

Nationale VersorgungsLeitlinie

Chronische Herzinsuffizienz

Kapitel Medikamentöse Therapie



Version 4, Konsultationsfassung
AWMF-Register-Nr. nvl-006

Träger:

Bundesärztekammer

Kassenärztliche Bundesvereinigung

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen
Medizinischen Fachgesellschaften

© 2023 



Ergänzungen und Modifikationen der Leitlinie sind über die Webseite www.leitlinien.de/herzinsuffizienz zugänglich.

Bitte beachten Sie, dass nur die unter www.leitlinien.de enthaltenen Dokumente des Programms für Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL) durch die Träger des NVL-Programms autorisiert und damit gültig sind. Bei NVL-Dokumenten, die Sie von anderen Webseiten beziehen, übernehmen wir keine Verantwortung für deren Gültigkeit.

Besonderer Hinweis

Die Medizin unterliegt einem fortwährenden Entwicklungsprozess, sodass alle Angaben, insbesondere zu diagnostischen und therapeutischen Verfahren, immer nur dem Wissensstand zur Zeit der Drucklegung der VersorgungsLeitlinie entsprechen können. Hinsichtlich der angegebenen Empfehlungen zur Therapie und der Auswahl sowie Dosierung von Medikamenten wurde die größtmögliche Sorgfalt beachtet. Gleichwohl werden die Nutzenden aufgefordert, die Beipackzettel und Fachinformationen der pharmazeutischen Unternehmen zur Kontrolle heranzuziehen und im Zweifelsfall entsprechende Fachleute zu konsultieren. Fragliche Unstimmigkeiten sollen bitte im allgemeinen Interesse der NVL-Redaktion mitgeteilt werden.

Die Nutzenden selbst bleiben verantwortlich für jede diagnostische und therapeutische Applikation, Medikation und Dosierung.

In dieser VersorgungsLeitlinie sind eingetragene Warenzeichen (geschützte Warennamen) nicht besonders kenntlich gemacht. Es kann also aus dem Fehlen eines entsprechenden Hinweises nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.

Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der Bestimmung des Urheberrechtsgesetzes ist ohne schriftliche Zustimmung des ÄZQ unzulässig und strafbar. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form ohne schriftliche Genehmigung des ÄZQ reproduziert werden. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung, Nutzung und Verwertung in elektronischen Systemen, Intranets und dem Internet.

Abweichend davon stimmen die Rechteinhaber*innen der uneingeschränkten Nutzung ihrer für diese Leitlinie erstellten Abbildungen und Tabellen durch Dritte ausdrücklich zu. Insbesondere ist dem Gemeinsamen Bundesausschuss die Nutzung gestattet, einschließlich der vollständigen oder teilweisen Aufnahme von Abbildungen und Tabellen in veränderter oder unveränderter Form in amtlichen Werken, wie den Richtlinien und Tragenden Gründen des Gemeinsamen Bundesausschusses, und deren Veröffentlichung, unter anderem im Bundesanzeiger und im Internet.

Impressum

HERAUSGEBER

- Bundesärztekammer (BÄK)
Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Ärztekammern
www.baek.de
- Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV)
www.kbv.de
- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
www.awmf-online.de

sowie

- Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK)
- Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)
- Bundesarbeitsgemeinschaft Selbsthilfe e. V. (BAG Selbsthilfe)
- Deutsche Diabetes Gesellschaft e. V. (DDG)
- Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e. V. (DEGAM)
- Deutsche Gesellschaft für Geriatrie e. V. (DGG)
- Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e. V. (DGIM)
- Deutsche Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin e. V. (DGIIN)
- Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e. V. (DGK)
- Deutsche Gesellschaft für Nephrologie e. V. (DGfN)
- Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin e. V. (DGP)
- Deutsche Gesellschaft für Pflegewissenschaft e. V. (DGP)
- Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V. (DGP)
- Deutsche Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation von Herz-Kreislaufkrankungen e. V. (DGPR)
- Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Medizin und Ärztliche Psychotherapie e. V. (DGPM)
- Deutsche Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften e. V. (DGRW)
- Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin e. V. (DGSM)
- Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie e. V. (DGTHG)
- Deutsches Kollegium für Psychosomatische Medizin e. V. (DKPM)

REDAKTION UND PFLEGE

Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
(Gemeinsame Einrichtung von Bundesärztekammer
und Kassenärztlicher Bundesvereinigung)
im Auftrag von BÄK, KBV, AWMF



KORRESPONDENZ

ÄZQ – Redaktion Nationale VersorgungsLeitlinien
TiergartenTower, Straße des 17. Juni 106-108, 10623 Berlin
Tel.: 030-4005-2508 – Fax: 030-4005-2555
E-Mail: nvl@azq.de
Internet: www.leitlinien.de

– Kommentare und Änderungsvorschläge bitte nur an diese Adresse –

GÜLTIGKEITSDAUER UND FORTSCHREIBUNG

Diese Leitlinie wurde am TT.MM.JJJJ durch die Träger des NVL-Programms verabschiedet und ist bis zur nächsten Überarbeitung bzw. spätestens bis TT.MM.JJJJ gültig. Die Leitlinie wird regelmäßig überprüft und bei Bedarf kapitelweise überarbeitet.

Verantwortlich für die kontinuierliche Fortschreibung, Aktualisierung und Bekanntmachung ist das Ärztliche Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ) gemeinsam mit der Leitlinienkommission der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF).

FASSUNGEN DER LEITLINIE

Die Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz wird mit folgenden Komponenten publiziert:

- Langfassung: Graduierte Empfehlungen und Darstellung der Evidenzgrundlage (das vorliegende Dokument);
- Kurzfassung: Übersicht der graduierten Empfehlungen;
- Leitlinienreport mit Evidenztabellen;
- Patientenleitlinie;
- weitere Patientenmaterialien wie Entscheidungshilfen, Patientenblätter und Kurzinformationen.

Alle Fassungen sind zugänglich über das Internetangebot des NVL-Programms www.leitlinien.de/herzinsuffizienz.

BITTE WIE FOLGT ZITIEREN

Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz – Kapitel Medikamentöse Therapie, Version 4. Konsultationsfassung. 2023 [cited: YYYY-MM-DD]. www.leitlinien.de/herzinsuffizienz.

Internet: www.leitlinien.de, www.awmf.org

AUTOR*INNEN DER VERSION 4.0

Prof. Dr. Martin Schulz	Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK)
Prof. Dr. Thomas Eschenhagen Dr. Gisela Schott, MPH (bis 04/2023) Dr. Natascha Einhart (ab 05/2023)	Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)
Hans Brink Matthias Kollmar	BAG Selbsthilfe – Gemeinnützige Selbsthilfe Schlafapnoe Deutschland BAG Selbsthilfe – Defibrillator (ICD) Deutschland
Prof. Dr. Diethelm Tschöpe (bis 06/2023) Prof. Dr. Karsten Müssig (ab 07/2023)	Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)
Dr. Christiane Muth Prof. Dr. Erika Baum Dr. Joachim Feßler Dr. Maximilian Philipp (ab 09/2022) Dr. Benedikt Lenzer (ab 09/2022)	Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)
Prof. Dr. Roland Hardt PD Dr. Philipp Bahrmann	Deutsche Gesellschaft für Geriatrie (DGG)
Prof. Dr. Rolf Wachter Univ.-Prof. Dr. Frank Edelmann	Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)
Dr. Sebastian Wolfrum (bis 07/2023) Prof. Dr. Markus Ferrari (ab 07/2023)	Deutsche Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin (DGIIN)
Prof. Dr. Stefan Störk Prof. Dr. Christian Schulze Priv.-Doz. Dr. Ralph Bosch (bis 05/2023) Ernst Geiß (ab 05/2023)	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung (DGK)
Prof. Dr. Gunnar Heine Prof. Dr. Christoph Wanner	Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN)
Prof. Dr. Bernd Alt-Epping (bis 06/2023) Prof. Dr. Jan Gärtner (ab 06/2023)	Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP)
Nina Kolbe, MScN PD Dr. Mathias M. Borst	Deutsche Gesellschaft für Pflegewissenschaft (DGP) Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP)
Prof. Dr. Axel Schlitt, MHA	Deutsche Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation von Herz Kreislaufkrankungen; Deutsche Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften (DGPR, DGRW)
Prof. Dr. Christan Albus	Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Medizin und Ärztliche Psychotherapie; Deutsches Kollegium für Psychosomatische Medizin (DGPM, DKPM)
PD Dr. Thomas Bitter Univ.-Prof. Dr. Christoph Schöbel	Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM)
Prof. Dr. Jan Gummert Prof. Dr. Christoph Knosalla	Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG)

METHODISCHE BEGLEITUNG UND KOORDINATION

- Dr. Monika Nothacker
Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Peggy Prien, Corinna Schaefer, Dr. Juliane König, Svenja Siegert, Dr. Sabine Schwarz; Dr. Christina Brockamp, Katrin Krueger, Sabine Schüler
Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ)

Inhaltsverzeichnis

Impressum	3
6 Medikamentöse Therapie.....	7
6.1 Medikamentöse Therapie bei Herzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (HF _r EF).....	7
6.1.1 Prognoseverbessernde Medikation	8
6.1.2 Symptomverbessernde Medikation.....	24
6.1.3 Weitere Medikamente	26
6.2 Medikamentöse Therapie bei Herzinsuffizienz mit mäßig reduzierter Ejektionsfraktion (HF _{mr} EF)	31
6.3 Medikamentöse Therapie bei Herzinsuffizienz mit erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion (HF _p EF).....	33
6.4 Empfehlungen zur praktischen Durchführung einer medikamentösen Therapie	35
6.4.1 Titrierung und Dosierung.....	35
6.4.2 Komedikation	39
6.4.3 Medikationsplan	40
6.4.4 Medikamentenbezogene Verlaufskontrollen.....	42
6.4.5 Dauerbehandlung, Indikationsprüfung und Absetzen.....	43
6.5 Impfschutz bei Herzinsuffizienz	44
Patientenblätter/Entscheidungshilfen	46
Tabellenverzeichnis.....	47
Abbildungsverzeichnis	47
Literaturverzeichnis	48

6 Medikamentöse Therapie

Hinweis zum Off-Label-Use

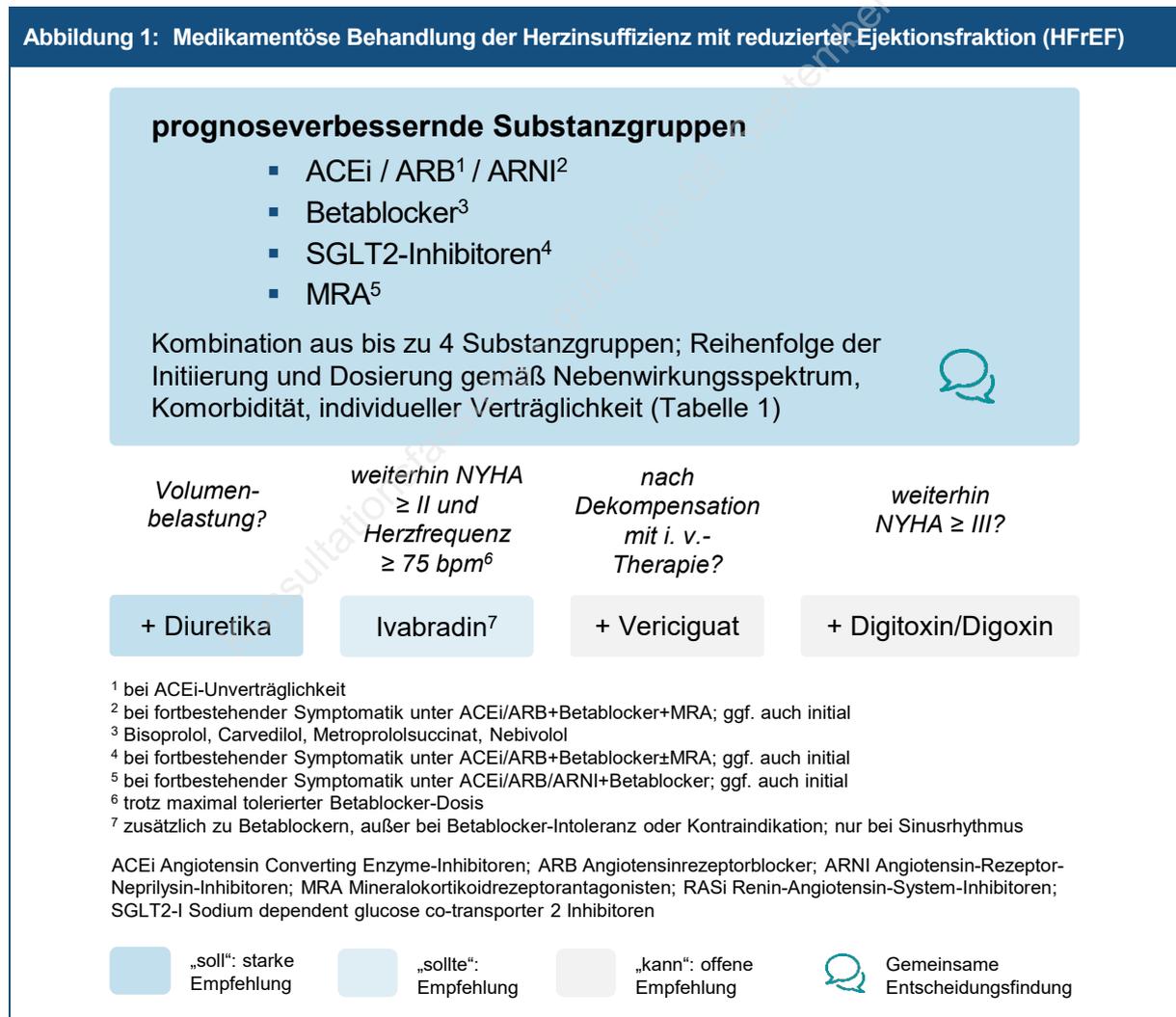
ACHTUNG: Unabhängig von den Empfehlungen gilt die jeweilige Fachinformation (Indikationen, Kontraindikationen, Dosierung u. a.). Ggf. müssen die Off-Label-Use-Kriterien berücksichtigt werden:

- nachgewiesene Wirksamkeit;
- günstiges Nutzen-Risiko-Profil;
- fehlende Alternativen – Heilversuch.

Ein Off-Label-Use ist dementsprechend nur bei schwerwiegenden Erkrankungen zulässig, wenn es keine Behandlungsalternative gibt. Nach dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse muss die begründete Aussicht bestehen, dass die Behandlung zu einem Erfolg führt. Darüber hinaus besteht eine besondere Aufklärungsverpflichtung. Die Patient*innen sind auf den Umstand des Off-Label-Use und daraus resultierende mögliche Haftungskonsequenzen hinzuweisen. Eine gemeinsame Entscheidungsfindung ist notwendig.

