



Herzlich Willkommen zur 3. Ausgabe unseres Newsletters Arzneimittel *aktuell* in 2022.

Diese Ausgabe beschäftigt sich u. a. mit der Nationalen VersorgungsLeitlinie (NVL) Chronische Herzinsuffizienz. Im Fokus stehen neue medikamentöse Therapieoptionen und deren Einsatzmöglichkeiten. Dazu passend nehmen wir die Wirkstoffkombination Valsartan/Sacubitril in unserem Artikel "Wirkstoff im Spotlight" genauer unter die Lupe.

Eine interessante Lektüre und einen Zugewinn an Wissen für den Praxisalltag wünscht Ihnen



Susanne Dölfen

Leiterin des Bereichs Ambulante Versorgung bei der AOK Nordost. Die Gesundheitskasse.

## Nationale VersorgungsLeitlinie „Chronische Herzinsuffizienz“ trägt therapeutischem Fortschritt Rechnung

Die Nationale VersorgungsLeitlinie (NVL) Chronische Herzinsuffizienz befasst sich mit der Versorgung von Patienten mit Links- und Globalherzinsuffizienz inklusive akuter Dekompensationen. Aufgrund aktueller Entwicklungen wurde die NVL im September 2021 im Abschnitt medikamentöse Therapie überarbeitet. Welche Therapieoptionen sind neu und welche Empfehlungen gelten weiterhin?

### Einteilung des Schweregrads der Herzinsuffizienz

Die NYHA-Klassifikation ist die Grundlage für den Großteil der Empfehlungen in der NVL. Sie orientiert sich ausschließlich an der Symptomatik der Patienten. So sind unter einer asymptomatischen Herzinsuffizienz (NYHA I) auch Patienten eingeordnet, die unter medikamentöser Therapie wieder symptomfrei geworden sind. Ein mehrfacher Wechsel zwischen den Stadien ist möglich. Im ICD-10 Katalog ist die Angabe des Schweregrads nach der NYHA-Klassifikation über die fünfte Stelle möglich. Neben den typischen Symptomen wie z. B. Dyspnoe, Müdigkeit, Leistungsminderung und/oder Flüssigkeitsretention ist die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) für die Einteilung der Herzinsuffizienz wichtig. Therapiestudien definieren Ein- und Ausschlusskriterien häufig anhand von Schwellenwerten für die LVEF.

Während bei der Herzinsuffizienz mit reduzierter Auswurfraction primär die Kontraktionsfähigkeit und das Schlagvolumen z. B. nach einem Myokardinfarkt reduziert sind, ist die Pathophysiologie der

Herzinsuffizienz mit erhaltener Auswurfraction heterogen und noch nicht vollständig geklärt. Ist die Herzinsuffizienz das Resultat einer fortgeschrittenen hypertensiven Herzerkrankung, sollte die Dokumentation des aktuellen Stadiums nicht vergessen werden, um den Verlauf der Erkrankung nachvollziehen zu können.

### Nicht medikamentöse Therapie

Die frühere Empfehlung zur Begrenzung der Flüssigkeits- und Salzaufnahme bei Patienten mit Herzinsuffizienz wurde relativiert. Eine Flüssigkeitsrestriktion ist nicht mit vorteilhaften Effekten verbunden [2] und eine Salzrestriktion < 6 g pro Tag erhöhte in Untersuchungen das Risiko für Mortalität und Hospitalisierungen [3]. Bei Patienten mit stabiler chronischer Herzinsuffizienz soll sich die Flüssigkeitszufuhr an kurzfristigen Schwankungen des Gewichts sowie der Nierenfunktion orientieren und eine exzessive Flüssigkeitsaufnahme vermieden werden. Eine klare Empfehlung gibt es zur Tabakabstinenz: In retrospektiven Beobachtungsstudien hatten Patienten, die aufhörten zu rauchen, ein signifikant geringeres Risiko für Tod und Hospita-

lisierung als Patienten, die weiterhin rauchten [4]. Des Weiteren zeigt eine systematische Recherche positive Effekte für jegliche Art von Training im Vergleich zu inaktiven Kontrollgruppen [5]. Strukturierte Trainingsprogramme für Patienten mit Herzinsuffizienz werden empfohlen.

