

Der duale Wirkmechanismus von Sacubitril/Valsartan

Der Wirkmechanismus von Sacubitril/Valsartan (Entresto®) ist der eines Angiotensin-Rezeptor-Nepriylisin-Inhibitors (ARNI). Sacubitril/Valsartan hat eine duale Wirkweise: Es handelt sich um einen supramolekularen Salzkomplex mit zwei funktionalen Einheiten im molekularen Wirkstoffverhältnis 1:1^{1,2}, bestehend aus Sacubitril (AHU377) – einem Nepriylisin-Inhibitor, der Prodrug des aktiven Nepriylisin-Hemmers Sacubitrilat (LBQ657) ist,– und Valsartan, einem Angiotensin-II-Rezeptor-Subtyp-1 (AT1)-Blocker. Der ARNI bewirkt eine gleichzeitige Hemmung des Enzyms Nepriylisin und eine Blockade des AT1-Rezeptors.³

Damit beeinflusst Sacubitril/Valsartan direkt das natriuretische Peptid-System.⁴

Unterstützung des natriuretischen Peptid-Systems (NPS)⁵

- Sacubitril verstärkt die natürliche Wirkung des natriuretischen Peptid-Systems (NPS).
- Dieses ist für die Produktion von natriuretischen Peptiden zuständig, die kardioprotektiv wirken: Sie fördern die Natriuresis und Diuresis, senken den Blutdruck und wirken volumen- und druckentlastend.
- Das Enzym Nepriylisin baut diese Peptide bereits nach kurzer Zeit wieder ab, weshalb sie nur eine begrenzte Wirksamkeit haben. Eine Nepriylisin-Hemmung kann diesem Effekt entgegenwirken.
- Durch den Nepriylisin-Inhibitor Sacubitril fördert Sacubitril/Valsartan die Konzentration der kardioprotektiv wirkenden natriuretischen Peptide. Zu diesen zählen ANP (atrial natriuretic peptide), BNP (brain natriuretic peptide), CNP (C-type natriuretic peptide) und andere endogene vasoaktive Peptide.

Verstärkung der RAAS-Blockade

- Durch den AT1-Rezeptorantagonisten Valsartan verringert Sacubitril/Valsartan die schädlichen Effekte des dauerhaft aktiven Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) auf das Herz.⁶
- Das RAAS reagiert als Folge mangelhafter Durchblutung des Herzens mit einer Reihe von Gegenmaßnahmen:
 - Vasokonstriktion
 - Vermehrte Ausschüttung von Aldosteron (erhöhte Wasser- und Natriumretention in der Niere)
 - Erhöhung des Blutdrucks
- Dieser Kompensationsmechanismus schadet dem Herzen jedoch langfristig.^{7, 8, 9, 10}
- Durch die Blockade des AT1-Rezeptors, welcher am RAAS beteiligt ist, können diese Effekte vermindert werden.

Aufgrund des dualen Wirkmechanismus kann Sacubitril/Valsartan den insuffizienten Herzmuskel doppelt entlasten und somit dem fortschreitenden (Funktions-) Ausfall des Herzens entgegenwirken.⁵

Kardiales Remodeling

- Kardiales Remodeling beschreibt eine Anpassungsreaktion des Herzmuskels, die u. a. durch einen erhöhten Blutdruck oder bei erhöhter Volumenbelastung des Herzens ausgelöst werden kann.
- Zu den wichtigsten Remodelingprozessen im Herzen gehören die Hypertrophie, die Fibrose und die Schädigung sowie das Absterben von Myokardzellen.
- Hypertrophie führt zu einer Vergrößerung einzelner Myokardzellen, was wiederum zur Entstehung eines vergrößerten Herzens (hypertrophe Kardiomyopathie) beiträgt.
- Fibrose bedingt ein Versteifen des Herzmuskels und eine reduzierte Pumpfunktion.

- Die Schädigung sowie das Absterben von Myokardzellen können zu einer Vergrößerung der Herzhöhlen führen, was die Leistungsfähigkeit des Herzens deutlich mindert.
- Sacubitril/Valsartan
 - wirkt einer Hypertrophie entgegen,¹¹
 - verringert die Fibrosierung¹² und
 - schützt Herzmuskelzellen vor Schäden, was auch bedeutet, dass eine geringere Anzahl abstirbt.^{13, 14}