6.1 Medikamentöse Therapie bei Herzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (HF_{rEF})

Abbildung 1: Medikamentöse Behandlung der Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HF_{rEF})



6.1.1 Prognoseverbessernde Medikation

Empfehlung	
<p>6-1 e neu 2023 Symptomatischen Patient*innen mit HFrEF soll eine Kombination aus prognoseverbessernder Medikation gemäß Tabelle 1 empfohlen werden.</p> <p>Die Auswahl, Reihenfolge und Dosierung der Substanzklassen soll sich am Nebenwirkungsspektrum, an den jeweiligen Komorbiditäten und der individuellen Verträglichkeit orientieren.</p>	↑↑
<p>6-2 e neu 2023 Patient*innen mit HFrEF, die noch nicht alle prognoseverbessernden Substanzen erhalten und die weiterhin symptomatisch sind, soll unter Berücksichtigung individueller Therapieziele, Komorbidität und Verträglichkeit eine weitere Therapieintensivierung empfohlen werden.</p>	↑↑

Konsultationsfassung – gültig bis 08. September 2023

Tabelle 1: Kriterien zur Auswahl der prognoseverbessernden Substanzklassen bei HFrEF

Substanzklasse	getestet gegen/ im Vergleich zu	Mortalität, Hospitalisierungen	langfristige renale Endpunkte ¹	Hypotonierisiko	Diuretika-gebrauch	weitere Anwendungsgebiete unter Berücksichtigung der NVL KHK, NVL Diabetes und NVL Hypertonie	wichtige Kontraindikationen und Sicherheitshinweise	
RASI	ACEi	Placebo auf Basis von Digitalis u. a.	↓	(↓)	↑	(↔)	<ul style="list-style-type: none"> arterielle Hypertonie nach Myokardinfarkt chronische Nierenerkrankungen, insb. diabetische Nephropathie 	<ul style="list-style-type: none"> Hypotonie Hyperkaliämie Angioödem Husten²
	ARB	Placebo	↓	(↓)	↑	(↔)		
		ACEi	↔	(↔)	↔	(↔)		
ARNI	ACEi/ARB auf Basis von BB (+MRA), nach Vortherapie mit ACEi/ARB	↓	(↓)	↑	↓	<ul style="list-style-type: none"> Vorsicht bei eGFR <30 ml/min/1,73 m² Hypotonie (nicht beginnen bei SBP <100 mmHg) Hyperkaliämie (nicht beginnen bei K > 5,4 mmol/l) Angioödem 		
BB ⁹	Placebo auf Basis von ACEi/ARB (+Digitalis)	↓	(↔)	↑	(↔)	<ul style="list-style-type: none"> nach Myokardinfarkt A. pectoris Tachyarrhythmien 	<ul style="list-style-type: none"> Bradykardie AV-Block Hypotonie (kontraindiziert bei SBP <90 mmHg) 	
MRA ^{3,4}	Placebo auf Basis von RASI+BB	↓	?	↑	↓	<ul style="list-style-type: none"> therapieresistente Hypertonie³ nephrotisches Syndrom³ primärer Hyperaldosteronismus³ Ausgleich des kaliuretischen Effekts von Diuretika⁵ 	<ul style="list-style-type: none"> kontraindiziert bei eGFR <30 ml/min/1,73 m² und/oder Serum-Kreatinin >1,8 mg/dl Hyperkaliämie, Hyponatriämie Hypotonie³ Gynäkomastie³ gastrointestinale Nebenwirkungen⁴ 	
SGLT2i ^{6,7}	Placebo auf Basis von RASI+BB (+MRA)	↓	↓	↔	↓	<ul style="list-style-type: none"> Typ 2-Diabetes chronische Nierenerkrankungen⁸ 	<ul style="list-style-type: none"> nicht beginnen bei eGFR <25⁶/20⁷ ml/min/1,73 m² urogenitale Infektionen atypische Ketoazidose (Risiko erhöht bei Diabetes m. und akuten Erkrankungen) 	

Die Tabelle enthält eine **stark vereinfachte Darstellung** der Evidenz sowie der von der Leitliniengruppe getroffenen Auswahl von Anwendungsgebieten, Kontraindikationen und Nebenwirkungen der bei Herzinsuffizienz relevanten Wirkstoffe. Für die ausführliche Beschreibung der Evidenz mit Effektmaßen und Aussagesicherheit siehe Hintergrundtexte und Evidenztabellen; für die vollständige Darstellung der Indikationen, Kontraindikationen und Nebenwirkungen siehe Fachinformationen der einzelnen Wirkstoffe sowie Empfehlungen der NVL Typ-2-Diabetes [1], NVH Chronische KHK [2] und NVL Hypertonie [3]. CAVE: Für einige Wirkstoffe der aufgeführten Substanzklassen liegt keine Zulassung für die Behandlung von Herzinsuffizienz vor bzw. nicht für alle klinischen Settings im Rahmen der Behandlung von Herzinsuffizienz (off-label use).

Legende: ↓ Endpunkt seltener erreicht; ↑ Endpunkt häufiger erreicht; ↔ neutraler Effekt; ? keine ausreichende Evidenz aus Herzinsuffizienz-Studien; () Angaben in Klammern: aus Studien zu Herzinsuffizienz keine bzw. methodisch schwache Evidenz aus Subgruppenanalysen;

Anmerkungen: ¹RASI, MRA und SGLT2i können kurzfristig einen hämodynamisch bedingten Kreatininanstieg auslösen, der in der Regel aber keine strukturelle Nephrotoxizität reflektiert. ²nur ACEi; ³Spironolacton; CAVE: keine ausdrückliche Zulassung für Herzinsuffizienz; ⁴Eplerenon; ⁵klinisch relevanter Aspekt, keine Zulassung; ⁶Dapagliflozin; ⁷Empagliflozin; ⁸Zulassung nur für Dapagliflozin, für Empagliflozin erwartet; ⁹Bisoprolol, Carvedilol, Metoprolol, Nebivolol

Abkürzungen: ACEi Angiotensin Converting Enzyme-Inhibitoren; ARB Angiotensinrezeptorblocker; ARNI Angiotensin-Rezeptor-Nephrilysin-Inhibitoren; BB Betarezeptorenblocker; eGFR geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; MRA Mineralokortikoidrezeptorantagonisten; RASI Renin-Angiotensin-System-Inhibitoren; SGLT2-I Natrium dependent glucose co-transporter 2 Inhibitoren; K Kalium; SBP systolischer Blutdruck

Rationale

Die Leitliniengruppe ist sich einig, dass nicht unterschiedslos alle Patient*innen eine Vierfachtherapie vertragen. Daher lassen die Empfehlungen bewusst Handlungsspielraum bezüglich der Anzahl und Art der eingesetzten Substanzklassen, vorausgesetzt, dass sich die Behandlung an patientenrelevanten Kriterien orientiert.

Vierfachkombination bei fortbestehender Symptomatik: Für die vier Substanzklassen RAS-Inhibitoren (RASi; bei ARNI in Kombination mit Nephilysininhibition), Betarezeptorenblocker (BB), Mineralokortikoidrezeptorantagonisten (MRA) sowie SGLT2-Inhibitoren (SGLT2i) sind mit hoher oder moderater Aussagesicherheit Effekte auf die Gesamtsterblichkeit, die Rate der Krankenhauseinweisungen sowie weitere patientenrelevante klinische Endpunkte nachgewiesen. Bei fortbestehender Symptomatik ist daher aus Sicht der Leitliniengruppe der Einsatz aller 4 prognoseverbessernden Substanzklassen sinnvoll, sofern dies mit den individuellen Therapiezielen, Komorbidität und individueller Verträglichkeit vereinbar ist. Als orientierenden Zeitpunkt für eine Re-Evaluation des Therapieeffekts und – bei Fortbestehen der Symptomatik – für eine weitere Therapieintensivierung schlägt die Leitliniengruppe 6 bis maximal 12 Wochen nach Therapieinitiierung oder -änderung vor.

Initiale Vierfachkombination vs. Stufentherapie: Die Wirksamkeit von SGLT2-Inhibitoren wurde bei Patient*innen mit einer leitliniengerechten Vorbehandlung der HFREF mit RASi, BB und ggf. MRA geprüft. Vergleiche der bisher empfohlenen progressionsorientierten Stufentherapie mit einer initialen Kombination aller vier Substanzgruppen konnten nicht identifiziert werden, so dass aus der Evidenz zu den einzelnen Substanzen extrapoliert werden muss. Ob für Patient*innen mit Herzinsuffizienz eine medikamentöse Stufentherapie oder eine initiale Vierfachkombination günstiger ist, schätzt die Leitliniengruppe unterschiedlich ein:

- Für eine frühzeitige Initiierung der Vierfachkombination spricht die Annahme, dass es sich dabei möglicherweise um die prognostisch günstigste Therapie handelt. Diese Annahme basiert darauf, dass sich die Effekte der einzelnen Wirkstoffklassen zumindest teilweise addieren und ist auch pathophysiologisch plausibel (Kombination mehrerer Wirkmechanismen). Zudem könnten Patient*innen von einer früh eingesetzten Vierfachkombination eher profitieren, da angenommen wird, dass bei ihnen die strukturellen und funktionellen Veränderungen des Myokards ggf. aufgehalten bzw. sogar rückgängig gemacht werden können (reverse remodeling).
- Gegen eine initiale Vierfachkombination und für eine an der Symptomatik und Progression orientierte Stufentherapie sprechen vor allem Bedenken bezüglich Nebenwirkungen und Übertherapie: In die Studien zu SGLT2-Inhibitoren waren Patient*innen mit zurückliegender Herzinsuffizienz-bedingter Hospitalisierung und/oder deutlich erhöhtem NT-proBNP eingeschlossen, so dass eine hohe Eintrittswahrscheinlichkeit der prognostischen Endpunkte vorlag und daher größere Effekte erreicht werden konnten. Hingegen ist nicht sicher, ob der prognostische Vorteil bei therapienaiven und/oder weniger kranken Patient*innen ähnlich relevant ist. Direkte Evidenz zu dieser Frage wurde nicht identifiziert; die Aussagesicherheit der Evidenz für diese Patient*innen ist wegen Indirektheit geringer (moderat). Nach dekompensierter Herzinsuffizienz ist die Aussagesicherheit niedrig. Außerdem zeigten sich sowohl in den klinischen Studien, vor allem aber in der ambulanten Versorgungspraxis Sicherheitsprobleme, wenn alle Substanzen gleichzeitig initiiert werden.

Wahl des RASi: Die Leitliniengruppe sieht in Übereinstimmung mit internationalen Leitlinien [4,5] ARNI in erster Linie als Ersatz für ACEi bei Patient*innen, die unter Therapie mit ACEi, Betablockern und MRA symptomatisch bleiben bzw. progredient sind, da direkte Evidenz mit moderater Aussagesicherheit nur für dieses Setting existiert und weil die Hinzunahme der nephilysininhibierenden Komponente eine Therapieintensivierung darstellt. Gemäß Zulassung können ARNI prinzipiell auch als initiale Therapie anstelle eines ACEi/ARB in Betracht gezogen werden. Evidenz mit niedriger Aussagesicherheit stützt dieses Vorgehen bei Patient*innen, die bereits wegen Herzinsuffizienz stationär behandelt werden mussten.

Für Empfehlungen zur Reihenfolge der Initiierung und Titration siehe Kapitel 6.4.1 Titrierung und Dosierung. Für ggf. abweichende Empfehlungen bei bestimmten Begleiterkrankungen siehe Kapitel 8 Komorbidität sowie Kapitel 4.3 Multimorbidität.

Empfehlungsgrundlage

Zu SGLT2-Inhibitoren und ARNI (Sacubitril/Valsartan) wurde für die NVL ein systematischer Review erstellt. Für alle anderen Medikamente wurde in einer themenübergreifenden systematischen Recherche keine neue Evidenz identifiziert. Ein geplanter Cochrane-Review zu Betarezeptorenblockern war mangels Relevanz zurückgezogen worden. Da zu den älteren Medikamenten keine neue Evidenz zu erwarten ist, wurde von einer neuen Evidenzauf-

bereitung abgesehen und für die Vorversionen der NVL zitierte Evidenz übernommen. Sie stammte aus Leitliniensynopsen; die Evidenz wurde durch die Leitliniengruppe jeweils geprüft und für Version 4 der NVL mit den aktualisierten Quelleitlinien [4,5] abgeglichen.

Zum Thema ARNI bei Patient*innen mit *de novo* Herzinsuffizienz und bei ACEi/ARB-naiven Patient*innen wurden zusätzlich selektiv eingebrachte Versorgungsdaten aus großen und/oder für den deutschen Kontext relevanten Beobachtungsstudien berücksichtigt, da dazu keine RCTs vorliegen.

Zusammenfassende Evidenzbeschreibung

Wahl der Substanzklassen

(Evidenzbeschreibung für die Einzelsubstanzen siehe unten)

Für eine Vierfachkombination im Vergleich zu einer Zwei- oder Dreifachkombination (symptom- und progressionsorientierte Stufentherapie mit RASi+BB±MRA) existiert Evidenz im randomisierten und verblindeten Design aus den Studien zu SGLT2i. Einschlusskriterium waren jeweils eine zurückliegende Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz und/oder stark erhöhte NT-proBNP-Werte sowie eine leitliniengerechte Basistherapie: Fast alle Patient*innen erhielten Betablocker, 94% [6] bzw. 88% ([7]) erhielten RASi und je 71% MRA. Die Hinzunahme von SGLT2i beeinflusste die Mortalität, die Hospitalisierungsrate und andere Endpunkte bei hoher Aussagesicherheit (ausführliche Darstellung siehe Evidenzbeschreibung SGLT2-Inhibitoren). Die Effektivität einer Vierfachkombination unterschied sich nicht signifikant von der einer Dreifachkombination (ohne MRA) [8,9].

Für eine initiale Vierfachkombination (RASi+BB+MRA+SGLT2i) bei Patient*innen mit *de novo* Herzinsuffizienz liegt direkte Evidenz aus einem Head-to-Head-Vergleich mit der bisher empfohlenen symptom- und progressionsorientierten Stufentherapie (RASi+BB±MRA) nicht vor, so dass aus der vorhandenen Evidenz extrapoliert werden muss. Daten existieren in Form von Subgruppenanalysen aus Studien zu SGLT2i bei *akuter* Herzinsuffizienz [10–13]. In der größten bisher vorliegenden Studie EMPULSE (n = 530) war die Rate an klinischem Benefit, einem Komposit-Endpunkt aus Mortalität, Herzinsuffizienz-Endpunkten (Hospitalisierung, dringende/ungeplante Arztbesuche) und Lebensqualität-Veränderung nach 90 Tagen unter Empagliflozin sowohl bei Patient*innen mit dekompensierter chronischer Herzinsuffizienz (WR 1,39 (1,07; 1,81), n = 355) als auch bei Patient*innen mit *de novo* Herzinsuffizienz (WR 1,29 (95% KI 0,89; 1,89), n = 175) besser als unter Placebo [10]. Die Aussagesicherheit bezüglich einer medikamentösen Langzeittherapie ist jedoch aufgrund von Indirektheit sehr gering: Es liegt nur eine Subgruppenanalyse vor, die Nachbeobachtungszeit war nur kurz und nur 70% der Patient*innen wurden mit RASi, 80% mit BB und ca. 50% mit MRA behandelt; mindestens 30% erhielten also keine leitliniengerechte Behandlung und nur ein Teil der Population die Vierfachkombination.

Zusammenfassend liegt Evidenz zur Vierfachkombination mit hoher Aussagesicherheit für Patient*innen vor, die bereits eine medikamentöse Dauertherapie gegen Herzinsuffizienz erhielten *und* die bereits wegen Herzinsuffizienz stationär behandelt werden mussten beziehungsweise bei denen aufgrund hoher NT-proBNP-Werte ein hohes Progressionsrisiko besteht. Keine direkte Evidenz existiert für eine initiale Vierfachkombination im ambulanten Setting und bei weniger kranken Patient*innen; die Aussagesicherheit ist hier wegen Indirektheit abgeschwächt auf „moderat“.

Wahl des RASi

(Evidenzbeschreibung für die Einzelsubstanzen siehe unten)

ACE-Hemmer senken bei HFrEF im Vergleich zu Placebo die Gesamtsterblichkeit, verzögern die Progression der Pumpfunktionsstörung, senken die Hospitalisierungsrate und verbessern die Symptomatik und Belastungstoleranz. Bei herzinsuffizienten Patient*innen nach Myokardinfarkt senken ACE-Hemmer darüber hinaus die Re-Infarktrate (siehe Evidenzbeschreibung ACE-Hemmer). Die Effektivität von ARB ist in etwa vergleichbar zu den von ACE-Hemmern (siehe Evidenzbeschreibung Angiotensinrezeptorblocker (ARB)). ARNI (Sacubitril/Valsartan) haben bei Patient*innen, die bereits wegen Herzinsuffizienz stationär behandelt werden mussten und die unter leitliniengerechter Therapie mit ACE-Hemmern, BB und MRA weiter symptomatisch sind, im direkten Vergleich zu ACE-Hemmern Vorteile bezüglich der Mortalität und der Rate an herzinsuffizienzbedingten Hospitalisierungen (moderate Aussagesicherheit), sind jedoch mit einem erhöhten Risiko von Hypotonie verbunden (siehe Evidenzbeschreibung ARNI).

Evidenz zu RASi im Rahmen der Vierfachkombination liegt aus den Studien zu SGLT2i vor. Dort wurden vorwiegend ACE-Hemmer oder ARB eingesetzt; der Anteil der mit ARNI behandelten Patient*innen lag in der DAPA-HF-Studie bei 11% und in der EMPEROR-reduced-Studie bei ca. 20%. In Subanalysen der beiden Studien zeigte sich kein Unterschied der Effektivität bezüglich des primären Komposit-Endpunktes bei Patient*innen mit ACEi/ARB versus ARNI, wobei die Aussagesicherheit aufgrund der ungleich großen und auch bezüglich der Baseline-Charakteristika nicht ausgewogenen Vergleichsgruppen sehr niedrig ist [14,15].

Für Patient*innen mit *de novo* Herzinsuffizienz bzw. für ACEi/ARB-naive Patient*innen existiert Evidenz aus Subgruppenanalysen von Studien zu ARNI bei *akuter* Herzinsuffizienz [16–20]. Es ergaben sich keine Hinweise, dass die Merkmale „mit ACEi/ARB vorbehandelt versus nicht vorbehandelt“ oder „de novo Herzinsuffizienz versus dekompensierte chronische Herzinsuffizienz“ die Effektivität von ARNI moderieren. Die Aussagesicherheit bezüglich einer medikamentösen Langzeittherapie ist jedoch niedrig, weil nur eine Subgruppenanalyse zum direkten Vergleich mit ACEi vorliegt [20], die Nachbeobachtungszeit kurz war und keine der Studien Aussagen zu harten klinischen Endpunkten zulässt (Details siehe Evidenzbeschreibung ARNI).

Zusammenfassend liegt Evidenz für ARNI mit moderater Aussagesicherheit für Patient*innen vor, die mit ACEi/ARB vorbehandelt und weiterhin symptomatisch sind und die wegen Herzinsuffizienz bereits stationär behandelt werden mussten. Die Aussagesicherheit der Evidenz für nicht mit ACEi/ARB vorbehandelte Patient*innen und/oder mit *de novo* Herzinsuffizienz ist insbesondere für bislang nicht hospitalisierte Patient*innen aufgrund von Indirektheit niedrig.