### Medikamentöse Therapie der Herzinsuffizienz

Bei der medikamentösen Therapie muss man zwischen Herzinsuffizienz mit erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion (HFpEF) und Herzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (HFrEF) unterscheiden. Bei Patienten mit einer geringgradig eingeschränkten linksventrikulären Ejektionsfraktion (HFmrEF, LVEF 40-49 %) ist die Evidenz unzureichend. Die NVL empfiehlt eine Orientierung an der Behandlung von Patienten mit reduzierter linksventrikulärer Funktion.

### Medikamentöse Therapie der Herzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion

- Alle Patienten sollen einen ACE-Hemmer erhalten. Werden diese nicht toleriert,

Herzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (HFrEF)	Herzinsuffizienz mit geringgradig eingeschränkter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (HFmrEF)	Herzinsuffizienz mit erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion (HFpEF)
LVEF < 40%	LVEF 40 - 49%	LVEF ≥ 50%

Tabelle 1: Einteilung der Herzinsuffizienz nach Ejektionsfraktion [1]

können alternativ Angiotensinrezeptorblocker eingesetzt werden.

- Klinisch stabile symptomatische Patienten (NYHA II-IV) sollen mit Betarezeptorenblocker (Bisoprolol, Carvedilol oder Metoprololsuccinat, Alter über 70 Jahre: alternativ auch Nebivolol) behandelt werden.
- Patienten mit Herzinsuffizienz und reduzierter Ejektionsfraktion, die trotz Therapie mit einem ACE-Hemmer und einem Betarezeptorenblocker symptomatisch sind, sollen zusätzlich mit Mineralokortikoidrezeptorantagonisten behandelt werden.
- Diuretika sollen bei Zeichen einer Flüssigkeitsretention eingesetzt werden.
- Bleibt der Patient trotz dieser Therapie symptomatisch, soll:
  - mit einem SGLT2-Inhibitor (unabhängig vom Diabetes-Status) oder
  - mit Sacubitril/Valsartan (im Austausch mit dem ACE-Hemmer/Angiotensinrezeptorblocker) behandelt werden.

### Therapieeskalation – SGLT2-Inhibitoren oder Sacubitril/Valsartan

Bei der Entscheidungsfindung ist es wichtig, auf die Komorbiditäten des Patienten sowie das Nebenwirkungsprofil zu achten. Vergleichende Studien zu SGLT2-Inhibitoren und Sacubitril/Valsartan (Entresto®) fehlen. Bei Patienten mit Herzinsuffizienz und komorbidem Typ-2-Diabetes sowie bei chronischer Nierenerkrankung liegen zwei Indikationen für SGLT2-Inhibitoren vor. In diesen Fällen ist ein SGLT2-Inhibitor aus Sicht der Leitliniengruppe die erste Wahl. Sowohl in der DAPA-HF-Studie als auch in der EMPEROR-Reduced-Studie konnte der Endpunkt Krankenhauseinweisung wegen Herzinsuffizienz reduziert werden [6]. In der DAPA-HF Studie konnte zusätzlich eine signifikante Senkung der Mortalität erreicht werden [7]. Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat für den Wirkstoff Dapagliflozin (Forxiga®) einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen für Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion festgelegt [8]. Bei Empagliflozin (Jardiance®) sieht der G-BA einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatz-



nutzen für Patienten mit symptomatischer chronischer Herzinsuffizienz. Liegt zusätzlich jedoch ein Typ-2-Diabetes vor, besteht ein beträchtlicher Zusatznutzen für Patienten mit manifesten kardiovaskulären Erkrankungen [9]. In der Zulassungsstudie von Sacubitril/Valsartan (PARADIGM-HF) wurde der primäre Endpunkt – Tod durch kardiovaskuläre Ursachen oder herzinsuffizienzbedingte Hospitalisierung – nach median 27 Monaten Nachbeobachtungszeit mit 21,8 % unter Sacubitril/Valsartan gegenüber 26,5 % unter Enalapril signifikant verbessert [10]. Unter der Behandlung mit Sacubitril/Valsartan ist es wichtig, bei der Dosierung das erhöhte Hypotonierisiko zu beachten.

