



Arzneimittel im Blickpunkt

Stand: 5. Februar 2026

Information der Kassenärztlichen Vereinigung Bayerns ▪ [Kontakt zu Ihrem Beratungszentrum](#) ▪ www.kvb.de/mitglieder/verordnungen

■ Entresto® – ein Update

Bei Entresto® handelt es sich um ein Arzneimittel mit den Wirkstoffen Sacubitril und Valsartan, welches bei erwachsenen Personen zur Behandlung einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion zugelassen ist¹. Bereits bei Markteintritt im Jahr 2016 haben wir über diesen Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitor (ARNI) informiert². Aufgrund des Anstiegs der bayerischen Verordnungen von 2016 auf 2024 um ca. 1200 % bei jedoch deutlich höheren Tagestherapiekosten im Vergleich zu alternativen Wirkstoffen liefern wir nun ein Update zu diesem Arzneimittel.

Leitlinienempfehlungen

Seit Markteinführung im Jahr 2016 und der Zulassungsstudie PARADIGM-HF³ wurden zahlreiche weitere Studienergebnisse zu Sacubitril/Valsartan veröffentlicht. Die Studienlage wird in verschiedenen Leitlinien sehr unterschiedlich interpretiert und diskutiert.

So befürwortet die amerikanische AHA/ACC/HFSA Leitlinie zur Herzinsuffizienz aus dem Jahr 2022 bei chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion den initialen Einsatz von Sacubitril/Valsartan als bevorzugte Medikation anstelle eines ACE-Hemmers oder eines AT₁-Rezeptorantagonisten. Für Personen, die bereits mit einem ACE-Hemmer oder einem AT₁-Rezeptorantagonisten behandelt werden, empfiehlt sie sogar einen aktiven Austausch auf einen ARNI⁴. Die europäische Leitlinie zur Herzinsuffizienz der ESC aus dem Jahr 2021 empfiehlt den Einsatz eines ARNI für Personen mit chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion als Ersatz für einen ACE-Hemmer bzw. einen AT₁-Rezeptorantagonisten demgegenüber nur **bei fortbestehender Symptomatik**. Der Einsatz eines ARNI als Erstlinientherapie kann laut der ESC-Leitlinie erwogen werden⁵. Die Empfehlungen dieser zwei Leitlinien basieren im Wesentlichen auf zwei Studien: der PIONEER-HF-Studie⁶ und der TRANSITION-Studie⁷, wobei sich die amerikanische Leitlinie in dieser Fragestellung zusätzlich auf die PARADIGM-HF-Studie³ stützt, über welche wir 2016 bereits ausführlich berichtet haben².

Sowohl die PIONEER-HF-Studie als auch die TRANSITION-Studie untersuchten eine hospitalisierte Studienpopulation von hämodynamisch stabilisierten Personen nach akut dekompenzierter Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion^{6,7}.

Ziel der PIONEER-HF-Studie war es zu prüfen, ob eine frühe klinische Behandlung mit Sacubitril/Valsartan im Vergleich zu Enalapril zu einer stärkeren Senkung von N-terminalem pro-B-Typ natriuretischem Peptid (NT-proBNP) führt. Über einen Zeitraum von 8 Wochen konnte Sacubitril/Valsartan die NT-proBNP-Werte zwar statistisch signifikant stärker senken als Enalapril, auf harte klinische Endpunkte wie Überlebenszeit oder Hospitalisierungsrate war diese Studie jedoch nicht ausgelegt. Alle Auswertungen zu klinischen Endpunkten waren explorativ⁶. Obwohl eine Bestimmung der NT-proBNP Werte eine Unterstützung in der Therapiesteuerung darstellen kann und eine Senkung dieses Wertes möglicherweise mit einer Reduktion herzinsuffizienzbedingter Hospitalisierungen assoziiert sein könnte, liegt für einen verlässlichen Einfluss dieser Absenkung auf (weitere) klinisch relevante Effekte jedoch keine ausreichende Evidenz vor^{8,9}. Somit stellt die Frage, ob die Reduktion des Laborparameters NT-proBNP einen validen Surrogatendpunkt als Ersatz für harte Endpunkte abbildet, nach wie vor Anlass für einen ausführlichen wissenschaftlichen Diskurs dar, weshalb der Rückschluss für einen bewiesenen klinischen Vorteil beim frühen Einsatz von Sacubitril/Valsartan nicht gezogen werden kann. In der Gesamtschau lassen die hier beobachteten Ergebnisse wie beispielsweise die ermittelte geringere Rehospitalisierungsrate aufgrund von Herzinsuffizienz in der mit Sacubitril/Valsartan behandelten Gruppe⁶ daher kaum belastbare Schlussfolgerungen für die klinische Praxis zu.