Bezüglich der Sicherheit stellt in der Versorgungspraxis nach Erfahrung der Leitliniengruppe vor allem das Auftreten symptomatischer Hypotonien ein Problem dar, insbesondere in der Einstellungsphase. Dies betrifft prinzipiell alle RASi, ARNI aber in stärkerem Ausmaß als ACEi/ARB.

Zusammenfassende Limitationen

(Limitationen für die Einzelsubstanzen siehe unten)

Eine wesentliche Limitation der Evidenz für alle Substanzklassen betrifft die externe Validität (Direktheit). Die Mehrzahl der ambulant versorgten Patient*innen ist älter, multimorbide und umfasst viele Frauen – Populationsmerkmale, die in den meisten Studien ausgeschlossen bzw. unterrepräsentiert waren. Die Studienpopulationen sind somit nicht repräsentativ für Patient*innen in der Praxis. Daher sind Aussagen zur Effektivität und Sicherheit bei diesen Patient*innen nur eingeschränkt möglich.

Hinzu kommt, dass die Studien zu ACEi, ARB und BB bereits sehr alt sind. Teils wurde beim Einschluss der Patient*innen nicht nach Art der Herzinsuffizienz (reduzierte/erhaltene LVEF) unterschieden, teils wurde dieses Merkmal gar nicht erfasst. Die Bewertung dieser Studien mit aktuellen Instrumenten unterliegt zudem einem erheblichen Verzerrungsrisiko, da sich die Anforderungen an Berichtsqualität über die Jahre massiv verändert haben, was die Bestimmung der Aussagesicherheit und den Vergleich mit aktueller Evidenz erschwert.

In die großen Studien zu MRA wurden vorwiegend kränkere Patient*innen eingeschlossen (z. B. NYHA \geq III oder nach Myokardinfarkt oder nach Herzinsuffizienz-bedingter Hospitalisierung), jeweils auf Basis einer Behandlung mit ACEi/ARB, teils BB und zumeist Diuretika. In die Studien zu ARNI und SGLT2i wurden Patient*innen mit schweren Formen bzw. höherem Risiko eingeschlossen (zurückliegende Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz und/oder stark erhöhtes NT-proBNP). Ob weniger kranke Patient*innen ähnlich von diesen Substanzgruppen profitieren, dafür liegt bislang keine belastbare Evidenz aus randomisiert-kontrollierten Studien vor.

Klinische Erwägungen zur Wahl der Wirkstoffe

Neben der Effektivität spielen Synergismen bezüglich der Anwendungsgebiete bei Komorbidität, Kontraindikationen, das Nebenwirkungsprofil und andere klinische Erwägungen eine Rolle bei der Wahl der individuell geeigneten Medikation (zusammenfassend siehe Tabelle 1).

- Bei Patient*innen mit Herzinsuffizienz und komorbidem, medikamentenpflichtigem Typ-2-Diabetes liegen zwei Indikationen für SGLT2-Inhibitoren vor (vgl. auch NVL Typ-2-Diabetes [21]).
- Bezüglich langfristiger renaler Endpunkte haben die verschiedenen zur Verfügung stehenden Substanzgruppen unterschiedliche Wirkungen (siehe Tabelle 1), wobei für SGLT2i nephroprotektive Effekte nachgewiesen sind. Für den SGLT2i Dapagliflozin liegt zudem eine spezifische Zulassung für chronische Nierenerkrankungen vor. Zwar können alle RASi, MRA und auch SGLT2i kurzfristig einen hämodynamisch bedingten Kreatininanstieg auslösen; dieser ist aber in der Regel nicht mit struktureller Nephrotoxizität verbunden.

- ARNI, SGLT2i und MRA wirken diuretikasparend: Sowohl in der DAPA-HF-Studie, als auch in der EMPEROR-reduced-Studie konnte die Diuretikadosis im Verlauf bei mehr Patient*innen reduziert werden, und bei weniger Patient*innen wurde sie erhöht [22,23]. Auch unter ARNI wurde eine Senkung der mittleren Diuretikadosis beobachtet [24]. Spironolacton [25] und Eplerenon [26] verringern ebenfalls die notwendige Dosis von Diuretika. Zudem eignen sich MRA in der klinischen Praxis, um den kaliuretischen Effekt von Thiazid-Diuretika auszugleichen.
- Alle Substanzgruppen sind in unterschiedlichem Ausmaß mit einem erhöhten Hypotonierisiko verbunden, nur bei SGLT2i spielt der blutdrucksenkende Effekt klinisch eine geringe Rolle. Das Risiko von Hyperkaliämien ist zudem bei allen RASi sowie MRA erhöht. Aber auch andere Nebenwirkungen wie beispielsweise urogenitale Infektionen unter SGLT2i können im individuellen Fall eine wichtige Rolle bei der Entscheidung für oder gegen einen Wirkstoff spielen.

Ein weiteres Kriterium für die Wirkstoffwahl ist die Handhabung (Titration ja/nein) und damit verbunden auch die Erfahrung der Behandelnden mit der jeweiligen Substanz.

Vorgehen bei Patient*innen unter bisheriger Basistherapie

Die geänderten Empfehlungen zur medikamentösen Therapie bei HFrEF betreffen eine Vielzahl an Patient*innen, die aktuell mit der bisherigen leitliniengerechten Kombination aus ACE-Hemmern (oder ARB), Betarezeptorenblockern und ggf. MRA behandelt werden. Die Frage einer Therapieintensivierung mit SGLT2-Inhibitoren und/oder einer Umstellung von ACEi/ARB auf ARNI ist somit von hoher praktischer Relevanz.

Für Patient*innen unter bisheriger Basistherapie gilt die gleiche Empfehlung wie für bislang nicht behandelte Patient*innen. Das heißt, prinzipiell kommt eine Ergänzung von oder Umstellung auf weitere prognoseverbessernde Substanzen infrage und sollte entsprechend mit den Patient*innen besprochen werden. Dies gilt insbesondere für Patient*innen, die trotz Behandlung symptomatisch sind, aber auch für Patient*innen, die derzeit die bisherige Basistherapie (ACEi/ARB+BB±MRA) erhalten und damit NYHA I erreichen. Nach Aufklärung über den potenziellen Nutzen und mögliche Risiken erfolgt die partizipative Entscheidungsfindung, ob und wenn ja mit welchen Substanzen die Therapie umgestellt/eskaliert wird, unter besondere Berücksichtigung der individuellen Therapieziele (prognoseorientiert? symptomorientiert?) sowie von Multimorbidität und Polypharmazie.

Limitierend ist aus Sicht der Leitliniengruppe die Preisgestaltung für die neueren Medikamente und die daraus resultierende Budgetbelastung der ambulant Versorgenden. Bei der Wahl der Medikation können daher in der Praxis zwangsläufig auch wirtschaftliche Erwägungen eine Rolle spielen. Es existieren zwar Rabattverträge und Praxisbesonderheiten, jedoch sind die Regelungen unübersichtlich, da sie nicht für alle verfügbaren Medikamente und Settings sowie nicht für alle Krankenkassen gelten.

Evidenzbeschreibung ACE-Hemmer

ACE-Hemmer senken bei Patient*innen mit leichter, mäßiger und schwerer HFrEF (NYHA II-IV) die Gesamtsterblichkeit, verzögern die Progression der Pumpfunktionsstörung, senken die Hospitalisierungsrate und verbessern die Symptomatik und Belastungstoleranz. Bei herzinsuffizienten Patient*innen nach Myokardinfarkt senken ACE-Hemmer darüber hinaus die Re-Infarktrate.

In RCTs [27–30] und Metaanalysen [31,32] wurde nachgewiesen, dass ACE-Hemmer bei Patient*innen mit leichter, mäßiger und schwerer HFrEF (NYHA II-IV) die Gesamtsterblichkeit senken, die Progression der Pumpfunktionsstörung verzögern, die Hospitalisierungsrate senken sowie die Symptomatik und Belastungstoleranz verbessern. Bei herzinsuffizienten Patient*innen nach Myokardinfarkt senken ACE-Hemmer darüber hinaus die Re-Infarktrate [27–29].

Obwohl nur Captopril, Enalapril, Lisinopril und Ramipril in mortalitätsbezogenen Outcomestudien getestet wurden, geht man von einem Klasseneffekt bei ACE-Hemmern aus. Ob ein ACE-Hemmer anderen überlegen ist, lässt sich aus den vorliegenden Daten nicht ableiten. Der Nutzen von ACE-Hemmern hinsichtlich Mortalität und Morbidität steigt mit der Schwere der Herzinsuffizienz [33]. In Abhängigkeit vom Mortalitätsrisiko schwanken die Effektmaße in den ausgewerteten Studien deshalb erheblich:

- CONSENSUS 1987 [34]: NYHA IV; LVEF nicht berichtet, Follow-up 6 Monate, Enalapril vs. Placebo, Mortalität: ARR 15%, NNT 6 Monate = 7;
- SOLVD 1991 [35]: ~ 90% Patient*innen NYHA II oder III, LVEF<35%, Follow-up 3,5 Jahre, Enalapril vs. Placebo, Mortalität: ARR 4,5%, NNT 42 Monate = 22;

Der Nutzen von ACE-Hemmern speziell für ältere Patient*innen mit Herzinsuffizienz kann aus der CONSENSUS-Studie abgeleitet werden, in der das durchschnittliche Alter der Patient*innen ca. 70 Jahre betrug (s. o.) [34]. Weitere Hinweise auf positive Effekte (Mortalität, Morbidität, kognitiver und funktionaler Status) liegen aus kleinen RCTs [36], retrospektiven Kohortenstudien [37,38] und Subgruppenanalysen [31] vor.

Es gibt Hinweise, dass ACE-Hemmer geschlechtsspezifisch wirken. So zeigte sich in einer Metaanalyse aus sieben großen ACE-Hemmer-Studien für Frauen mit symptomatischer Herzinsuffizienz (n = 1 079) ein geringerer mortalitätsbezogener Vorteil als bei Männern, während Frauen mit asymptomatischer Herzinsuffizienz (n = 1 294) gar nicht profitierten [32].

Sicherheit

Bei einem Teil der mit ACE-Hemmern behandelten Patient*innen tritt trockener Husten auf, wobei die Inzidenz je nach Studiendesign sowie in Abhängigkeit von Alter, Geschlecht und der ethnischen Abstammung stark schwankt [39–41]. Da Husten auch andere Ursachen (Lungenödem, bronchiale/pulmonale Erkrankungen) haben kann, sollten diese abklärt werden (siehe Kapitel Komorbidität/Atemwegserkrankungen und Tabelle 27 (Überweisungen)). Zur Anwendung von ACE-Hemmern bei Patient*innen mit Niereninsuffizienz siehe Kapitel Komorbidität/Nierenerkrankungen. In einer Kohortenstudie waren ACE-Hemmer im Vergleich zu Angiotensinrezeptorblockern (ARB) mit einem erhöhten Lungenkrebsrisiko assoziiert [42]. Da das Ausmaß insgesamt jedoch sehr gering und ein kausaler Zusammenhang durch die Daten nicht zu belegen ist, wird die Empfehlung zur ACE-Hemmer-Therapie bei chronischer Herzinsuffizienz aus Sicht der Leitliniengruppe nicht infrage gestellt.

Hinweis: Zulassungsstatus

Bei der Auswahl des Medikaments ist der jeweilige Zulassungsstatus zu beachten, z. B. sind einige ACE-Hemmer nicht für NYHA I, nur in Kombination mit Diuretika und anderen Medikamenten und/oder nur nach Myokardinfarkt zugelassen (CAVE: Off-Label-Use, siehe Hinweis zum Off-Label-Use).

Evidenzbeschreibung Angiotensinrezeptorblocker (ARB)

Die Ergebnisse der Primärstudien zu Angiotensinrezeptorblockern (ARB, auch: AT1-Rezeptorblocker, Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten, „Sartane“) bei HFrEF sind inkonsistent:

- ARB vergleichbar effektiv bezüglich Gesamtmortalität: zwei RCTs zu Candesartan (RESOLVD) bzw. Losartan (ELITE II) im Vergleich zu ACE-Hemmern (Enalapril bzw. Captopril) bei symptomatischen Herzinsuffizienzpatient*innen [43,44];
- ARB vergleichbar effektiv bezüglich Gesamtmortalität: zwei RCTs zu Losartan (OPTIMAAL) bzw. Valsartan (VALIANT) im Vergleich zu Captopril bei Postinfarktpatient*innen mit linksventrikulärer Dysfunktion und/oder Herzinsuffizienzzeichen [45,46];
- ARB effektiver bezüglich des kombinierten Endpunktes kardiovaskuläre Mortalität und herzinsuffizienzbedingte Hospitalisierung: RCT zu Candesartan (CHARM) bei ACE-Hemmer-intoleranten Patient*innen mit symptomatischer HFrEF im Vergleich zu Placebo [47] sowie Subgruppenanalysen der Val-HeFT-Studie [48].

Eine Metaanalyse verglich ARB mit Placebo und fand einen knapp statistisch nicht signifikanten Effekt auf die Mortalität (OR 0,83 (95% KI 0,69; 1,00)) [49]. In zwei Metaanalysen zu ARB im Vergleich mit Placebo oder ACE-Hemmern ergab sich kein statistisch signifikanter Effekt auf Mortalität oder Hospitalisierungen [50,51]. Aufgrund dieser Evidenzlage gelten ARB als Mittel der zweiten Wahl bei ACE-Hemmer-Unverträglichkeit [4,5].

Sicherheit

Typische Nebenwirkungen von Angiotensinrezeptorblockern resultieren aus der Beeinflussung des Renin-Angiotensin-Systems, z. B. Nierenfunktionseinschränkungen, Hyperkaliämie sowie Hypotension, insbesondere bei Vorbehandlung mit Diuretika. Vorsicht geboten ist bei einem Wechsel auf ARB nach ACE-Hemmer-induziertem Angioödem, da eine Kreuzreaktivität nicht ausgeschlossen ist. Zur Anwendung von ARB bei Patient*innen mit Niereninsuffizienz siehe Kapitel Komorbidität/Nierenerkrankungen.

Evidenzbeschreibung ARNI

Chronische, vorbehandelte HFrEF

Ein für die NVL durchgeführter systematischer Review identifizierte 10 RCT zum Vergleich des Angiotensin-Rezeptor-Nepriylsin-Inhibitors (ARNI) Sacubitril/Valsartan mit einem ACE-Hemmer sowie 5 RCT zum Vergleich von ARNI mit Valsartan. Berücksichtigt wurden nur Studien mit patientenrelevanten Endpunkten. In der Metaanalyse zeigte sich für ARNI im Vergleich zu ACE-Hemmern ein Vorteil bezüglich der Gesamtmortalität (147/1000 vs. 171/1000; RR 0,86 (95% KI 0,78; 0,94); 7 RCT, n = 9947, I² = 0% Follow-up 5,6–27 Monate) als auch bei der kardiovaskulären Mortalität (125/1000 vs. 154/1000; RR 0,81 (95% KI 0,73; 0,90); 6 RCT, n = 9407; I² = 0%; Follow-up 1,9–33,9 Monate). Die Aussagesicherheit wurde aufgrund von Indirektheit (Run-in-Phase, siehe unten: Limitationen) jeweils als moderat bewertet. Die Lebensqualität (KCCQ) wurde verbessert, allerdings blieb die gemessene Verbesserung unterhalb der Schwelle klinischer Relevanz (SMD 0,14 (95% KI 0,03; 0,24); 6 RCT, n = 9633; I² = 50%; Follow-up 1,9–27 Monate) (siehe Evidenztabelle im Leitlinienreport).

Die Ergebnisse der Metaanalysen waren wesentlich getriggert durch die Zulassungsstudie von Sacubitril-Valsartan: In PARADIGM-HF wurde der ARNI mit dem ACE-Hemmer Enalapril verglichen. Die Studie schloss über 8 000 Patient*innen mit LVEF < 40% (später geändert auf < 35%) und vorwiegend NYHA-Klasse II ein, die trotz mindestens vierwöchiger leitliniengerechter Vorbehandlung u. a. mit ACE-Hemmern oder ARB symptomatisch waren. Einschlusskriterium war eine Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung innerhalb des letzten Jahres. Der primäre Komposit-Endpunkt – Tod durch kardiovaskuläre Ursachen oder herzinsuffizienzbedingte Hospitalisierung – wurde nach median 27 Monaten Nachbeobachtungszeit mit 21,8% unter Sacubitril/Valsartan gegenüber 26,5% unter Enalapril verbessert (HR 0,80 (95% KI 0,73; 0,87); p < 0,001, ARR 4,7%, NNT 22), zudem ergaben sich Vorteile bezüglich Gesamtmortalität (ARR 2,8%, NNT 36), kardiovaskulärer Mortalität und herzinsuffizienzbedingten Hospitalisierungen [52].

Eine Post-hoc-Analyse der PARADIGM-Studie (ca. 42% aller eingeschlossenen Patient*innen) deutet darauf hin, dass niedrigere Dosierungen gleich effektiv sind ([53], siehe auch Kapitel 6.4.1 Titrierung und Dosierung).