Die Datenlage zur Kombination von SGLT2-Inhibitoren und Sacubitril/Valsartan ist unzureichend.

### Medikamentöse Therapie der Herzinsuffizienz mit erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion (HFpEF)

Es fehlt an Evidenz, welche medikamentösen Therapieoptionen für Patienten mit erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion wirksam und effektiv sind. Diese Patienten wurden meist in den randomisierten Studien zur chronischen Herzinsuffizienz ausgeschlossen. Empfohlen wird die Behandlung von Komorbiditäten und eine symptomorientierte Gabe von Diuretika bei Zeichen einer Flüssigkeitsretention.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass die überarbeitete NVL deutliche Veränderungen der medikamentösen Therapie bei Herzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulärer Funktion beinhaltet. Bei Patienten mit HFREF, die trotz leitliniengerechter Therapie mit einem ACE-Hemmer (oder Angiotensinrezeptorblocker), einem Betarezeptorenblocker und einem Mineralokortikoidrezeptorantagonisten symptomatisch sind, sollte im nächsten Schritt eine Intensivierung der medikamentösen Therapie erfolgen. Diese kann mit einem SGLT2-Inhibitor unabhängig vom Diabetes-Status oder mit Sacubitril/Valsartan – im Austausch, aber nicht in Kombination mit einem ACE-Hemmer/Angiotensinrezeptorblocker – erfolgen.

Autor: Prof. Dr. Daniel Grandt, Chefarzt der Klinik für Innere Medizin I am Klinikum Saarbrücken

#### Quellen:

- [1] KBV, A.B. Nationale Versorgungsleitlinie Herzinsuffizienz. 2021;
- [2] Li Y, Fu B, Qian X. Liberal versus restricted fluid administration in heart failure patients. A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Int Heart J* 2015; 56(2):192–5. DOI: 10.1536/ihj.14-288.
- [3] Castro-Gutierrez V, Rada G. Should sodium intake be restricted in chronic heart failure? *Medwave*. 2016; 16(5 Suppl):e6696.
- [4] Shah, A.M., et al., Risk of all-cause mortality, recurrent myocardial infarction, and heart failure hospitalization associated with smoking status following myocardial infarction with left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol*, 2010. 106(7): p. 911-6
- [5] Cornelis, J., et al., Comparing exercise training modalities in heart failure: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*, 2016. 221: p. 867-76.
- [6] Zelniker, T.A., et al., SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet*, 2019. 393(10166): p. 31-39.
- [7] McMurray, J.J.V., et al., Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*, 2019. 381(21): p. 1995-2008.
- [8] G-BA, Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a SGB, Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Dapagliflozin (Neues Anwendungsgebiet: chronische Herzinsuffizienz)
- [9] G-BA, Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a SGB, Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Empagliflozin (Neues Anwendungsgebiet: chronische Herzinsuffizienz)
- [10] McMURRAY, J.J.V. et al.: *N. Engl. J. Med.* 2014; 371: 993-1004
- [11] Lapi, F., et al., Concurrent use of diuretics, angiotensin converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers with non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute kidney injury: nested case-control study. *BMJ*, 2013. 346: p. e8525.