Die TRANSITION-Studie hatte zum Ziel zu prüfen, ob eine frühe Initiation von Sacubitril/Valsartan im klinischen Setting genauso verträglich ist und die Zieldosis ebenso erreicht wird wie bei einem Medikationsbeginn nach Entlassung. Die Randomisierung wurde stratifiziert nach dem Status einer vorangegangenen Behandlung mit ACE-Hemmern, AT₁-Rezeptorantagonisten oder keiner Behandlung mit diesen beiden Wirkstoffen. Dadurch wurden andere potenzielle Einflussfaktoren wie klinische Schweregrade, Komorbiditäten, Alter oder Blutdruckwerte nicht kontrolliert, was die Vergleichbarkeit zwischen den Gruppen und die Übertragbarkeit der Ergebnisse einschränken kann. Bei einem Teil des Kollektivs wurde mit einer Sacubitril/Valsartan Medikation im Median einen Tag vor Entlassung begonnen, bei dem anderen im Median einen Tag nach Entlassung. Im Ergebnis erreichten nach 10 Wochen tendenziell mehr Personen der Post-Entlassungsgruppe die Zieldosis, was jedoch keine statistische Signifikanz zeigte. Auch Nebenwirkungen wurden in dieser Gruppe numerisch seltener beobachtet, allerdings bestanden auch hier keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Kollektiven. Im direkten Vergleich derjenigen mit vorheriger ACE/AT₁-Blocker Behandlung gegenüber denjenigen mit Sacubitril/Valsartan Ersteinstellung ließen sich in Bezug auf eine erfolgreiche Aufdosierung keine Unterschiede feststellen. Darüber hinausgehende Schlüsse aus diesem direkten Vergleich lassen sich jedoch nicht ziehen, da die Studie darauf nicht ausgelegt war⁷. Es verbleibt eine Evidenzlücke, die eigentlich schon längst hätte geschlossen werden können, würde eine entsprechend groß angelegte Studie mit entsprechend aufwendiger Nachverfolgung gewagt werden.

Auf Basis der den Studien zugrunde liegenden Fragestellungen sowie den Studiendesigns und Ergebnissen kann folglich hinterfragt werden, inwieweit sich aus diesen Studiendaten ableiten lässt, einen ARNI als Erstlinientherapie anstatt eines ACE-Hemmers oder eines AT₁-Rezeptorantagonisten zu erwägen oder gar einen aktiven Austausch hin zu einem ARNI trotz guter alternativer Therapieeinstellung zu empfehlen. Beiden Studien fehlt es an klinischen Endpunkten, sodass sich Auswirkungen auf praxisrelevante Ereignisse nicht abschließend beurteilen lassen. Aus unserer Sicht sind beide Studien daher nicht ohne weiteres geeignet, diese Aspekte zu beleuchten und derartige Schlüsse zuzulassen.