Im Rahmen des Verfahrens zur Frühen Nutzenbewertung in Deutschland erfolgte eine Subgruppenanalyse von PARADIGM-HF bezüglich Diabetes m. Während Patient*innen ohne Diabetes m. bezüglich des Gesamtüberlebens profitierten (HR 0,77 (95% KI 0,68; 0,88); n = 5492) („Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen“), war der Effekt bei Patient*innen mit Diabetes m. nicht signifikant (HR 0,97 (95% KI 0,83; 1,14); n = 2907; p für Interaktion: 0,025). Bezüglich der Hospitalisierungsrate und der Lebensqualität ergaben sich jedoch positive Effekte („Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen“) {Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2016: 26422}. Aus methodischen Gründen (quantitative Nicht-Ausgewogenheit der Gruppen, Studie für diese Fragestellung statistisch nicht gepowert) kann dieses Ergebnis jedoch nur als hypothesengenerierend angesehen werden. Der primäre Komposit-Endpunkt wurde auch bei Patient*innen mit Diabetes m. verbessert (HR 0,87 (95% KI 0,77; 0,98; n = 2907; p für Interaktion: 0,13) [54]. Daher hat sich die Leitliniengruppe entschieden, keine abweichenden Empfehlungen auszusprechen.

Die Ergebnisse der Metaanalysen zum Vergleich von Sacubitril/Valsartan mit Valsartan waren bezüglich aller Endpunkte nicht signifikant, was aber vermutlich durch mangelnde statistische Power zu erklären ist (n<600, wenige Events) (siehe Evidenztabelle im Leitlinienreport).

Akute Herzinsuffizienz

ARNI als (neue) Dauermedikation nach akuter Dekompensation von Patient*innen mit HFrEF (n = 881) waren Gegenstand der PIONEER-HF-Studie. Eingeschossen waren auch 34,4% (n=303) Patientinnen mit neu diagnostizierter Herzinsuffizienz und 52% (n=458) der Patient*innen waren noch nicht mit ACEi oder ARB vorbehandelt. Unter ARNI kam es nach 8 Wochen im Vergleich zu Enalapril zu einer stärkeren Absenkung von NT-proBNP (-46,7% vs. -25,3%). Das Risiko einer herzinsuffizienzbedingten Rehospitalisierung betrug 8% vs. 13% (HR 0,56 (95% KI 0,37; 0,84); dabei handelt es sich jedoch um eine exploratorische Analyse mit lediglich hypothesengenerierendem Charakter [16]. Es zeigten sich keine Unterschiede zwischen Patient*innen mit dekompensierter chronischer und de novo Herzinsuffizienz sowie zwischen mit ACE-I/ARB vorbehandelten und -naiven Patient*innen [20]. Die Aussagesicherheit ist moderat, da belastbare Daten nur für einen Surrogatendpunkt vorliegen.

Weitere Studien zu ARNI bei akuter Herzinsuffizienz verglichen eine schnelle mit einer langsamen Titrierung (TITRATION, n=538; davon 6,6% ACEi/ARB-naiv) sowie eine frühzeitige (stationäre) mit einer mittelfristigen (nach Entlassung) Initiierung von ARNI (TRANSITION, n=1002, davon 24% ACEi/ARB-naiv). Zusammenfassend erwies sich eine langsamere Titrierung als sicherer [19]; eine Initiierung während des stationären Aufenthaltes war mit einem besseren NT-pro-BNP-Ansprechen zum Entlassungszeitpunkt assoziiert, wobei das Ausmaß des Nutzens sich aber zwischen einer frühzeitigen oder einer erst im ambulanten Kontext erfolgten Initiierung nicht unterschied [18]. Die Zieldosis von Sacubitril/Valsartan wurde nach 10 Wochen bei ca. 50% der Patient*innen erreicht [17]. Ein Vergleich mit ACEi/ARB erfolgte in diesen Studien nicht; klinische Parameter waren nicht die primären Endpunkte. Ein Effekt auf relevante klinische Endpunkte ist daher unklar und nicht belegt.

Versorgungsalltag

Selektiv eingebrachte Registerdaten zu ARNI aus dem Versorgungsalltag wurden ergänzend betrachtet, um mögliche versorgungsrelevante Aspekte näher zu beleuchten und Effekte auf die in der Versorgungspraxis Behandelten zu überprüfen. Sie wird hier nur anhand ausgesuchter Beispiele dargestellt und wurde nicht zur Begründung der Empfehlung herangezogen:

- Auf Basis nordamerikanischer Registerdaten wurde die Effektivität von ARNI (n=3059) im Vergleich zu ACEi/ARB (n=6118) explizit bei RASi-naiven Patient*innen mit Propensity-Score Matching untersucht. Nach einem Jahr war die Rate an Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz oder aus kardiovaskulären Gründen nicht verschieden, für die Gesamthospitalisierungen ergab sich ein Vorteil für die ARNI (IRR 0,87 (95% KI 0,81; 0,93)) [55]. Die Aussagesicherheit ist aufgrund des nicht randomisierten Designs niedrig.
- Anhand schwedischer Registerdaten wurde die Effektivität einer Behandlung mit ARNI (n=1372) mit ACEi/ARB (n=1372) mit Propensity Score Matching verglichen. In der ARNI-Gruppe waren 76% mit ACEi/ARB vorbehandelt. Die Gesamtmortalität betrug nach 1,4 Jahren 11,7% vs. 14,6% (HR 0,77 (KI 0,63; 0,95)); die Rate an Gesamthospitalisierungen, die kardiovaskuläre Mortalität und Hospitalisierungen aus kardiovaskulären Gründen waren nicht unterschiedlich [56]. Die Aussagesicherheit ist aufgrund des nicht randomisierten Designs niedrig.
- Anhand von Daten aus dem europäischen ARIADNE-Register, in dem Informationen aus kardiologischen, teils auch hausärztlichen ambulanten Praxen gesammelt werden, wurde retrospektiv eine „konventionelle“ Behandlung (n=4173) mit einer Behandlung mit ARNI (n = 4614, n = 2108 Switch auf ARNI) verglichen. Es erfolgte kein Propensity Score Matching, die Charakteristika der verglichenen Gruppen waren nicht ausbalanciert: Insgesamt waren die mit ARNI behandelten Patient*innen kränker als die „konventionell“ behandelten (NYHA II 47% vs. 68%; NYHA III 51% vs. 31%; mittl. LVEF 32,7% vs. 35,9%; NTpro-BNP median 1101 vs. 894 pg/mL; MRA-Behandlung 56% vs. 52%). Nach 12 Monaten war die Hospitalisierungsrate in beiden Gruppen nicht unterschiedlich. Eine NYHA-Verbesserung von III auf II wurde in der „konventionell“ behandelten Gruppe bei 32% erreicht versus 46,3% mit ARNI. Die LVEF (n = 2602) verbesserte sich unter ARNI von median 32,7% auf 38,1% und unter konventioneller Behandlung von 35,9% auf 38,7% (MD 2,6%; OR 1,49 (95% KI 1,26; 1,75)). Das Ausmaß des Nutzens wurde vermutlich dadurch beeinflusst, dass die LVEF in der „konventionell“ behandelten Gruppe zu Studienbeginn höher und die NYHA-Klasse niedriger war. Hinzu kommt, dass 16% der Patient*innen in der „konventionellen“ Gruppe weder ACEi noch ARB erhielten, somit also nicht leitliniengerecht behandelt wurden [57,58]. Die Aussagesicherheit ist aufgrund des Studiendesigns und der genannten Limitationen sehr niedrig.

Sicherheit ARNI

In dem für die NVL durchgeführten systematischen Review wurden auch Metaanalysen zu ausgewählten Sicherheitsendpunkten durchgeführt: Das Risiko für Hypotension war unter ARNI höher im Vergleich zu ACE-Hemmern (207/1000 vs. 110/1000; RR 1,88 (95% KI 1,34; 2,64); 6 RCT, n=10078; I²=51%; moderate Aussagesicherheit). Keine signifikanten negativen Effekte ergaben sich auf renale Endpunkte (Aussagesicherheit niedrig) sowie auf Stürze oder Volumenmangel (Aussagesicherheit sehr niedrig).

Die Ergebnisse der Metaanalysen waren wesentlich getriggert durch die Zulassungsstudie von Sacubitril-Valsartan: In der PARADIGM-HF-Studie kam es unter Sacubitril/Valsartan seltener zu Hyperkaliämien (Serumkaliumspiegel > 6,0 mmol/l), erhöhten Serumkreatininspiegeln (≥ 2,5 mg/dl) und Husten (jeweils p < 0,05) [52]. Das Hypotonierisiko dagegen war insgesamt signifikant erhöht unter Sacubitril/Valsartan (24,43% vs. 18,59%, RR 1,31 (95% KI 1,21; 1,43)) [59,60]. Statistisch signifikante Nachteile von Sacubitril/Valsartan gegenüber Enalapril zeigten sich bezüglich der insgesamt aber seltenen (< 2%) Nebenwirkungen Orthostasesyndrom, orthostatischer Schwindel und Stürze [59].

Hypotonie war in PARADIGM-HF die häufigste Ursache für eine Dosisreduktion und unter Sacubitril/Valsartan (330/1523; 21,7%) häufiger als unter Enalapril (248/1524; 16,3%; $p < 0,001$) [53]). Auch in Beobachtungsstudien mit einer Alltagspopulation war Hypotonie diejenige Nebenwirkung, die am häufigsten zu Dosisreduktionen oder zum Absetzen des Medikaments führte (zusammenfassend: [61]).

Angioödeme traten in der Zulassungsstudie selten auf, jedoch häufiger als unter Enalapril (0,45% vs. 0,24%, RR adjudiziert 1,88, n.s.) [59]. Kontraindiziert ist Sacubitril/Valsartan bei Patient*innen mit anamnestisch bekanntem Angioödem im Zusammenhang mit einer früheren Therapie mit ACE-Hemmern oder ARB. Aufgrund des erhöhten Angioödem-Risikos darf eine Behandlung mit Sacubitril/Valsartan erst 36 Stunden nach Einnahme der letzten Dosis einer ACE-Hemmer-Therapie begonnen werden [62].

Da ARNI auch am Abbau von Beta-Amyloid-Peptid in der Retina und im Gehirn beteiligt sind, hatte die FDA dem Hersteller auferlegt, die zerebrale Sicherheit von Sacubitril/Valsartan zu prüfen [63]. Frühe Daten zeigen keinen negativen Einfluss auf kognitive Funktionen [64]; auch in der PERSPECTIVE-Studie (HFpEF) ergaben sich keine entsprechenden Hinweise [65–67]. Das FDA-Verfahren ist noch nicht abgeschlossen.

Bei ARNI handelt es sich nicht um den bloßen Austausch eines Medikaments (ACE-Hemmer durch Valsartan), sondern um eine Add-on-Therapie (+ Neprilysin-Inhibitor). Daher besteht ebenfalls eine erhöhte Gefahr von Wechselwirkungen.

Hinweis: BNP-Plasmaspiegel unter ARNI-Behandlung verändert

Aufgrund der Wirkungsweise von ARNI wird unter Therapie mit Sacubitril/Valsartan der Abbau von BNP gehemmt. Daher verlieren die BNP-Plasmaspiegel ihre diagnostische und prognostische Aussagekraft (nicht aber die Plasmaspiegel von NT-proBNP).

Limitationen

Das Verzerrungsrisiko der Studien war heterogen, in PARADIGM-HF-Studie niedrig (siehe Evidenztabelle im Leitlinienreport). Die PARADIGM-HF-Studie wird jedoch aufgrund ihres Designs kritisiert: Nach einer Run-in-Phase, während der alle Teilnehmenden nacheinander erst Enalapril und dann Sacubitril/Valsartan erhielten, wurden Patient*innen mit relevanten Nebenwirkungen (12%) ausgeschlossen. Dies kann zum einen zu einer möglichen Unterschätzung von Nebenwirkungen in beiden Armen und zum anderen zu einer Überschätzung des Nutzens im Vergleich zu Patient*innen in der täglichen Praxis führen. Die Aussagesicherheit in der Metaanalyse wurde daher aufgrund von Indirektheit auf „moderat“ herabgestuft.

In PARADIGM-HF wurden ausschließlich mit ACEi/ARB vorbehandelte Patient*innen eingeschlossen, die im zurückliegenden Jahr wegen Herzinsuffizienz stationär behandelt werden mussten. Für alle anderen Patient*innen ist die Evidenz indirekt, so dass die Aussagesicherheit für sie auf „niedrig“ heruntergestuft wird. Dies betrifft insbesondere die initiale Behandlung bei neu diagnostizierter Herzinsuffizienz und Patient*innen, die bisher nicht wegen einer Dekompensation stationär behandelt werden mussten.

Die Aussagesicherheit für die Kurzzeitbehandlung von Patient*innen nach akuter Dekompensation ist moderat, weil belastbare Daten nur für einen Surrogatendpunkt vorliegen. Für die langfristige Behandlung nach Dekompensation ist die Aussagesicherheit niedrig, da das Follow-up für die Beurteilung der Effekte einer Dauertherapie in PIONEER-HF zu kurz ist.

Evidenzbeschreibung Betarezeptorenblocker

Betarezeptorenblocker haben positive Effekte auf die Gesamtsterblichkeit, die kardiovaskuläre Sterblichkeit, die Häufigkeit des plötzlichen Herztods, die herzinsuffizienzbedingte Mortalität sowie die Anzahl von Hospitalisierungen [32]. Bisoprolol, Carvedilol und Metoprololsuccinat senkten in RCT auf Basis einer Vorbehandlung mit ACE-Hemmer und Diuretika die Gesamtsterblichkeit (NYHA II-IV), kardiovaskuläre Sterblichkeit, die Häufigkeit des plötzlichen Herztods, die herzinsuffizienzbedingte Mortalität sowie die Anzahl von Hospitalisierungen [68–71]. Subgruppenanalysen der CIBIS II-Studie ergaben zudem keine unterschiedlichen Ergebnisse für ausgewertete Subgruppen (z. B. Alter, Geschlecht, NYHA-Stadium, EF) [72].

Zum Nutzen von Betarezeptorenblockern speziell bei älteren Patient*innen mit Herzinsuffizienz liegt ein RCT vor: Nebivolol wurde bei älteren Patient*innen > 70 Jahre mit einer herzinsuffizienzbedingten Krankenhauseinweisung oder einer EF < 35% eine Reduktion des kombinierten Endpunktes aus Sterblichkeit und Krankenhauseinweisung nachgewiesen; die Gesamtsterblichkeit war unter Nebivolol jedoch nicht signifikant reduziert [73]. Für Metoprololsuccinat liegen Hinweise aus Subgruppenanalysen eines RCT vor, dass dieser Betarezeptorenblocker auch bei älteren Patient*innen die Mortalität und Krankenhauseinweisungen reduzieren kann [69,74].

Einen Klasseneffekt gibt es bei Betarezeptorenblockern offenbar nicht, da bei anderen Betarezeptorenblockern keine Mortalitätsreduktion bzw. eine Erhöhung der Sterblichkeit beobachtet wurde [75,76]. Bei asymptomatischen Patient*innen (NYHA I) nach einem Herzinfarkt führte eine Therapie mit Carvedilol nicht zu einer signifikanten Reduktion des kombinierten Endpunkts aus Tod und Hospitalisierung. Es ergaben sich aber Hinweise auf eine Reduktion der Gesamtsterblichkeit (sekundärer Endpunkt; 12% vs. 15%, HR 0,77 (95% KI 0,60; 0,98); $p = 0,03$) [77].

Der Nutzen von Betarezeptorenblockern hinsichtlich Mortalität und Morbidität steigt mit der Schwere der Herzinsuffizienz. In Abhängigkeit von dem Mortalitätsrisiko schwanken die Effektmaße in den ausgewerteten Studien deshalb erheblich:

- Bisoprolol (CIBIS-II 1999) [68]: NYHA III-IV, LVEF durchschnittlich 27,5%, Follow-up 1,3 Jahre, Bisoprolol vs. Kontrollen, Basistherapie ACE-Hemmer + Diuretika + Digoxin bei 1/2 der Patienten: ARR = 5,5%, NNT 16 Monate = 18;
- Metoprololsuccinat (MERIT-HF 1999) [69]: NYHA II-IV, LVEF durchschnittlich 28%, Follow-up 12 Monate, Metoprolol vs. Kontrollen, Basistherapie ACE-Hemmer + Diuretika (+ Digoxin bei 2/3 der Pat.): ARR = 3,6%, NNT 12 Monate = 28;
- Carvedilol (COPERNICUS 2001) [71]: NYHA III und IV: schwere HI (≥ 2 Monate Ruhedyspnoe oder bei minimaler Belastung, LVEF $< 25\%$), LVEF durchschnittlich 19,9%, Follow-up 10,4 Mon., Carvedilol vs. Kontrollen, Basistherapie ACE-Hemmer oder ARB + Diuretika + Digoxin: ARR = 5,5%, NNT 10,4 Monate = 18;
- Carvedilol (US Carvedilol HF 1996) [78]: NYHA II-III, LVEF durchschnittlich 23%, Follow-up 6,5 Monate, Carvedilol, Basistherapie ACE-Hemmer + Diuretika + Digoxin: ARR = 4,6%, NNT 6,5 Monate = 22; für den kombinierten Endpunkt Tod oder Hospitalisierung: ARR = 8,8%, NNT 6,5 Monate = 11;
- Nebivolol (SENIORS) [73]: HI Einweisung oder LVEF $< 35\%$, NYHA I-IV (NYHA I ~ 3%, NYHA IV ~ 2%), EF durchschnittlich 36%, Follow-up durchschnittlich 21 Monate, Nebivolol vs. Placebo, Basistherapie ACE-Hemmer oder ARB + MRA + Diuretika + Digoxin: für den kombinierten Endpunkt Tod oder Hospitalisierung: ARR = 4,2%, NNT 21 Monate = 24 [79].

