

## ARNI auch bei akut dekompensierter Herzinsuffizienz erfolgreich

Die fixe Kombination aus Valsartan plus Sacubitril führt bei Patienten mit akuter dekompensierter Herzinsuffizienz zu besseren Ergebnissen als die Behandlung mit dem ACE-Hemmer Enalapril.

In einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden Studie wurden 881 Patienten mit akuter dekompensierter Herzinsuffizienz aufgenommen. Alle Probanden hatten eine reduzierte linksventrikuläre Auswurfsfraktion unter 40 % und ein NT-proBNP über 1600 pg/ml bzw. ein BNP über 400 pg/ml. Nach stationärer Einweisung erhielten sie entweder die fixe Kombination aus 24 bis 97 mg Sacubitril und 26 bis 103 mg Valsartan oder 2,5 bis 10 mg Enalapril, jeweils zweimal täglich in Abhängigkeit von Blutdruck und Nebenwirkungen. Als primärer Endpunkt der Studie dienten die Änderungen der genannten Biomarker über vier bis acht Wochen.

Schon in der ersten Woche kam es zu einer dramatischen Senkung des NT-proBNP in beiden Gruppen, der sich ab-

geschwächt in den folgenden sieben Wochen fortsetzte. Über die gesamte Studiendauer war der Abfall unter Sacubitril und Valsartan mit 47 % deutlich stärker als unter Enalapril mit 25 % ( $p < 0,001$ ). Bei den Nebenwirkungen wie Verschlechterung der Nierenfunktion, Hyperkaliämie, symptomatische Hypotonie und Angioödem gab es keine Unterschiede.

Velazquez EJ et al. Angiotensin–Neprilysin Inhibition in Acute Decompensated Heart Failure. *N Engl J Med.* 2019;380:539–548.

### Kommentar

Wiederholte stationäre Aufnahmen wegen akuter Herzinsuffizienz sind häufig. Trotz zahlreicher Studien mit zunächst vielversprechenden Substanzen hat sich das Behandlungsprinzip mit Diuretika, Vasodilatoren und inotrop wirksamen Substanzen

seit 45 Jahren grundsätzlich nicht geändert. Die Kombination des ACE-Hemmers Valsartan mit Sacubitril, einem Neprilysin-Hemmer, der endogene Wirkstoffe für die Regulation von Blutdruck und Wasserhaushalt abbaut, ist ein neues Wirkprinzip (Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitor, ARNI). Die stärkere Senkung der genannten Biomarker (NT-proBNP und BNP) unter Sacubitril und Valsartan im Vergleich zur Monotherapie mit Enalapril signalisiert, dass bei den Probanden die neurohumorale Aktivierung gebremst, der hämodynamische Stress vermindert und das Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen gesenkt wird. Hierbei handelt es sich zwar um Surrogatmarker, doch hat die europäische Zulassungsbehörde (EMA) das Medikament bereits zugelassen, weil es in einer Großstudie das Risiko für kardiovaskuläre Todesfälle, Herzinsuffizienz und Hospitalisierungen signifikant senken konnte.



Prof. Dr. med.  
Heinrich Holzgreve  
Internist, München

## Nach embolischem Schlaganfall: Antikoagulation bei PFO mit fraglichem Nutzen

Nach embolischen Schlaganfällen unbestimmter Ursache (ESUS) profitieren jüngere Patienten unter 60 Jahren häufig von einem PFO-Verschluss. Nach dem negativen Ergebnis der NAVIGATE-ESUS-Studie wurde nun in einer Subgruppenanalyse untersucht, ob Rivaroxaban bei ESUS-Patienten mit PFO gegenüber ASS überlegen ist.

NAVIGATE ESUS wurde vorzeitig abgebrochen, da unter Rivaroxaban signifikant mehr Blutungsereignisse auftraten, ohne dass im Vergleich zu ASS Rezidivschlaganfälle signifikant seltener beobachtet wurden. In dieser Subgruppenanalyse wurde das Risiko eines Rezidivschlaganfalls unter Rivaroxaban oder ASS bei Patienten mit persistierendem Foramen ovale (PFO) verglichen. Der primäre Wirksamkeitseffekt wurde als Zeit bis zum Auftreten eines erneuten ischämischen Schlaganfalls definiert, während der primäre Sicher-

heitsendpunkt durch ein signifikantes Blutungsereignis („major bleeding“) markiert wurde. Die Einschlusskriterien waren im Wesentlichen ein ischämischer Schlaganfall (7 Tage bis 6 Monate alt) mit embolischem Muster anhand der Bildgebung bei Abwesenheit einer bekannten Schlaganfallursache. Die Patienten mussten zum Zeitpunkt des qualifizierenden Schlaganfalls älter als 50 Jahre sein und mindestens einen zerebrovaskulären Risikofaktor aufweisen, wenn sie das 60. Lebensjahr noch nicht überschritten hatten.

534 der 7.213 in NAVIGATE ESUS eingeschlossenen Patienten wiesen ein echokardiografisch bestätigtes PFO auf (7,4 %). 259 von ihnen erhielten Rivaroxaban 15 mg täglich (Einmaldosis) und 275 ASS 100 mg täglich (Einmaldosis).

Im mittleren Beobachtungszeitraum von elf Monaten kam es in dieser Subpopulation zu insgesamt 20 erneuten ischämischen Schlaganfällen, 14 dieser Schlaganfälle wurden erneut als ESUS klassifiziert, vier Schlaganfälle wurden in ihrer Schwere als potenziell behindernd (mRS > 2) eingestuft. Unter Rivaroxaban kam es bei 7 von 259 Probanden zu einem erneuten Schlaganfall und unter ASS bei 13 von 275 Probanden. Dies entspricht einer Ereignisrate von 2,6 vs. 4,8 Schlaganfällen pro 100 Personenjahre. Zwischen den beiden Behandlungsarmen konnte wie in der Gesamtpopulation von NAVIGATE ESUS kein Unterschied detektiert werden (Hazard Ratio 0,54; 95 %-KI 0,22–1,36). Aufgrund der geringen Anzahl von Patienten, die den primären Endpunkt er-