## Rezept im Fokus: Hydromorphon – Dosierungsintervall beachten!

Krankenkasse bzw. Kostenträger <b>AOK Nordost</b>		BVG	Hilfs- mittel	Impf- stoff	Spr.-St. Bedarf	Begr.- Pflicht	Apotheken-Nummer / IK	
Name, Vorname des Versicherten		6	7	8	9			
geb. am		Zuzahlung		Gesamt-Brutto				
		0		238,87				
Kostenträgerkennung		Versicherten-Nr.		Status		Arzneimittel-/Hilfsmittel-Nr.		
Betriebsstätten-Nr.		Arzt-Nr.		Datum		Faktor		Taxe
				08.01.21		1		23163
Rp. (Bitte Leerräume durchstreichen)		1. Verordnung		01909126		1		298
JURNISTA 8MG RETARDTABL RET 100ST N3 PZN01909126		2. Verordnung		06461110		1		426
>>1-0-1<<		3. Verordnung		02567001		1		
*****		Vertraasarztstempel						
666H		110121		Abgabedat in der Apot		Unterschrift des Arztes Muster 16 (10.2014)		
Bei Arbeitsunfall auszufüllen!		Unfalltag		Unfallbetrieb oder Arbeitgebernummer				

Das Morphinderivat Hydromorphon wird zur Behandlung von starken Schmerzen eingesetzt. Es sind verschiedene orale Darreichungsformen verfügbar. Nicht-retardierte Kapseln werden vor allem zur Dosisfindung oder bei Schmerzspitzen angewendet. Des Weiteren gibt es verschiedene Retardpräparate auf dem Markt, die sich durch

unterschiedliche Freisetzungsraten voneinander unterscheiden. Retardtabletten wie z. B. Journista® oder Hydromorphon Aristo long® setzen den Wirkstoff über 24 Stunden gleichmäßig frei und werden nur einmal täglich möglichst zur selben Tageszeit eingenommen. Erfolgt die Einnahme dieser Arzneimittel öfter als einmal in 24 Stunden, handelt es sich um eine An-

wendung außerhalb der Zulassung (Off-Label-Use!). Die Patienten sollten aufgeklärt werden, dass die Tablette als Ganzes eingenommen werden muss.

Eine weitere Therapieoption stellen Hydromorphon-Retardtabletten oder -kapseln dar, die zweimal täglich appliziert werden, wobei ein Intervall von 12 Stunden nicht unterschritten werden darf.

**Fazit:** Das Rezeptbeispiel zeigt eindrucksvoll, dass es für eine wirksame und sichere Arzneimitteltherapie nicht nur auf die Auswahl des Wirkstoffs ankommt, sondern auch auf eine geeignete Galenik. Das in der Fachinformation genannte Dosierungsintervall und die anwendungsgerechte Dosierung müssen unbedingt beachtet werden.

Die Einnahme von opioidhaltigen Analgetika sollte nach einem festen Zeitplan erfolgen.

Quellen:

- Fachinformation Journista®, Stand: August 2020
- Häuser W. 2. Aktualisierung der S3 Leitlinie „Langzeitanwendungen von Opioiden bei chronischen nicht-tumorbedingten Schmerzen „LONTS“. Der Schmerz 2020; 34

## Wirkstoff im Spotlight: Sacubitril/Valsartan (Entresto®)

Die Wirkstoffkombination Sacubitril und Valsartan (S/V) ist seit 2015 für Erwachsene mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz und reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF) zugelassen. Bisher ist S/V der einzige zugelassene Angiotensin-Rezeptor-Nepriylsin-Inhibitor (ARNI). Ein genauer Blick auf die Datenlage und das Sicherheitsprofil von S/V zeigt, dass nicht alle Patientengruppen von der fixen Kombination gleichermaßen profitieren. Bei der Therapieentscheidung sollten u. a. Komorbiditäten und Stadium der HFrEF berücksichtigt werden.

### Eigenschaften

Sacubitril ist ein Prodrug, dessen aktiver Metabolit die Endopeptidase Nepriylsin hemmt. Gleichzeitig blockiert Valsartan

den Angiotensin-II-Typ-1-Rezeptor. Aus dem Zusammenspiel beider Wirkmechanismen ergeben sich kardiovaskuläre Vorteile für Herzinsuffizienzpatienten. Vasodilatation, Natriurese und Diurese werden gefördert, die Freisetzung von Renin und Aldosteron wird gehemmt.