In einer Metanalyse von zehn RCTs profitierten Patient*innen mit Vorhofflimmern (Mortalität: HR 0,97 (95% KI 0,83; 1,14), $p = 0,73$) weniger von einer Therapie mit Betarezeptorenblockern als Patient*innen mit Sinusrhythmus (HR 0,73 (95% KI 0,67; 0,80); $p < 0,001$, p für Interaktion = 0,002) [80]. Auch wenn kein prognoseverbessernder Effekt zu erwarten ist, bleibt die Fortsetzung der Betarezeptorenblocker-Therapie zur Frequenzkontrolle nach Ansicht der Leitliniengruppe bei Auftreten von Vorhofflimmern aus symptomatischer Sicht gerechtfertigt.

Sicherheit

Als typische Nebenwirkungen von Betarezeptorenblockern können Bradykardie, Hypotension sowie periphere Durchblutungsstörungen auftreten. Obwohl sie mit Bronchuskonstriktion assoziiert sein können, sind Betarezeptorenblocker auch bei herzinsuffizienten Patient*innen mit COPD indiziert. Auch Asthma bronchiale stellt keine absolute Kontraindikation für eine Therapie mit β 1-selektiven Betarezeptorenblockern dar (siehe Kapitel Komorbidität/Asthma).

Hinweis: Zulassungsstatus

Bei der Auswahl des Medikaments ist der jeweilige Zulassungsstatus zu beachten (CAVE: Off-Label-Use, siehe Hinweis zum Off-Label-Use). Z. B. ist Nebivolol nicht für NYHA-Klasse IV zugelassen.

Evidenzbeschreibung Mineralokortikoidrezeptorantagonisten (MRA)

Effekte von MRA auf klinische Endpunkte bei chronischer Herzinsuffizienz wurde in mehreren randomisierten Studien nachgewiesen:

- Spironolacton 12,5-50 mg/Tag (RALES, $n = 1\ 663$) [81]: NYHA III/IV, LVEF $\leq 35\%$; Follow-up 24 Monate; Gesamtmortalität 35% vs. 46% (RR 0,7 (95% KI 0,6; 0,82)); Hospitalisierungen aus kardialen Gründen RR 0,70 (95% KI 0,59; 0,82);
- Eplerenon 25-50 mg/Tag (EPHESUS, $n = 6\ 632$) [82]: Patient*innen 3-14 Tage nach Myokardinfarkt, LVEF $\leq 40\%$, mit Herzinsuffizienzsymptomen oder Diabetes mellitus; Gesamtmortalität 14,4% vs. 16,7% (RR 0,95 (95% KI 0,75; 0,96)); Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierungen 10,4% vs. 11,8%; RR 0,85 (95% KI 0,74; 0,99)); Gesamthospitalisierungen nicht signifikant
- Spironolacton [83] ($n = 168$): NYHA I/II, LVEF $\leq 40\%$, Follow-up 6 Monate; LVEF verbessert (+3,9% vs. -0,8%), positive Effekte auf Remodeling und diastolische Funktion;

- Eplerenon (EMPHASIS-HF; n = 2 737) [84]: NYHA II, EF \leq 30% (\leq 35% bei QRS > 130ms), Hospitalisierung aus kardiovaskulären Gründen < 6 Monate oder erhöhte BNP-Werte, Follow-up 21 Monate; Komposit-Endpunkt kardiovaskuläre Mortalität oder herzinsuffizienzbedingte Hospitalisierung 18,3% vs. 25,9% (HR 0,63 (95% KI 0,54; 0,74)), Gesamtmortalität 12,5% vs. 15,5% (HR 0,76 (95% KI 0,62; 0,93));
- Metaanalyse NYHA I/II, n = 3 929 [85]: Gesamtmortalität RR 0,79 (95% KI 0,66; 0,95); 3 Studien, n=3247; $I^2=0\%$; Rehospitalisierungen wegen verschlechterter Herzinsuffizienz RR 0,62 (95% KI 0,52; 0,74); 4 Studien, n=3448; $I^2=0\%$.

Eingeschlossen waren jeweils Patient*innen, die unter Behandlung mit ACE-Inhibitoren (ggf. ARB), Betablockern (außer [81]) und Diuretika weiterhin symptomatisch waren. Der Anteil der asymptomatischen Patient*innen in [83] wurde nicht berichtet; die Studie war jedoch klein (n=168) und untersuchte keine klinischen Outcomes.

Bezüglich des Nutzens von MRA speziell bei älteren Patient*innen weisen Subgruppenanalysen darauf hin, dass Patient*innen mit NYHA III/IV von Spironolacton (RALES [81]) sowie Patient*innen mit NYHA II von Eplerenon (EMPHASIS-HF [84]) profitieren können. Hingegen war der Effekt von Eplerenon nach akutem Myokardinfarkt bei Patient*innen \geq 65 Jahren nicht signifikant (EPHESUS [82]), und für die Studie zu Spironolacton bei NYHA I/II wurden keine gesonderten Auswertungen zum Alter identifiziert (Baseline-Alter im Spironolacton-Arm: 61 ± 13 Jahre) [83].

Sicherheit

MRA-induzierte Hyperkaliämien stellen unter Alltagsbedingungen eine erhebliche Einschränkung der Therapiesicherheit dar. In den großen klinischen Studien lag die Rate bei 2-8% (NNH 23-100) [81,82,84], in Zeitreihenuntersuchungen jedoch bei bis zu 36% [86] der Patient*innen beobachtet. Eine Metaanalyse ergab ein Risikoverhältnis (RR) von 1,78 (95% KI 1,43; 2,23; 6 Studien, n = 3595; $I^2 = 0\%$) [85]. Aufgrund des Hyperkaliämierisikos empfiehlt die Leitliniengruppe in der Einstellungsphase ein individuell angepasstes engmaschiges Monitoring, danach mindestens viermonatlich. Bei älteren Patient*innen ist eine noch engmaschige Kontrolle der Kaliumspiegel erforderlich (siehe Kapitel 6.4.4 Medikamentenbezogene Verlaufskontrollen, Tabelle 4).

Aus Sicht der Leitliniengruppe erfordern geringfügige Anstiege der Serumkaliumspiegel (bis $\leq 5,5$ mmol/l) innerhalb der ersten Wochen der MRA-Therapie keine Intervention. Bei Kaliumspiegeln zwischen 5,5 und 5,9 mmol/l ist es ratsam, die Dosis zu halbieren und ab ≥ 6 mmol/l den MRA abzusetzen, ebenso bei Verschlechterung der Nierenfunktion, einer Episode von Diarrhoe oder Dehydratation sowie bei Unterbrechung einer Diuretika-Therapie. Ab einem Serumkalium von $< 5,0$ mmol/l kann eine niedrigdosierte MRA-Therapie wieder aufgenommen werden (nach [84]).

Die unter Spironolacton [81] häufiger zu Therapieabbrüchen führende Gynäkomastie wurde unter Eplerenon nicht häufiger als in der Placebogruppe beobachtet [82,85].

Hinweis: Zulassungsstatus

Bei der Auswahl des MRA ist der jeweilige Zulassungsstatus zu beachten (CAVE: Off-Label-Use, siehe Hinweis zum Off-Label-Use). So besitzt Eplerenon die Zulassung bei Patient*innen ohne Myokardinfarkt nur für NYHA-Klasse II, und Spironolacton ist nicht explizit für die Behandlung von Herzinsuffizienz zugelassen, sondern nur indirekt (bei Ödemen infolge eines sekundären Hyperaldosteronismus).

Evidenzbeschreibung SGLT2-Inhibitoren

Chronische, vorbehandelte HFref

Ein für die NVL durchgeführter systematischer Review identifizierte 9 RCT zum Vergleich SGLT2-Inhibitoren (Empagliflozin und Dapagliflozin) mit Placebo auf Basis einer Behandlung mit RASi, BB und ggf. MRA. Nach einem Follow-up von 2,8 bis 16 Monaten ergaben sich Effekte auf die Mortalität (113/1000 vs. 128/1000; RR 0,88 (95% KI 0,79; 0,99); 9 RCT, n = 9510; $I^2 = 0\%$), die kardiovaskuläre Mortalität (91/1000 vs. 105/1000; RR 0,87 (95% KI 0,77; 0,99); 8 RCT, n = 9199; $I^2 = 0\%$) und Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierungen (108/1000 vs. 148/1000; RR 0,73 (95% KI 0,66; 0,81); 8 RCT, n=9195; $I^2=0\%$) bei jeweils hoher Aussagesicherheit. Die Lebensqualität (KCCQ) wurde verbessert, allerdings blieb die gemessene Verbesserung an der Schwelle klinischer Relevanz (SMD 0,20 (95% KI 0,09; 0,31); 7 RCT, n = 9366; $I^2 = 71\%$; Follow-up 2,8–12 Monate).

Getriggert wurden die Ergebnisse der Metaanalyse durch zwei große Studien:

In der DAPA-HF-Studie wurden 4 744 Patient*innen mit LVEF \leq 40% und NYHA II-IV mit erhöhtem NT-proBNP und/oder einer zurückliegenden Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz zu 10 mg Dapagliflozin oder Placebo randomisiert. Nach einer medianen Beobachtungszeit von 18 Monaten wurde der primäre kombinierte Endpunkt – kardiovaskuläre Todesfälle, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder Notaufnahme-Besuch wegen Herzinsuffizienz – in der Gesamtpopulation mit 16,3% vs. 21,2% erreicht (HR 0,74 (95% KI 0,65; 0,85); ARR: 4,9%). In der Subgruppe der Patient*innen ohne Typ-2-Diabetes war der Effekt mit 13,2% vs. 17,7% (HR 0,73 (95% KI 0,60; 0,88); ARR 4,5%) konsistent. Die Gesamtmortalität wurde reduziert (276 (11,6%) vs. 329 (13,9%); HR 0,83 (0,71; 0,97)) [6]. Der Effekt ohne konkomitante MRA-Behandlung (n = 1374, 29%) war nicht signifikant verschieden von dem mit MRA [9,87].

In der EMPEROR-reduced-Studie wurden insgesamt 3 730 Patient*innen mit LVEF \leq 40% und NYHA II-IV mit erhöhtem NT-proBNP und/oder einer zurückliegenden Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz zu 10 mg Empagliflozin oder Placebo randomisiert. Nach einer medianen Beobachtungszeit von 16 Monaten wurde der primäre kombinierte Endpunkt – Zeit bis zum kardiovaskulären Tod oder Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz – in der Gesamtpopulation mit 19,4% vs. 24,7% erreicht (HR 0,75 (95% KI 0,65; 0,86); ARR 5,3%). In der Subgruppe der Patient*innen ohne Typ-2-Diabetes war der Effekt mit 17,2% vs. 21,0% (HR 0,78 (95% KI 0,64; 0,97); ARR 3,8%) konsistent. Die Gesamtmortalität wurde nicht signifikant reduziert (13,4% vs. 14,2%; HR 0,92 (95% KI 0,77; 1,10)) [7]. Der Effekt ohne konkomitante MRA-Behandlung (n = 1069, 29%) war nicht signifikant verschieden von dem mit MRA [8].

Bei beiden SGLT2-Inhibitoren zeigte sich der Benefit bezüglich des primären und anderer Endpunkte bereits nach wenigen Wochen [23,88].

In Studien zum ursprünglichen Anwendungsgebiet der SGLT2-Inhibitoren Typ-2-Diabetes wurden neben den glukosesenkenden Effekten ebenfalls positive Effekte auf kardiale und renale Endpunkte beobachtet (u. a. Reduktion der Gesamtmortalität und der kardiovaskulären Mortalität, weniger Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz, verringerte Dialysepflicht) [89–93]. Daher werden SGLT2-Inhibitoren in der NVL Typ-2-Diabetes für Patient*innen mit medikamentenpflichtigem Diabetes und manifester kardiovaskulärer Erkrankung empfohlen und für Patient*innen mit erhöhtem kardialen bzw. renalen Risiko diskutiert [21].

Akute Herzinsuffizienz

Zur Initiierung von SGLT2i als Dauermedikation nach akuter Dekompensation von Patient*innen mit HFrEF existiert Evidenz aus einer größeren und mehreren kleineren RCT:

In der EMPULSE-Studie (n = 530) wurden aufgrund von Dekompensation stationär behandelte Patient*innen zu Empagliflozin oder Placebo randomisiert. Die Rate an klinischem Benefit, einem Komposit-Endpunkt aus Mortalität, Herzinsuffizienz-Endpunkten (Hospitalisierung, dringende/ungeplante Arztbesuche) und Lebensqualität-Veränderung \geq 5 Punkte (KCCQ), war nach 90 Tagen unter Empagliflozin besser als unter Placebo (Win ratio (WR) 1,36 (95% KI 1,09; 1,68)). In die Studien waren sowohl Patient*innen mit dekompensierter chronischer Herzinsuffizienz (n = 355) eingeschlossen, als auch Patient*innen mit de novo Herzinsuffizienz (n = 175). Die Aussagesicherheit für den primären Endpunkt ist aufgrund von Indirektheit niedrig, da der Endpunkt stark kombiniert war und nur 70% der Patient*innen leitliniengerecht mit RASi und nur 80% mit Betablockern behandelt wurden [10].

In EMPAG-HF-Studie (n = 60) zeigten sich für Empagliflozin gegenüber Placebo nach 5 Tagen positive Effekte auf die Harnausscheidung und andere renale Endpunkte [12], und in der EMPA-RESPONSE-AHF-Studie (n=80) hatte eine 60-tägige Behandlung mit Empagliflozin keinen Einfluss auf die Veränderung von Dyspnoe (VAS-Skala), das Ansprechen auf Diuretika, NT-proBNP und die Dauer des Krankenhausaufenthalts [11]. Die Aussagesicherheit ist aufgrund der geringen Präzision und der Indirektheit (Surrogatparameter) jeweils niedrig.

Zu Dapagliflozin bei akuter Herzinsuffizienz wurde ein RCT (n=102) identifiziert. Dabei ergaben sich unter Dapagliflozin bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus positive Effekte auf renale Endpunkte und die Patient*innen benötigten seltener bzw. weniger Diuretika [13]. Die Aussagesicherheit ist aufgrund der geringen Präzision und der Indirektheit (Surrogatparameter) jeweils niedrig.

Sicherheit SGLT2-Inhibitoren

In dem für die NVL durchgeführten systematischen Review wurden auch Metaanalysen zu ausgewählten Sicherheitsendpunkten durchgeführt: Bezüglich renaler Endpunkte ergab sich unter SGLT2i ein Vorteil (14/1000 vs. 23/1000; RR 0,63 (95% KI 0,46; 0,85); 5 RCT, n = 9113; $I^2 = 0\%$; Follow-up 2,8–18,2 Monate; moderate Aussagesicherheit). Ein kleiner Effekt wurde für das Risiko von Stürzen errechnet (3/1000 vs. 1/1000; RR 2,92 (95% KI 1,14; 7,49); 3 RCT, n = 8773; $I^2 = 0\%$), wohingegen die Metaanalysen bezüglich Hypotension, urogenitale Infektionen, Volumenmangel, diabetische Ketoazidose sowie Fournier Gangrän jeweils keine signifikanten Effekte ergaben (Aussagesicherheit jeweils niedrig).

In DAPA-HF und Emperor-reduced betrafen die wenigen Fälle von diabetischer Ketoazidose und schwerer Hypoglykämie ausschließlich Patient*innen mit Typ-2-Diabetes [6,94]. Die Inzidenz von Volumenmangel, unerwünschten renalen Ereignissen, Frakturen und Amputationen der unteren Extremitäten war in beiden Studien zwischen SGLT2-Inhibitor- und Placebogruppe ausgeglichen; numerisch häufiger kam es bei Patient*innen ohne Typ-2-Diabetes zu Volumenmangel (Dapagliflozin 7,3 vs. 6,1%; Empagliflozin 11,1% vs. 9,1%) und Frakturen (Dapagliflozin 2,1% vs. 1,9%; Empagliflozin n.b.). Eine verschlechterte Nierenfunktion (renaler Komposit-Endpunkt) war unter SGLT2-Inhibitoren seltener (Dapagliflozin 1,2% vs. 1,6%; Empagliflozin 1,6% vs. 3,1% [6,14,95]. Unter konkomitanter Behandlung mit MRA ergaben sich keine Hinweise auf eine erhöhte Nebenwirkungsrate; bei gleichzeitiger Behandlung mit MRA und Empagliflozin oder Dapagliflozin kam es numerisch seltener zu Hyperkaliämien als unter MRA+Placebo [8,9].

