMed \(nih.gov\)](#)
3. Vardeny et al.: *Efficacy of sacubitril/valsartan vs. enalapril at lower than target doses in heart failure with reduced ejection fraction: the PARADIGM-HF trial*. Eur J Heart Fail 18(10) 1228-1234 (2016) [PubMed \(nih.gov\)](#)
4. Greene et al. *Medical Therapy for Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: The CHAMP-HF Registry*. J Am Coll Cardiol. 24;72(4) 351-366 (2018) [PubMed \(nih.gov\)](#)
5. Mohebi et al.: *Dose-response to sacubitril/valsartan in patients with heart failure and reduced ejection fraction*. J Am Coll Cardiol. 18;80(16) 1529-1541 (2022) [PubMed \(nih.gov\)](#)
6. Januzzi 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* 322(11) 1085-1095 (2019) [PubMed \(nih.gov\)](#)
7. *NVL Chronische Herzinsuffizienz, Version 4* (2023) [Leitlinien.de](#)