Die nationale Versorgungsleitlinie (NVL) aus 2023, welche auf einer systematischen Literaturrecherche basiert, bewertet den Einsatz eines ARNI hingegen zurückhaltender. Sie empfiehlt die Kombination von Sacubitril/Valsartan als Ersatz für ACE-Hemmer bzw. AT₁-Rezeptorantagonisten bei persistierender Symptomatik, da der Wechsel zu einem ARNI eine Therapieintensivierung darstellt und die Evidenz für diese Bedingung am besten belegt ist. Ein initialer Einsatz von Sacubitril/Valsartan wird gemäß der Zulassung als möglich betrachtet, wobei jedoch darauf hingewiesen wird, dass die Evidenz insbesondere für zuvor nicht stationär behandelte Personen niedrig ist¹⁰. Auch diese Leitlinie bezieht sich hinsichtlich des Einsatzes von ARNI überwiegend auf die bereits erwähnten Studien PARADIGM-HF³, PIONEER-HF⁶ und TRANSITION⁷, kommt jedoch zu einer vorsichtigeren Schlussfolgerung, welche wir basierend auf den zugrunde liegenden Studien eher nachvollziehen können.

Eine weitere recht neue Entwicklung in der Behandlung der Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion stellt die medikamentöse Behandlung mit einer Vierfachkombination bestehend aus einem Renin-Angiotensin-System-Inhibitor, einem Betarezeptorenblocker, einem Mineralokortikoidrezeptorantagonisten und einem SGLT2-Inhibitor dar. Diese Kombination wird in der NVL für Personen empfohlen, welche unter vorausgegangener Therapie symptomatisch bleiben oder auch für solche, die sich aufgrund einer Herzinsuffizienz bereits in stationärer Behandlung befunden haben, sofern keine individuellen Gründe dagegensprechen. Hinsichtlich einer initialen Gabe dieser Vierfachkombination ist der Fachkreis allerdings geteilter Meinung, da für diesen Ansatz keine direkte Evidenz vorliegt. Einerseits wird angeführt, dass eine initiale Gabe durch die Kombination unterschiedlicher pharmakologischer Wirkmechanismen womöglich die prognostisch günstigste Therapie darstellen könnte. Möglicherweise lässt sich durch einen frühen Einsatz dieser Wirkstoffkombination auch ein kardiales Remodeling aufhalten oder sogar rückgängig machen. Andererseits bestehen Bedenken hinsichtlich potenziell vermehrt auftretender Nebenwirkungen sowie der Frage, ob der positive Nutzen der Wirkstoffkombination bei Personen mit stabiler oder neu auftretender Herzinsuffizienz in vergleichbarem Maße wie bei Personen mit hohem Progressionsrisiko gegeben ist. Eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung bleibt daher entscheidend¹⁰.

Insgesamt ist zu berücksichtigen, dass ein zusätzlicher Einsatz eines SGLT2-Inhibitors einen pharmakologisch und pathophysiologisch neuen Angriffspunkt in der Behandlung der Herzinsuffizienz bietet, für welchen zumindest unter bereits bestehender medikamentöser Therapie und hohem Progressionsrisiko eine gute Evidenzlage besteht¹⁰. Im Vergleich dazu ist der Einsatz eines ARNI anstelle eines ACE-Hemmers oder eines AT₁-Rezeptorantagonisten durch Ergänzung der Neprilysininhibitor eher als eine Verstärkung bzw. Modulation der bestehenden Therapie zu werten.

Bundesweite Praxisbesonderheit

Unabhängig davon muss für die formale Verordnungspraxis in Deutschland im niedergelassenen Bereich vorrangig beachtet werden, dass Entresto® – das derzeit einzige zugelassene Arzneimittel mit einem ARNI – in seiner Indikation (symptomatische, chronische Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion) gemäß Anlage zur Vereinbarung nach § 130b Abs. 1 Satz 1 SGB V eine bundesweite Praxisbesonderheit darstellt. Demnach sind von der Praxisbesonderheit nur solche Fälle umfasst, in denen zuvor eine medikamentöse Therapie mit einem ACE-Hemmer oder einem AT₁-Rezeptorantagonisten stattgefunden hat. Die Begründung für diese Maßnahme stützt sich auf die Zulassungsstudie, in welcher ausschließlich Personen mit ebendieser Vormedikation eingeschlossen waren. Im Umkehrschluss bedeutet das, dass eine Therapie mit Entresto® als erste Behandlungsoption nicht als Praxisbesonderheit zählt.