In den EPAR werden genitoperineale (v. a. mykotische) Infektionen wie Vulvovaginitis oder Balanitis bei gepoolt 5,5% vs. 0,6% (Dapagliflozin) bzw. 4,0% vs. 1% (Empagliflozin) der Patient*innen berichtet [96,97].

Daten und Erfahrungen zur Langzeitsicherheit von SGLT2-Inhibitoren in einer Alltagspopulation liegen für Patient*innen mit Typ-2-Diabetes und zunehmend auch für Patient*innen mit Herzinsuffizienz vor. Die aus Sicht der Leitliniengruppe relevantesten Nebenwirkungen stellen urogenitale und in deren Folge aufsteigende Infektionen sowie atypische Ketoazidosen dar (Risiko erhöht bei Typ-2-Diabetes und bei akuten Erkrankungen).

Hinweis: Marker des Eisenstoffwechsels unter SGLT2-Inhibitor-Behandlung verändert

Es gibt Hinweise, dass durch eine Behandlung mit SGLT2-Inhibitoren die Plasmaspiegel von Hcpidin, Ferritin und Transferrin verändert werden, ohne dass dies zwangsläufig einen tatsächlichen Eisenmangel widerspiegelt [98]. Limitationen

Das Verzerrungsrisiko der Studien war insgesamt gering.

In DAPA-HF und EMPEROR-reduced wurden ausschließlich Patient*innen eingeschlossen, die eine medikamentöse Behandlung gegen Herzinsuffizienz erhielten (RAS-Inhibitoren, Betablocker, teilweise MRA), die außerdem ein stark erhöhtes NT-proBNP aufwiesen und/oder die bereits wegen Herzinsuffizienz stationär behandelt wurden (Evidenz mit hoher Aussagesicherheit). Für alle anderen Patient*innen ist die Evidenz indirekt, so dass die Aussagesicherheit für sie auf „moderat“ heruntergestuft wird. Dies betrifft insbesondere die initiale Behandlung bei neu diagnostizierter Herzinsuffizienz und Patient*innen, die bisher nicht wegen einer Dekompensation stationär behandelt werden mussten.

Die Aussagesicherheit für die Kurzzeitbehandlung von Patient*innen nach akuter Dekompensation ist niedrig, weil belastbare Daten nur für Surrogatendpunkte vorliegen und die Präzision aufgrund nur weniger eingeschlossener Patient*innen limitiert ist. Für die langfristige Behandlung nach Dekompensation ist die Aussagesicherheit sehr niedrig, weil das Follow-up für die Beurteilung der Effekte einer Dauertherapie in den Studien zu kurz ist.

Patientenmaterialien

- Patientenblatt „Meine wichtigsten Medikamente“ (siehe Patientenblätter/Entscheidungshilfen).

6.1.1.1 Vorgehen bei asymptomatischen Patient*innen

Empfehlung	
<p>6-3 e modifiziert 2023 Asymptomatischen Patient*innen (NYHA I) mit reduzierter Ejektionsfraktion und fehlenden Kontraindikationen soll ein ACE-Hemmer empfohlen werden.</p>	↑↑
<p>6-4 k modifiziert 2023 Asymptomatischen Patient*innen (NYHA I) mit reduzierter Ejektionsfraktion, die ACE-Hemmer nicht tolerieren, kann alternativ zu einem ACE-Hemmer ein Angiotensinrezeptorblocker empfohlen werden.</p>	↔
<p>6-5 e neu 2023 Asymptomatischen Patient*innen (NYHA I) mit reduzierter Ejektionsfraktion und fehlenden Kontraindikationen sollte ein Betarezeptorenblocker empfohlen werden.</p>	↑

Rationale

Eine asymptomatische linksventrikuläre Dysfunktion (aLVD; entspricht NYHA I) als Zufallsbefund einer Echokardiographie ist mit einer verschlechterten kardiovaskulären Prognose verbunden, so dass unabhängig von der Ätiologie grundsätzlich Behandlungsbedarf besteht.

Explizite Evidenz aus einem großen RCT zu den Effekten einer medikamentösen Behandlung bei aLVD existiert nur für ACE-Hemmer; da in die betreffende Studie aber vorwiegend Patient*innen nach Myokardinfarkt eingeschlossen wurde, ist die Aussagesicherheit für Patient*innen ohne Myokardinfarkt aufgrund von Indirektheit reduziert (moderat). Die positiven Effekte auf die langfristige Sterblichkeit begründen den starken Empfehlungsgrad.

Weil eine aLVD sehr häufig infolge eines (ggf. auch stummen) Myokardinfarkts auftritt, ist nach Einschätzung der Leitliniengruppe eine Extrapolation indirekter Evidenz aus Postinfarkt-Studien grundsätzlich legitim. Dies betrifft die positiven Effekte auf klinische Endpunkte sowohl von Angiotensinrezeptorblockern (ARB) als auch von Betarezeptorenblockern; wegen Indirektheit ist die Aussagesicherheit der Evidenz niedrig. Weil für Betarezeptorenblocker auch Subgruppenanalysen aus einer aLVD-Population vorliegen und weil die Indikation häufig ohnehin aufgrund anderer Indikationen wie Myokardinfarkt oder Hypertonie besteht, spricht die Leitliniengruppe für Betarezeptorenblocker eine abgeschwächte Empfehlung aus. ARB stellen hingegen ausschließlich bei ACE-Hemmer-Unverträglichkeit oder -kontraindikation eine potenzielle Alternative dar, so dass nur eine offene Empfehlung ausgesprochen wird.

Aufgrund der klinisch unscharfen Trennung zwischen NYHA I und NYHA II, die aber für die Behandlungsempfehlungen einen sehr großen Unterschied ausmacht, betont die Leitliniengruppe die Bedeutung einer sorgfältigen Anamnese und Diagnostik der NYHA-Klasse.

CAVE: Patient*innen, bei denen erst durch die Behandlung eine NYHA I-Klassifizierung erreicht wurde, sind von dieser Empfehlung nicht betroffen; bei ihnen gelten die allgemeinen Empfehlungen (i. e. Beibehaltung der leitliniengerechten medikamentösen Therapie).

Empfehlungsgrundlage

Es erfolgte eine systematische Recherche nach Primärstudien und aggregierter Evidenz.

Evidenzbeschreibung

Prognostische Relevanz

Eine klinisch asymptomatische linksventrikuläre Dysfunktion (aLVD) ist laut Definition keine Herzinsuffizienz (siehe Kapitel Definition). Nichtsdestotrotz ist eine strukturellen Herzerkrankung mit dem Risiko für eine symptomatische Herzinsuffizienz und mit einer verschlechterten Prognose verbunden [99,100], insbesondere bei Vorliegen von Begleiterkrankungen wie Niereninsuffizienz, Diabetes, Bluthochdruck, COPD oder Vorhofflimmern [101–105].

ACE-Hemmer

Zum Nutzen von ACE-Hemmern bei Patient*innen mit aLVD existiert ein RCT (n = 4228) zum Vergleich von Enalapril mit Placebo. Eingeschlossen waren Patient*innen mit LVEF <35-40% und NYHA I oder II (33%), die bisher keine Medikamente gegen Herzinsuffizienz erhielten. Bei 80% der Patient*innen lag ein zurückliegender Myokardinfarkt vor. Nach einem Follow-up von 37 Monaten zeigte sich kein Unterschied in der Mortalität (313/2111 (14,8%) vs. 334/2117 (15,8%); RR 8% (95% KI -8;21)), jedoch reduzierten ACE-Hemmer die Hospitalisierungsrate (184/2111 (8,7%) vs. 273/2117 (12,9%) RRR 36% (95% KI 22; 46)) und die Progressionsrate zu NYHA ≥II [106]. Nach 12 Jahren zeigte sich auch ein Effekt auf die Gesamtmortalität: 1074/2111 (50,9%) vs. 1195/2117 (56,4%); HR 0,86 (95% KI 0,79; 0,93). Von den Patient*innen mit Baseline NYHA I (n=3105) waren unter Enalapril 780 (50,4%) verstorben gegenüber 865 (55,6%) [30]. Die Aussagesicherheit für Patient*innen nach Myokardinfarkt ist hoch, für alle anderen Patient*innen moderat (Indirektheit).

Postinfarkt-Studien, in die auch oder ausschließlich Patient*innen mit aLVD eingeschlossen waren, bestätigten diese Evidenz bei niedrigerer Aussagesicherheit [28,29,107,108].

ARB

Bezüglich der Gabe von Angiotensinrezeptorblockern bei aLVD wurde keine Evidenz aus randomisierten kontrollierten Studien identifiziert. Indirekte Evidenz bieten zwei Postinfarkt-Studien zu Valsartan (VALIANT) und Losartan (OPTIMAAL), in die zum Teil auch Patient*innen mit Killip-Klasse I eingeschlossen waren. Es zeigten sich keine Effektivitätsunterschiede zwischen ARB und ACE-Hemmern [45,46]. Die Aussagesicherheit ist nach Myokardinfarkt moderat (Indirektheit, da nur teilweise Killip-Klasse 1; Anteil aLVD/NYHA I unklar), für alle anderen Patient*innen niedrig.

Betablocker

Evidenz bezüglich der Gabe von Betarezeptorenblockern speziell bei aLVD liegt aus der REVERT-Studie vor: Bei 169 Patient*innen mit aLVD und LVEF <40% verbesserte sich unter Metoprolol succinate (200 mg) im Vergleich zu Placebo die LV-Funktion [109]. Die Aussagesicherheit ist wegen Indirektheit (Surrogatendpunkt) und Impräzision (kleine Population) niedrig.

In zwei Studien waren auch, aber nicht nur Patient*innen mit aLVD eingeschlossen: Eine Studie verglich Carvedilol bei Herzinsuffizienz (n = 291) oder aLVD (n=124) ischämischer Ätiologie mit Placebo und fand nach 19 Monaten positive Effekte auf den kombinierten Endpunkt Mortalität oder Hospitalisierung: 104/208 (50%) vs. 131/207 (63%); RR 0,74 (95% KI 0,57; 0,95) sowie auf die LVEF und Volumenindex [110]. Die Aussagesicherheit ist aufgrund von Indirektheit (nur teilweise aLVD) und Impräzision (kleine Population) niedrig. In der SOLVD-Prevention-Studie erhielten 1015 der 4228 Patient*innen (67% mit aLVD) neben ACE-Hemmern auch Betarezeptorenblocker. Eine retrospektive Subgruppenanalyse zeigte zusätzliche Effekte auf die Gesamtmortalität und die kardiovaskuläre Mortalität [111], wobei die Ergebnisse aus methodischen Gründen lediglich hypothesengenerierenden Charakter haben.

Weitere indirekte Evidenz liegt aus Postinfarkt-Studien vor: In der CAPRICORN-Studie (n=1959) hatte etwa die Hälfte der Patient*innen eine aLVD. Carvedilol war im Vergleich zu Placebo mit einer Verbesserung der Gesamtverbunden: 116/975 (12%) vs. 151/984 (15%), HR 0,77 (95% KI 0,60; 0,98) [77] und wirkte sich günstig auf das ventrikuläre Remodeling aus [112]. Die Aussagesicherheit für aLVD-Patient*innen nach Myokardinfarkt ist moderat (Indirektheit, da nicht nur aLVD), für alle anderen Patient*innen niedrig (Indirektheit). Eine retrospektive Subgruppenanalyse der SAVE-Studie, in der 789 der 2231 Patient*innen mit aLVD neben ACE-Hemmern auch Betarezeptorenblocker erhielten, zeigte zusätzliche Effekte auf die kardiovaskuläre Mortalität und die Progressionsrate zu symptomatischer Herzinsuffizienz [113]. Diese Ergebnisse haben aus methodischen Gründen lediglich hypothesengenerierenden Charakter.

MRA

Zum Effekt von MRA bei aLVD liegt Evidenz aus der Teilpopulation einer Studie vor, die die Effekte einer Echokardiographie-gesteuerten Behandlung auf die ventrikuläre Funktion bei Patient*innen ≥65 Jahren mit mindestens einem kardiovaskulären Risikofaktor (Bluthochdruck, Diabetes, Adipositas) mit einer Standardbehandlung verglich (n=346). 161 Patient*innen in der Interventionsgruppe erhielten aufgrund einer echokardiographisch diagnostizierten subklinischen linksventrikulären Dysfunktion Spironolacton. Die Studie wurde jedoch aufgrund einer hohen Abbruchrate (55%) vorwiegend aufgrund der Verschlechterung der Nierenfunktion abgebrochen; es ergaben sich keine Effekte auf Herzinsuffizienz-Ereignisse [114]. Die Aussagesicherheit ist aufgrund von Indirektheit (nur teilweise aLVD-Population, kein direkter Vergleich mit Placebo) sowie Impräzision (kleine Population) sehr niedrig, so dass keine Empfehlung abgeleitet werden kann.

ARNI

In der RECOVER-LV-Studie wurden Patient*innen nach Myokardinfarkt, LVEF ≤ 40% und NYHA I (n = 93) zu entweder Sacubitril/Valsartan oder Valsartan randomisiert. Nach 1 Jahr ergaben sich keine Effekte auf das endsystolische LV-Volumen [115]. Die Aussagesicherheit ist nach Myokardinfarkt niedrig (Indirektheit: Surrogatendpunkt; Impräzision: kleine Population), für alle anderen Patient*innen sehr niedrig.

Indirekte Evidenz zu ARNI bei aLVD liegt aus der PARADISE-MI-Studie vor, in der Sacubitril/Valsartan bei Patient*innen nach akutem Myokardinfarkt (n = 5661) mit Ramipril verglichen wurde. Die mediane LVEF lag bei ca. 36%; 2281 der Patient*innen waren in Killip-Klasse 1. Es zeigten sich keine positiven Effekte auf die kardiovaskuläre Mortalität oder Herzinsuffizienz-Ereignisse [116]. Die Aussagesicherheit ist nach Myokardinfarkt niedrig (Präzision; Indirektheit), für alle anderen Patient*innen sehr niedrig.

SGLT2-Inhibitoren

Indirekte Evidenz wurde aus der EMPA-Heart-Studie identifiziert, die den Effekt von Empagliflozin auf die Myokardkontraktilität bei Patient*innen mit Diabetes (n=44) und normaler LVEF im Vergleich zu Sitagliptin untersuchte. Nicht in der Gesamtgruppe, aber in der präspezifizierten Subgruppe mit subklinischer Dysfunktion (definiert als globale Längsdehnung des linken Ventrikels < 16,5%) ergaben sich Hinweise auf positive Effekte, die zwar im Vergleich zu den Ausgangswerten, nicht aber im Vergleich zu Sitagliptin statistische Signifikanz erreichten [117]. Die Aussagesicherheit ist wegen Indirektheit (Population, Surrogatendpunkt, Subgruppe) und Impräzision (n) sehr niedrig; die Übertragbarkeit auf aLVD mit reduzierter LVEF ist unklar, so dass keine Empfehlung abgeleitet werden kann.

Weitere Gründe für Formulierung und Grad der Empfehlung

Aus der Erfahrung der Leitliniengruppe ist die NYHA-Klassifikation unsicher und unscharf; eine eindeutige Unterscheidung zwischen NYHA I und II ist klinisch oft schwer zu treffen, insbesondere z. B. wenn die Patient*innen sich wegen orthopädischer Erkrankungen so stark schonen, dass sie keine Belastungsdyspnoe wahrnehmen oder kaum bzw. nicht mehr mobil sind. Bei explizitem Nachfragen berichten die Patient*innen häufig doch noch von leichten Beschwerden. Hilfreich für die Behandlungsentscheidung kann das Ausmaß der LVEF-Reduktion sowie NT-proBNP sein, um die Schwere der Erkrankung abzuschätzen [100].

6.1.2 Symptomverbessernde Medikation

6.1.2.1 Diuretika

Empfehlung	
<p>6-6 e bestätigt 2023 Patient*innen mit Herzinsuffizienz und reduzierter Ejektionsfraktion, die Zeichen einer Flüssigkeitsretention aufweisen, soll ein Diuretikum empfohlen werden.</p>	<p>↑↑</p>
<p>6-7 k neu 2023 Unter Therapie mit Diuretika soll regelmäßig geprüft werden, ob die Dosis reduziert werden kann.</p>	<p>↑↑</p>

Rationale

Auf Basis langjähriger Erfahrung gelten Diuretika als Mittel der Wahl zur Volumenreduktion, unabhängig von der Ätiologie der Herzinsuffizienz sowie Alter und Geschlecht der Patient*innen. Evidenz liegt aus alten Studien mit unzureichender Berichtsqualität vor. Zudem basiert ein Großteil der Studien zu prognoseverbessernden Substanzen bei Herzinsuffizienz auf einer diuretischen Begleitmedikation. Effekte auf prognoseverbessernde Endpunkte sind nicht belegt. Basierend auf der Evidenz und gestützt durch die langjährige klinische Erfahrung sieht die Leitliniengruppe eine relevante Rolle von Diuretika bei der Symptombehandlung. Die negativen Effekte, insbesondere Elektrolytmangel und Hypotonie, können erfahrungsgemäß durch eine individuell anzupassende Dosis gemildert werden. Wenn trotz optimaler prognoseverbessernder Therapie weiterhin beeinträchtigende Symptomatik besteht, sieht die Leitliniengruppe Handlungsbedarf. Dieser begründet gemeinsam mit der langjährigen Erfahrung und den Hinweisen aus der Evidenz die starke Empfehlung.