### Frühe Nutzenbewertung

Die frühe Nutzenbewertung des G-BAs ergab bei Patienten mit HFrEF ohne Diabetes mellitus einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen sowie bei Patienten mit HFrEF mit Diabetes mellitus einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen. Die zu Grunde liegende Studie war die PARADIGM-HF Studie, in der S/V mit Enalapril verglichen wurde.

### Verordnungshinweise

Die Wirkstoffkombination S/V gilt als bundesweite Praxisbesonderheit. Voraussetzung ist, dass Patienten mit HFrEF im Vorfeld mit einem ACE-Hemmer bzw. Sartan, und ggf. einem Betablocker und einem Mineralokortikoidrezeptorantagonisten behandelt wurden und trotz dieser Therapie symptomatisch geblieben sind. Die Kosten einer Pharmakotherapie mit S/V sind deutlich höher als die der Standardtherapie oder des Einsatzes von SGLT2-Inhibitoren. Vor einer Verordnung sollte die Vortherapie des Patienten evaluiert sowie die Begleitmedikation und Dosierung überprüft werden – dies gilt insbesondere bei Entlassmedikationen, neuen Patienten oder im Vertretungsfall.

## Anwendungshinweise und Nebenwirkungen

Aufgrund des erhöhten Risikos eines Angioödems ist die gleichzeitige Einnahme mit einem ACE-Hemmer kontraindiziert. Beim Therapiewechsel von ACE-Hemmer auf S/V muss der ACE-Hemmer mindestens 36 Stunden vorher abgesetzt werden. Eine Behandlung mit S/V sollte bei systolischen Blutdruckwerten unter 100 mmHg nicht begonnen werden. Da es im Rahmen der Therapie zu symptomatischen Hypotonien kommen kann, ist der Blutdruck zu Beginn der Behandlung zu überwachen. Eine Dosisreduktion oder gar das Absetzen der

Wirkstoffkombination muss bei Auftreten von Hypotonien in Erwägung gezogen werden. Auch Hyperkaliämien und Nierenfunktionsstörungen sind sehr häufige Nebenwirkungen einer Therapie mit S/V. Der Serumkaliumspiegel sowie die Nierenfunktion sollten einem regelmäßigen Monitoring unterliegen.

## Ausblick

Sacubitril hemmt den Amyloid- $\beta$ -Abbau im Liquor, womit ein erhöhtes Alzheimer-Risiko assoziiert ist. Die konkreten Auswirkungen sind bisher jedoch unklar. Eine durch die FDA vorgeschriebene Langzeitstudie soll

dieses Jahr neue Ergebnisse über potentielle neurologische Nebenwirkungen liefern.

## Quellen:

- Fachinformation Entresto® Filmtabletten, Novartis Pharma, Stand Mai 2021
- Der Arzneimittelbrief, Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion: Welche Bedeutung haben Angiotensin-Rezeptor-Nepriylisin-Inhibitoren? Jg. 56, S. 9; Ausgabe 02 / 2022
- Arzneimittel im Blickpunkt – Neue Therapiemöglichkeiten bei der chronischen Herzinsuffizienz - Informationen nach § 73 Abs. 8 SGB V, 13.01.2022
- Galo, J., Celli, D. & Colombo, R. Effect of Sacubitril/Valsartan on Neurocognitive Function: Current Status and Future Directions. Am J Cardiovasc Drugs 21, 267–270 (2021).
- Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Sacubitril/Valsartan (Symptomatische, chronische Herzinsuffizienz), G-BA

## Arzt oder Apotheker: Die richtige Fragestellung zur Gewährleistung von AMTS?

Die Einführung einer mit bis zu 90 Euro vergüteten Medikationsanalyse als pharmazeutische Dienstleistung der Apotheken führt aktuell zu kontroverser Diskussion. Einzig das Ziel von Arzneimitteltherapiesicherheit für Patienten findet Konsens bei Ärzten und Apothekern.