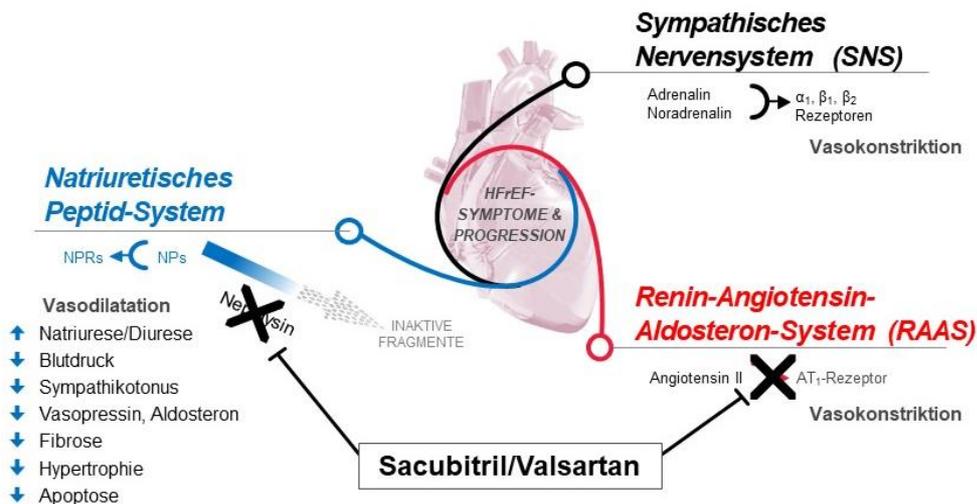


Abbildung 1: Duales Wirkprinzip: Angiotensin-Rezeptor-Nepriylisin-Inhibition (ARNI) bei symptomatischer HFrEF^{5, 8, 15-18}

Der kardiale Marker NT-proBNP

- Die Messung der proBNP-Spaltprodukte BNP und NT-proBNP dient als initialer Test im Diagnosealgorithmus bei Verdacht auf Herzschwäche.^{19, 20}
- Das hormonell wirksame BNP und sein biologisch inaktives Signalpeptid NT-proBNP werden im Verhältnis 1:1 aus den Herzmuskelzellen ins Blut sezerniert.²⁰
- Unter Behandlung mit Sacubitril/Valsartan ist zu beachten, dass BNP ein Natriurese-Substrat ist, und somit dessen Abbau gehemmt wird. Dadurch verliert BNP seine Aussagekraft als Biomarker bei chronischer Herzinsuffizienz, da der BNP-Spiegel nicht mehr mit dem Schweregrad der Erkrankung korreliert.
- Die höchste Bedeutung bei der Diagnose einer akuten chronischen Herzinsuffizienz hat der Marker NT-proBNP.
- Die NT-proBNP-Spiegel dienen als Maß für den Herzwandstress und somit für den schrittweisen Ausfall der Herzfunktion.
- Ein Abfall des NT-proBNP-Spiegels kann eine erfolgreiche Behandlung bzw. einen günstigen Verlauf einer Herzinsuffizienz und damit eine Verbesserung der Prognose anzeigen.²¹
- In der PARADIGM-HF-Studie fiel unter Sacubitril/Valsartan lediglich das NT-proBNP ab. NT-proBNP-Spiegel können daher als Maß für die Entlastung des Herzens während der Gabe von Sacubitril/Valsartan verwendet werden.
- Referenzwerte (ESC-Leitlinien):
 - NT-proBNP \geq 125 pg/ml
 - BNP \geq 35 pg/ml²²



Quellen

1. Gu J et al. *J Clin Pharmacol* 2010;50:401–414.
2. Langenickel TH et al. *Drug Discovery Today: Ther Strateg* 2012;9:e131–139.
3. Bloch MJ et al. *Journal of Clinical Hypertension* 2010;12:809–812.
4. Packer M et al. *Circulation* 2015;131(1):54–61.
5. McMurray JJ et al. *Eur J Heart Fail* 2013;15:1062–1073.
6. Desai AS et al. *Eur Heart J* 2015;36(30):1990–1997.
7. Gardner DG, et al. *Hypertension* 2007;49(3):419–426.
8. Levin ER et al. *N Engl J Med* 1998;339(5):321–328.
9. Molkenin JD. *J Clin Invest* 2003;111(9):1275–1277.
10. Nishikimi T et al. *Cardiovasc Res* 2006;69(2):318–328.
11. Schmieder RE et al. *Eur Heart J* 2017;38(44):3308–3317.
12. O'Meara E et al. HFSA Scientific Meeting, Orlando, USA, 2016; Poster 77.
13. Packer M et al. *Circulation*. 2015;131(1):54–61.
14. PARADIGM-HF Clinical Study Report, Tabelle 11–19, Novartis Data on File.
15. Nathisuwan S et al. *Pharmacotherapy* 2002;22:27–42.
16. Kemp CD et al. *Cardiovasc Pathol* 2012;365–371.
17. Schrier RW et al. *N Engl J Med* 1999;341:577–585.
18. Wu B et al. *Tohoku J Exp Med* 2009;219(2):107–114.
19. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK), European Society of Cardiology (ESC). ESC Pocket-Leitlinie: Akute und chronische Herzinsuffizienz (Version 2021). Abrufbar unter: https://leitlinien.dgk.org/files/24_2021_pocket_leitlinien_herzinsuffizienz_aktualisiert.pdf; letzter Zugriff: Juni 2023.
20. Luchner A et al. *Deutsches Ärzteblatt* 2016;113(41):10.
21. Chrysant SG. *J Am Soc Hypertens* 2017;11(7):461–468.
22. Ponikowski P et al. *Eur Heart J* 2016;37(27):2129–2200.