Da einige Wirkstoffe mit prognoseverbessernder Wirkung auch diuretikasparend wirken, und da eine unnötig hohe Dosierung von Diuretika relevante unerwünschte Wirkungen haben kann, empfiehlt die Leitliniengruppe konsensbasiert, die Dosierung regelmäßig zu überprüfen und wenn möglich zu reduzieren oder gegebenenfalls abzusetzen. Das Nichtschadensprinzip sowie ein angenommenes Versorgungsproblem begründen den starken Empfehlungsgrad. Eine selektiv eingebrachte Studie unterstützt zudem die Machbarkeit der Empfehlung.

Zur Behandlung und den diuretischen Effekten von MRA und SGLT2-Inhibitoren siehe Kapitel 6.1.1 Prognoseverbessernde Medikation sowie Tabelle 1.

Für Informationen zu selbstständiger Gewichtskontrolle und individueller Dosisanpassung von Diuretika siehe Kapitel Selbstmanagement.

Empfehlungsgrundlage

Die Empfehlungen beruhen auf der Vorversion der NVL sowie auf einem in der themenübergreifenden Recherche identifizierten systematischen Review. Zudem wurde ergänzend selektiv eingebrachte Evidenz zur vergleichenden Effektivität verschiedener Diuretika berücksichtigt.

Evidenzbeschreibung

Diuretika gelten seit den 1960er Jahren als Mittel der Wahl zur schnellen symptomatischen Behandlung bei chronischer Herzinsuffizienz. Sie lindern die Symptomatik der Flüssigkeitsretention wie periphere Ödeme und Luftnot [118–120] und haben positive Effekte auf die Herzfunktion und die Belastungstoleranz [121–124].

Prognoseverbessernde Effekte von Diuretika bei Herzinsuffizienz untersuchte ein Cochrane-Review: In den kleinen und heterogenen Studien (14 RCT, n=525) war die Mortalität unter Diuretika geringer als unter Placebo (OR 0,24 (95 % KI 0,07; 0,83); 3 RCT, n=202; $I^2=0\%$) und auch Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz wurden reduziert (OR 0,07 (95% KI 0,01; 0,52); 2 RCT, n=169; $I^2=0\%$). Die Aussagesicherheit ist jedoch aufgrund der sehr schmalen Datenbasis zu niedrig, um bezüglich der prognoseverbessernden Endpunkte belastbare Aussagen ableiten zu können [125]. Ein geplantes Update des Reviews wurde mangels neuer Evidenz zurückgezogen.

Bezüglich der Sicherheit und Verträglichkeit des Absetzens von Diuretika (niedrig dosiertes Furosemid) bei stabilen Patient*innen mit Herzinsuffizienz zeigte ein selektiv eingebrachtes RCT (n=188) im Vergleich zu einer Weiterführung der Behandlung keine negativen Effekte bezüglich der Dyspnoe-Symptomatik (AUC 1875 (IQR 383–3360) vs. 1541 (IQR 474–3124)). Bei 25% der Patient*innen wurde innerhalb von 90 Tagen Furosemid wieder angesetzt, allerdings wurde im gleichen Zeitraum auch in der Kontrollgruppe bei 16% die Furosemid-Behandlung intensiviert (OR 1,69 (95% KI 0,82; 3,49) [126].

Sicherheit

Diuretika können einen Elektrolytmangel (Kalium und Magnesium) auslösen, der zu Herzrhythmusstörungen führen kann. Zudem besteht die Gefahr von Hypotonie und einer verschlechterten Nierenfunktion [125]. Erfahrungsgemäß ist der durch Diuretika ausgelöste erhöhte Harndrang für die Patient*innen mit einer Verschlechterung der Lebensqualität verbunden, weil er Inkontinenz-Beschwerden verstärken und die Mobilität beeinträchtigen kann. Da Wirkungen und Nebenwirkungen dosisabhängig sowie inter- und intraindividuell verschieden sind, ist die passende Dosierung aus Sicht der Leitliniengruppe individuell für jede Patientin und jeden Patienten zu ermitteln und bei Bedarf (z. B. an heißen Sommertagen, bei Diarrhoe u. a.) anzupassen (siehe auch Kapitel Selbstmanagement).

Hydrochlorothiazid war in Fall-Kontroll-Studien statistisch signifikant mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten von nichtmelanozytärem Hautkrebs (NMSC) assoziiert; dabei stieg das Risiko mit höherer kumulativer Dosis [127–129]. Eine Therapieumstellung aller mit Hydrochlorothiazid behandelten Patient*innen (z. B. auf Chlortalidon) ist aus Sicht der Leitliniengruppe jedoch nicht generell erforderlich, sondern lediglich individuell zu prüfen (z. B. bei Risikopatient*innen für Hautkrebs und jüngeren Patient*innen mit voraussichtlich langer Therapiedauer).

Weiterführende Informationen: Wahl des Diuretikums

Die natriuretische Wirkung von Thiaziddiuretika ist bei Patient*innen mit Herzinsuffizienz in der Regel nicht ausreichend. Allerdings befinden sich viele Patient*innen, bei denen eine Herzinsuffizienz diagnostiziert wird, aufgrund von Komorbidität bereits unter Behandlung mit Thiaziden. Hinsichtlich der Umstellung auf ein Schleifendiuretikum ist der notwendige diuretische Effekt gegen eine mögliche erhöhte Nebenwirkungsrate und damit verbunden eine Einschränkung der Lebensqualität der Patient*innen abzuwägen.

Bei Herzinsuffizienz werden vor allem Schleifendiuretika eingesetzt. Die Dosierung orientiert sich an der Symptomatik und der Nierenfunktion. Bezüglich der vergleichenden Wirksamkeit verschiedener Schleifendiuretika fanden zwei selektiv eingebrachte Netzwerkmetaanalysen von je 34 RCT (n=2647) bei moderater Aussagesicherheit keine signifikanten Unterschiede bezüglich diverser Effektivitäts- und Sicherheitsendpunkte [130,131]. Die TRANSFORM-HF-Studie (n=2859) bestätigte die weitgehende Gleichwertigkeit für den direkten Vergleich von Furosemid mit Torasemid [132].

Kaliumsparende Diuretika (Amilorid, Triamteren) erhöhen das Hyperkaliämie-Risiko und sind daher bei gleichzeitiger Therapie mit RASi oder MRA nicht empfehlenswert. Im Einzelfall ist der Einsatz unter engmaschigen Kontrollen der Kalium-Serumkonzentration möglich, z. B. bei primärem Hyperaldosteronismus und MRA-Kontraindikation.

MRA (Spironolacton, Eplerenon) wirken in ihrer bei Herzinsuffizienz üblichen Dosierung wenig diuretisch. SLGT2-Inhibitoren haben zwar eine diuretische Wirkung, zählen aber nicht zu den Diuretika (siehe Kapitel 6.1.1 Prognoseverbessernde Medikation).

Weiterführende Informationen: Sequenzielle Nephronblockade

Zur Durchbrechung einer Diuretika-Resistenz wird international entweder die Aufdosierung der Schleifendiuretika oder eine Kombinationsbehandlung mit Thiazid- und Schleifendiuretikum (sequenzielle Nephronblockade) empfohlen [4,5]. Ein direkter Vergleich der beiden Strategien existiert nicht [133,134]. Da die Kombinationsbehandlung jedoch zu starken Kalium- und Magnesiumverlusten führen kann, ist die Indikation für eine dauerhafte Nephronblockade streng zu prüfen. Ihre Durchführung erfolgt in der Regel im stationären Kontext (siehe Kapitel Akute Dekompensation) und nur im Ausnahmefall ambulant und unter engmaschiger Kontrolle der Elektrolytwerte.

6.1.3 Weitere Medikamente

6.1.3.1 Ivabradin

Empfehlung	
<p>6-8 e modifiziert 2023 Symptomatischen Patient*innen mit HFrEF sollte zusätzlich Ivabradin empfohlen werden, wenn sie folgende Voraussetzungen erfüllen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ LVEF ≤ 35%; ▪ stabiler Sinusrhythmus; ▪ Therapie mit einem RAS-Inhibitor und Mineralokortikoidrezeptorantagonisten; ▪ Ruheherzfrequenz ≥ 75/min trotz Betarezeptorenblocker-Zieldosis bzw. maximal tolerierter Betarezeptorenblocker-Dosis. 	↑
<p>6-9 e modifiziert 2023 Symptomatischen Patient*innen mit HFrEF und Betarezeptorenblocker-Intoleranz oder -Kontraindikationen sollte Ivabradin empfohlen werden, wenn sie folgende Voraussetzungen erfüllen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ LVEF ≤ 35%; ▪ stabiler Sinusrhythmus; ▪ Therapie mit einem RAS-Inhibitor und Mineralokortikoidrezeptorantagonisten; ▪ Ruheherzfrequenz ≥ 75/min. 	↑
<p>6-10 e bestätigt 2023 Unter Therapie mit Ivabradin soll der Herzrhythmus regelmäßig kontrolliert werden. Liegt kein stabiler Sinusrhythmus vor, soll die Therapie beendet werden.</p>	↑↑

Rationale

Die vorliegende Evidenz zeigt keine konsistenten Effekte für Ivabradin. Die Verbesserung eines Kompositendpunktes aus kardiovaskulärer Mortalität und Hospitalisierung wurde insbesondere erreicht, wenn Betablocker nicht bis zur Zieldosis aufdosiert waren. Dies spricht bei geringer Aussagesicherheit aus Sicht der Leitliniengruppe für den Einsatz von Ivabradin erst nach der konsequenten Aufdosierung von Betarezeptorenblockern bis zur Zieldosis bzw. bei Betarezeptorenblocker-Intoleranz oder -Kontraindikationen. Die eingeschränkte Aussagesicherheit der Evidenz sowie der Effekt ausschließlich bei einem Kompositendpunkt begründen die abgeschwächte Empfehlungsstärke. Obwohl die Evidenz für Patient*innen, die mindestens 50% der Zieldosis der Betarezeptorenblocker einnahmen, schwächer ist, differenziert die Leitliniengruppe den Empfehlungsgrad jedoch nicht weiter, weil zu dieser Fragestellung nur Post-hoc-Analysen vorliegen und außerdem nicht nur die prognoseverbessernden Effekte, sondern auch die Senkung der Ruheherzfrequenz ein Ziel der Behandlung ist.

Da nicht ausreichend nachgewiesen ist, ob auch Patient*innen mit permanentem oder intermittierendem Vorhofflimmern von einer Therapie mit Ivabradin profitieren und die Therapie mit Ivabradin mit einem erhöhten Risiko für Vorhofflimmern verbunden ist, spricht die Leitliniengruppe eine Empfehlung für ein entsprechendes Monitoring sowie für den Abbruch der Behandlung bei Vorhofflimmern aus. Sicherheitsbedenken und das Nichtschadenprinzip begründen den starken Empfehlungsgrad.

Empfehlungsgrundlage

Die Empfehlung basiert auf einer systematischen Recherche für die 2. Auflage der NVL. In der themenübergreifenden Recherche wurde ein Cochrane-Review identifiziert, dessen Ergebnisse ergänzt wurden.

Evidenzbeschreibung

Die SHIFT-Studie untersuchte die Wirksamkeit des If-Kanal-Hemmers Ivabradin additiv zur Standardtherapie bei Patient*innen mit LVEF \leq 35%, einer Ruheherzfrequenz \geq 70/min und Sinusrhythmus, die innerhalb der letzten 12 Monate aufgrund der Herzinsuffizienz stationär behandelt werden mussten. Der primäre zusammengesetzte Endpunkt kardiovaskuläre Mortalität oder herzinsuffizienzbedingte Hospitalisierungen wurde mit 24% gegenüber 29% verbessert (HR 0,82 (95% KI 0,75; 0,90); $p < 0,0001$, ARR 5%, NNT 20), nicht jedoch bei Patient*innen, die mindestens 50% der Zieldosis der Betarezeptorenblocker einnahmen [135]. Eine Post-hoc-Analyse bestätigte, dass der Effekt von Ivabradin mit zunehmender Dosis der Betarezeptorenblocker sinkt (bei \leq 25% der Zieldosis: $p = 0,007$; bei 25-50% der Zieldosis: $p = 0,029$; $> 50\%$: kein signifikanter Benefit) [136]. Bezüglich des Nutzens von Ivabradin bei Patient*innen \geq 65 Jahren deutet eine Subgruppenanalyse auf einen nicht signifikanten Effekt hin (HR 0,89 (95% KI 0,77; 1,02)) [135].

In einer weiteren Post-hoc-Analyse [137] sowie einer Metaanalyse [138] profitierten nur Patient*innen mit einer Baseline-Herzfrequenz \geq 75/min von Ivabradin profitierten. Die EMA-Zulassung für Ivabradin bei Herzinsuffizienz [139] basiert auf diesen Ergebnissen. Die ESC-Leitlinie empfiehlt Ivabradin abweichend davon für Patient*innen mit dem in der SHIFT-Studie vordefinierten Cut-off-Wert der Ruheherzfrequenz von 70/min [4].

Ein in der themenübergreifenden Recherche für Version 4 der NVL identifizierter Cochrane-Review fand auf Basis von 3 RCT keinen Unterschied in der kardiovaskulären Sterblichkeit und den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen zwischen der Langzeitbehandlung mit Ivabradin und Placebo/Standardversorgung/keiner Behandlung bei moderater Aussagesicherheit. Der primäre Komposit-Endpunkt, der in der SHIFT-Studie einen Effekt ergab, wurde im Review nicht analysiert [140].

Die Evidenz zu Patient*innen mit permanentem oder intermittierendem Vorhofflimmern ist nicht ausreichend aussagekräftig für Schlussfolgerungen [141–143].

Sicherheit

Die Ivabradin-Therapie ist mit einem signifikant häufigeren Auftreten symptomatischer Bradykardien, Sehstörungen (Phosphene, verschwommenes Sehen) und Vorhofflimmern verbunden [138,144]. Eine Metaanalyse von RCTs, die viele nicht publizierte Daten mit einschloss, errechnete ein um relativ 15% erhöhtes Risiko für das Auftreten von Vorhofflimmern (NNH 208 pro Behandlungsjahr) [145]. Eine regelmäßige klinische Überwachung der Patient*innen bezüglich des Auftretens von Vorhofflimmern und die regelmäßige Kontrolle der Herzfrequenz werden empfohlen [139,146]; zudem erscheint die vorzugsweise Erstverschreibung von Ivabradin durch Kardiologen sinnvoll [147].

6.1.3.2 Vericiguat

Empfehlung

6-11 | e | neu 2023

Patient*innen mit symptomatischer, chronischer HFrEF, die nach kürzlich aufgetretenem Dekompensationsereignis, das eine i. v.-Therapie erforderte, stabilisiert wurden, kann Vericiguat empfohlen werden.



Rationale

Evidenz aus einem großen RCT zeigt Vorteile einer zusätzlichen Vericiguat-Behandlung bezüglich der Verhinderung Herzinsuffizienz-bedingter Hospitalisierungen für die spezifische Patientenpopulation dieser Studie, auf die auch die Zulassung beschränkt ist. Die Effektivität von Vericiguat als Add-on zu einer leitliniengerechten Behandlung lässt sich aus der VICTORIA-Studie jedoch nur bedingt ableiten, da nur 60 % der Patient*innen mit der üblichen Kombination aus ACE-Hemmern/ARB, Betarezeptorenblockern und MRA behandelt wurden; trotz schwerer Erkrankung erhielten außerdem nur wenige Patient*innen ARNI und/oder SGLT-2-Inhibitoren (niedrige Aussagesicherheit aufgrund von Indirektheit). Deshalb und weil der Wirkstoff nicht für die Routineversorgung, sondern nur für wenige Patient*innen relevant ist, spricht die Leitliniengruppe eine offene Empfehlung aus. Sie verortet den Stellenwert von Vericiguat im Rahmen kardiologischer Einzelfallentscheidungen vorwiegend im stationären Kontext.

Empfehlungsgrundlage

In der themenübergreifenden Recherche wurde ein IQWiG-HTA zur Nutzenbewertung von Vericiguat identifiziert.