Auch bei einem off-label use findet Entresto® nicht als Praxisbesonderheit Berücksichtigung.

Übersicht über die durchschnittlichen Bruttokosten* am Beispiel von Entresto® (Sacubitril/Valsartan), Valsartan und Enalapril bezogen auf Defined Daily Doses (DDD) für das erste Quartal 2025 in Bayern

- Entresto®: ca. 4,44 € pro DDD (1 DDD $\triangleq$ 2 Dosierungseinheiten Entresto®)
- Valsartan: ca. 0,13 € pro DDD (1 DDD $\triangleq$ 80 mg Valsartan)
- Enalapril: ca. 0,11 € pro DDD (1 DDD $\triangleq$ 10 mg Enalapril)

* ohne Berücksichtigung von Rabattverträgen

Wirtschaftliche Verordnungsweise

Bitte beachten Sie, dass eine Verordnung, die nicht den Anforderungen der Praxisbesonderheit für Entresto® entspricht, aufgrund der oben angegebenen Preise und der momentanen Evidenzlage als unwirtschaftlich von der Prüfungsstelle eingeschätzt werden könnte. Prüfen Sie daher bitte wenn möglich auch, ob im Falle eines vorangegangenen Krankenhausaufenthaltes eine initiale Gabe von Entresto® erfolgt ist oder ob bereits eine medikamentöse Vortherapie mit zumindest ACE-Hemmern oder AT₁-Rezeptorantagonisten stattgefunden hat, bevor Sie eine Weiterverordnung von Entresto® vornehmen. Falls Sie sich für eine Erst- oder Weiterverordnung entscheiden sollten, empfehlen wir eine sorgfältige Dokumentation in der Patientenakte.

Quellenangaben:

¹ Fachinformation zu Entresto® Filmtabletten, Stand Mai 2025

² <https://www.kvb.de/fileadmin/kvb/Mitglieder/Verordnungen/Arzneimittel/Blickpunkt/KVB-160215-AiB-43-FAM-neuer-Wirkansatz-Entresto.pdf>

³ McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014;371(11):993-1004. doi:10.1056/NEJMoa1409077

⁴ Heidenreich, P. et al., 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *JACC*. 2022 May, 79 (17), e263–e421. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.12.012>

⁵ McDonagh, Theresa A. et al., 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC, *European Heart Journal* 2021, 42, p. 3599-3726. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>

⁶ Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, et al. Angiotensin-Nepirylsin Inhibition in Acute Decompensated Heart Failure. *N Engl J Med*. 2019;380(6):539-548. doi:10.1056/NEJMoa1812851

⁷ Wachter R, Senni M, Belohlavek J, et al. Initiation of sacubitril/valsartan in haemodynamically stabilised heart failure patients in hospital or early after discharge: primary results of the randomised TRANSITION study. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(8):998-1007. doi:10.1002/ejhf.1498

⁸ Vaduganathan, Muthiah et al. "Natriuretic Peptides as Biomarkers of Treatment Response in Clinical Trials of Heart Failure." *JACC. Heart failure* vol. 6,7 (2018): 564-569. doi:10.1016/j.jchf.2018.02.007

⁹ McLellan, Julie et al. "Natriuretic peptide-guided treatment for heart failure: a systematic review and meta-analysis." *BMJ evidence-based medicine* vol. 25,1 (2020): 33-37. doi:10.1136/bmjebm-2019-111208

¹⁰ Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz – Langfassung. Version 4.0. 2023. DOI: 10.6101/AZQ/000510.