Zusammen mit der BARMER als Konsortialführer, den kassenärztlichen Vereinigungen, Apothekerkammern, Patientenvertretern, der Gematik und weiteren Akteuren wird die AOK Nordost ein vom G-BA im Rahmen des Innovationsfonds gefördertes Projekt durchführen, das den E-Rezept-Prozess von der Verordnung durch den Arzt, über die Abgabe in der Apotheke bis zur Anwendung durch Patienten unter den Aspekten von Arzneimitteltherapiesicherheit, Versorgungseffizienz und Stärkung der Patientenautonomie optimiert.

eRIKA – so das Akronym des Projektes – stellt sicher, dass jeder Patient mit Arznei-

mitteltherapie zu jedem Zeitpunkt über einen vollständigen für ihn und für Ärzte und Apotheker verfügbaren Medikationsplan verfügt – und das ohne Zusatzaufwand für die Heilberufler. Der Arzt erhält zum Zeitpunkt der Verordnung eine Übersicht über die von mitbehandelnden Ärzten verordneten Arzneimittel und elektronisch unterstützte Hinweise auf mögliche vermeidbare Risiken der Therapie. Erstmals hat er so einen sicheren Überblick über die Gesamtmedikation als Grundlage für ein effektives Risikomanagement der Arzneitherapie. Es ist unstrittig: AMTS muss beim Arzt beginnen. Auch der Apotheker erhält in eRIKA einen Überblick über die Gesamtmedikation und muss dazu nicht erst aufwändig recherchieren. Dies ist eine Voraussetzung für die pharmazeutische Beratung, die oft nicht vollumfänglich gegeben ist.

eRIKA wird das Zusammenspiel zwischen ärztlichen Kollegen und Apothekern ver-

bessern – zum Wohle und zur Sicherheit der Patienten. Orientierung am Patientenwohl ist das zentrale Gestaltungselement des Projektes. Versorgungseffizienz soll durch digitale Unterstützung verbessert werden. Das Wirtschaftlichkeitsgebot bedingt, dass Leistungen ausreichend, zweckmäßig und wirtschaftlich sind und nicht doppelt erbracht werden. eRIKA wird dazu beitragen, die Perspektive der momentan nicht ausschließlich am Patientenwohl orientierten Diskussion zu adjustieren und wird Evidenz als Grundlage für Entscheidungen zur Gestaltung von Versorgungsprozessen liefern.

Autor: Prof. Dr. Daniel Grandt, Chefarzt der Klinik für Innere Medizin I am Klinikum Saarbrücken

### Kontakt

AOK Nordost. Die Gesundheitskasse.  
Arzneimittelversorgung  
14456 Potsdam

E-Mail-Service: [www.aok.de/nordost/mail](http://www.aok.de/nordost/mail)  
Internet: [www.aok.de/nordost](http://www.aok.de/nordost)  
Telefon: 0800 265080-24000 (kostenfrei)

Dies ist eine Information gemäß § 73 Absatz 8 des fünften Sozialgesetzbuches (SGB V).  
Weitere Informationen für AOK Vertragspartner finden Sie auch im Internet unter: [www.aok.de/gp](http://www.aok.de/gp).

### Impressum

Herausgeber und verantwortlich: AOK Nordost. Die Gesundheitskasse., Brandenburger Straße 72, 14467 Potsdam  
Rechtsform: Körperschaft des öffentlichen Rechts mit Selbstverwaltung | Vertretungsberechtigt: Daniela Teichert – Vorsitzende des Vorstandes der AOK Nordost, Hans-Joachim Fritzen – Stellvertretender Vorsitzender des Vorstandes der AOK Nordost

Hinweis: Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wurde auf die gleichzeitige Verwendung männlicher und weiblicher Sprachformen verzichtet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten geschlechtsneutral.

Bilder: Myriams-Foto auf Pixabay