Evidenzbeschreibung

Vericiguat ist ein oraler vasodilatierender Wirkstoff, dessen Effekte auf der Stimulation der löslichen Guanylatzyklase beruhen. In die der Zulassung zugrundeliegende VICTORIA-Studie wurden 5050 Patient*innen Erwachsene mit symptomatischer, chronischer HFrEF eingeschlossen, die innerhalb der letzten 6 Monate aufgrund einer Dekompensation stationär oder mit einer i. v.-Therapie behandelt wurden. Der primäre Kompositendpunkt, kardiovaskuläre Mortalität oder Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung, wurde nach median 10,8 Monaten im Vergleich zu Placebo verbessert (35,5% vs. 38,5%, HR 0,90 (95% KI 0,82; 0,98); wobei das Ergebnis vorwiegend von der Verringerung der Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierungen getriggert war [148]. Die Effekte waren bei Patient*innen < 75 Jahren signifikant, nicht aber bei älteren Patient*innen. Es zeigte sich zudem ein Vorteil bezüglich des Auftretens von schwerem Vorhofflimmern (0,4% vs. 1,2%; RR 0,38 (95% KI 0,19; 0,73)) [149,150]. Unter Vericiguat traten häufiger symptomatische Hypotonien und Anämien auf als unter Placebo.

Anämien (7,6% vs. 5,7%), symptomatische Hypotonie (9,1 % vs. 7,9 %) und Synkopen (4,0 % vs. 3,5 %) waren unter Vericiguat numerisch, aber nicht statistisch signifikant häufiger [148].

Im Nutzenbewertungsverfahren wurde Vericiguat aufgrund niedriger Aussagesicherheit ein „Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen“ beschieden [151].

6.1.3.3 Digitalisglykoside

Empfehlung

6-12 | e | modifiziert 2023

Patient*innen im Sinusrhythmus, die trotz leitliniengerechter Therapie mit prognoseverbessernden Wirkstoffen erheblich symptomatisch bleiben, können nach Zielplasmakonzentration dosierte Digitalisglykoside empfohlen werden.



Rationale

Digoxin wirkt nicht lebensverlängernd, kann aber die Symptomatik und Lebensqualität verbessern sowie die Belastungstoleranz erhöhen und die Hospitalisierungsrate senken. Obwohl sich sämtliche Studiendaten auf Digoxin beziehen, kommen nach Meinung der Leitliniengruppe auch die halbsynthetischen Digoxin-Derivate (Beta-Acetyldigoxin, Metildigoxin) und Digitoxin für die Therapie der Herzinsuffizienz in Betracht. Bei HFrEF und Sinusrhythmus

sieht die Leitliniengruppe Digitalisglykoside als zusätzliche Reservemittel, wenn die Patient*innen trotz optimaler Therapie erheblich symptomatisch bleiben. Die offene Empfehlung ist begründet durch die schwache Evidenzlage, insbesondere was die Behandlung auf Basis der heute empfohlenen prognoseverbesserenden Medikation betrifft, sowie durch die geringe therapeutische Breite und damit verbundene Risiken.

Da tachyarrhythmisches Vorhofflimmern bei Herzinsuffizienz häufig ist, können Digoxin oder Digitoxin bei Patient*innen mit Herzinsuffizienz über diese Komorbidität indiziert sein.

Zur Empfehlung für Patient*innen mit komorbiden Nierenerkrankungen siehe Kapitel 8.1 Nierenerkrankungen.

Empfehlungsgrundlage

Die Empfehlung beruht auf der Vorversion der NVL. Für Version 4 wurde die Empfehlung erneut mit internationalen Leitlinien [4,5] abgeglichen und die dort zitierte Evidenz geprüft. Außerdem wurde sicherheitsrelevante Literatur selektiv ergänzt.

Evidenzbeschreibung

In RCT hatte Digoxin positive Effekte auf Symptomverbesserung, Lebensqualität, Belastungstoleranz und die Hospitalisierungsrate sowie auf die Kontrolle der Ruhfrequenz, nicht aber auf die Mortalität [152,153].

Eine Metaanalyse zeigt für Digoxin ein leicht erhöhtes Mortalitätsrisiko bei Herzinsuffizienz (HR 1,14 (95 % KI 1,06; 1,22); 9 Studien, n=91379) ([154], zitiert nach [4]). Eine andere Metaanalyse fand keinen solchen Zusammenhang in RCTs (HR 0,99 (95% KI 0,93; 1,05); 7 RCT, n=8406), sondern nur in Beobachtungsstudien (RR 1,18 in Propensity-Matching-Studien (95% KI 1,09; 1,26); 13 Analysen, n=414604). Die Meta-Regressionsanalyse zeigte, dass Baseline-Charakteristika einen Einfluss auf die Mortalität hatten, darunter auch Marker für den Schweregrad der Herzinsuffizienz ([153], zitiert nach [4]). Ebenfalls Hinweise auf negative Effekte von Digoxin auf die Prognose ergab eine retrospektive Beobachtungsstudie mit Propensity Score Matching (n=119) für Patient*innen mit pulmonaler arterieller Hypertonie und Rechtsherzinsuffizienz [155].

Für Frauen liegt kaum Evidenz zu Digoxin vor [156].

Neuere Studien zum Nutzen von Digoxin als Zusatz zur aktuell empfohlenen prognoseverbessernden Medikation sind nicht bekannt.

Zu Digitoxin bei Herzinsuffizienz existieren bislang keine Daten aus randomisierten kontrollierten Studien; aktuell untersucht die DIGIT-HF-Studie Digitoxin bei HFREF auf Basis einer leitliniengerechten medikamentösen Behandlung.

Sicherheit

Digoxin und Digitoxin haben eine nur geringe therapeutischen Breite; bei Überdosierung können schwerwiegende Nebenwirkungen wie Herzrhythmusstörungen und Erregungsleitungsstörungen auftreten. Daher sind eine sorgfältige Einstellung auf die individuelle Dosis und regelmäßige Plasmaspiegelkontrollen notwendig. Die empfohlene Zielplasmakonzentration liegt aktuell für Digoxin bei 0,5–0,8 ng/ml und für Digitoxin bei 8–18 ng/ml; dies wird nach Erfahrung der Leitliniengruppe noch nicht flächendeckend umgesetzt [157].

Vorsicht ist geboten bei der Anwendung von Digoxin bei Frauen, älteren Menschen, gebrechlichen, hypokaliämischen und unterernährten Personen sowie, da Digoxin ausschließlich renal eliminiert wird, bei Patient*innen mit komorbiden Nierenerkrankungen (siehe Kapitel 8.1 Nierenerkrankungen). Zudem können Wechselwirkungen mit anderen bei Herzinsuffizienz eingesetzten Medikamenten auftreten, z. B. mit Betarezeptorenblockern (Wirkungsverstärkung) oder Spironolacton (Wirkungsabschwächung).

Weiterführende Informationen: Verfügbarkeit in Deutschland

Aufgrund von Lieferengpässen bei Digitoxin sollten Neueinstellungen mit Digoxin erfolgen (Stand: Juni 2023). Zur Umstellung von Digitoxin auf Digoxin siehe [157].

6.1.3.4 Orale Antikoagulanzen und Thrombozytenaggregationshemmer

Empfehlung

6-13 | e | bestätigt 2023

Patient*innen mit Herzinsuffizienz ohne weitere Indikation zur Blutgerinnungshemmung sollen keine Antikoagulanzen oder Thrombozytenaggregationshemmer erhalten.

**Rationale**

Bei niedriger bis hoher Aussagesicherheit der Evidenz ergibt sich für Antikoagulation bei Patient*innen mit Herzinsuffizienz und Sinus-Rhythmus kein Vorteil, aber ein erhöhtes Blutungsrisiko. Entsprechend ist aus Sicht der Leitliniengruppe eine orale Antikoagulation bei Patient*innen mit Herzinsuffizienz nur indiziert, wenn Erkrankungen wie Vorhofflimmern, Zustand nach mechanischem Herzklappenersatz, intrakavitäre Thromben oder Zustand nach Lungenarterienembolie/tiefer Beinvenenthrombose vorliegen. Die Gabe von Thrombozytenaggregationshemmern ist bei Herzinsuffizienz nur indiziert, wenn andere Erkrankungen wie KHK, pAVK oder zerebrovaskuläre Insuffizienz dies notwendig machen. Der starke Empfehlungsgrad ist insbesondere durch das Nichtschadenprinzip begründet.

Empfehlungsgrundlage

Die Empfehlung wurde aus der Voraufgabe der NVL übernommen und durch in der themenübergreifenden Recherche zu Version 4 identifizierter Evidenz bestätigt.

Evidenzbeschreibung

Ein in der themenübergreifenden Recherche für Version 4 der NVL identifizierter Cochrane-Review fand in 3 RCT (n=5498) zu Warfarin (niedrige Aussagesicherheit) und Rivaroxaban (hohe Aussagesicherheit) keine Evidenz für einen Nutzen von oralen Antikoagulanzen bzw. Thrombozytenaggregationshemmer bei Patient*innen mit Herzinsuffizienz und Sinusrhythmus bezüglich der Mortalität. Bezüglich Warfarin und Rivaroxaban besteht aufgrund des Risikos von Blutungen zudem ein ungünstiges Nutzen-Schaden-Verhältnis (niedrige bzw. moderate Aussagesicherheit) [158]. Der Review bestätigt die Ergebnisse der für die Voraufgaben der NVL zitierten Evidenz [159–161].

Weiterführende Informationen: Spezifische Leitlinien

Für die Therapie mit oralen Antikoagulanzen und Thrombozytenaggregationshemmern existieren spezifische Leitlinien:[162,163]

- S3-Leitlinie Prophylaxe der venösen Thromboembolie (VTE)
register.awmf.org/de/leitlinien/detail/003-001
- S2e-Leitlinie Neue Thrombozyten-Aggregationshemmer, Einsatz in der Hausarztpraxis
register.awmf.org/de/leitlinien/detail/053-041
- S2k-Leitlinie Sekundärprophylaxe ischämischer Schlaganfall und transitorische ischämische Attacke – Teil 1: Plättchenhemmer, Vorhofflimmern, Hypercholesterinämie und Hypertonie
register.awmf.org/de/leitlinien/detail/030-133
- S2k-Leitlinie Sekundärprophylaxe ischämischer Schlaganfall und transitorische ischämische Attacke – Teil 2: Lebensstil, arterielle Stenosen, andere Antithrombotika-Indikationen, Hormone, Diabetes mellitus, Schlafapnoe
register.awmf.org/de/leitlinien/detail/030-143

6.2 Medikamentöse Therapie bei Herzinsuffizienz mit mäßig reduzierter Ejektionsfraktion (HFmrEF)

Empfehlung	
<p>6-14 e neu 2023 Patient*innen mit mäßig reduzierter Ejektionsfraktion (HFmrEF) kann in Anlehnung an die Empfehlungen zur medikamentösen Behandlung bei reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF) ein RAS-Inhibitor, ein Betarezeptorenblocker bzw. ein Mineralokortikoidrezeptorantagonist empfohlen werden.</p>	↔
<p>6-15 e neu 2023 Patient*innen mit mäßig reduzierter Ejektionsfraktion (HFmrEF) sollte in Anlehnung an die Empfehlungen zur medikamentösen Behandlung bei reduzierter (HFrEF) und bei erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF) ein SGLT2-Inhibitor empfohlen werden.</p>	↑
<p>6-16 e neu 2023 Patient*innen mit HFmrEF, die Zeichen einer Flüssigkeitsretention aufweisen, sollen Diuretika empfohlen werden.</p>	↑↑

Rationale

Für Patient*innen mit einer mäßig reduzierten linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF 40-49%) („heart failure with mildly reduced ejection fraction, HFmrEF“) wurden keine spezifischen Studien identifiziert, so dass die Evidenz aus den Studien zu Herzinsuffizienz mit reduzierter (HFrEF) bzw. erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF) extrapoliert werden muss. Da die Ereignisraten bei HFmrEF mit denen bei HFrEF vergleichbar scheinen, kommen aus Sicht der Leitliniengruppe entsprechend ähnliche medikamentöse Optionen infrage. Aufgrund der indirekten Evidenz und der daher jeweils niedrigeren Aussagesicherheit wird eine offene Empfehlung für RAS-Inhibitoren, Betablocker und MRA ausgesprochen. Allerdings sind diese Medikamente häufig ohnehin über prognostisch relevante Komorbiditäten wie Diabetes m., Nierenerkrankungen, KHK, Hypertension, Angina p. oder nach einem Myokardinfarkt indiziert (siehe Tabelle 1). Digitalisglykoside werden aufgrund von Hinweisen auf prognostisch negative Effekte nicht empfohlen.

Für SGLT2-Inhibitoren liegt Evidenz sowohl für HFrEF und HFpEF vor; eine Metaanalyse der in den vorliegenden Studien eingeschlossenen Patient*innen mit HFmrEF ergab einen Effekt auf einen Kompositendpunkt aus Herzinsuffizienz-bedingter Hospitalisierung und Mortalität. Da hier direkte Evidenz für die adressierte Patient*innengruppe vorliegt, schätzt die Leitliniengruppe die Aussagesicherheit der Evidenz höher ein als für die anderen Medikamente und spricht deshalb eine Empfehlung aus. Der Empfehlungsgrad ist abgeschwächt, weil es sich um eine Subgruppenanalyse handelt und das Ausmaß des Effektes bezüglich der Einzelendpunkte unklar ist.

Zu beachten ist, dass die Abschätzung der LVEF je nach Untersuchendem, nach verwendetem Gerät sowie auch intraindividuell schwanken können (vgl. Kapitel Echokardiographie), was bei mäßig reduzierter LVEF über die Zuordnung zu entweder HFrEF oder HFpEF zu erheblich unterschiedlichen Behandlungsempfehlungen führen kann.

Zur Rationale für Diuretika siehe Kapitel 6.1.2.1 Diuretika

Empfehlungsgrundlage

Zu SGLT2-Inhibitoren sowie Sacubitril/Valsartan erfolgte eine systematische Recherche nach RCT. Für andere Substanzgruppen wurden die Evidenz für HFrEF sowie die in einer internationalen Leitlinie zitierte Literatur geprüft [4]. Die Empfehlung zu Diuretika ist identisch mit der zum Vorgehen bei HFrEF (vgl. Kapitel 6.1.2.1 Diuretika).

Evidenzbeschreibung

Für Patient*innen mit HFmrEF konnten keine spezifischen Studien identifiziert werden. Evidenz liegt zumeist aus retrospektiven Subgruppenanalysen vor, wobei Patient*innen mit HFmrEF im Vergleich zum Anteil der Patient*innen mit HFrEF oder HFpEF in den Studien aber unterrepräsentiert waren:

- SGLT2-Inhibitoren: In die Studien zu HFpEF waren Patient*innen mit einer LVEF > 40% eingeschlossen. In der DELIVER-Studie war der Effekt von Dapagliflozin bezüglich des primären Komposit-Endpunktes bei HFmrEF (LVEF <49%) nicht signifikant (207/1067 vs. 229/1049, HR 0,87 (0,72–1,04) [164], während in EMPEROR-preserved Empagliflozin auch bei diesen Patient*innen den primären Endpunkt signifikant verbesserte (HR 40–49% 0,71 (0,57; 0,88) [165], bei jeweils innerhalb der Studien vergleichbaren Subgruppen-Größen und Eventzahlen. Eine Metaanalyse der beiden Studien ergab für den kombinierten Endpunkt kardiovaskuläre Mortalität oder erste Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung bei Patient*innen mit LVEF 41–49% (n = 4 099) einen Effekt (HR 0,78 (95% KI 0,67; 0,90)) [166].
- ACE-Hemmer: In die PEP-CHF-Studie zu Perindopril bei älteren Patient*innen war auch eine Teilpopulation mit LVEF >40 eingeschlossen, es gab aber keine entsprechende Subgruppenanalyse [167].
- ARB: In die CHARM-Studie zu Candesartan waren sowohl Patient*innen mit HFrEF (n = 4 323), HFmrEF (n = 1 322) als auch HFpEF (n = 1 953) eingeschlossen. Eine retrospektive Subgruppenanalyse zeigt für die HFmrEF eine ähnliche Effektivität wie für die HFrEF-Gruppe mit Effekten Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierungen ([168] zitiert nach [4]).
- ARNI: In einer retrospektiven Analyse der PARAGON-HF nach LVEF-Subgruppen wurde der primäre Endpunkt bei Patient*innen, deren LVEF unter dem Median von 57% lag, reduziert, bei Patient*innen mit einer LVEF ≥57% war der Effekt nicht signifikant [169].
- Betablocker: In einer individualdatenbasierten retrospektiven Metaanalyse von 11 Studien (n=14262) reduzierten Betablocker die Gesamtmortalität und die kardiovaskuläre Mortalität im Vergleich zu Placebo unabhängig von der LVEF, mit Ausnahme der Untergruppe mit LVEF ≥ 50 %. Bei Patient*innen mit Vorhofflimmern wirkten sich Betablocker zwar positiv auf die LVEF aus, hatten aber keine prognoseverbessernden Effekte ([170], zitiert nach [4]). In der SENIORS-Studie zu Nebivolol, in der 35% der Patient*innen eine LVEF 35–50% hatten, zeigte sich ebenfalls keine Interaktion zwischen LVEF und dem Effekt der Intervention [73].
- MRA: In einer retrospektiven Analyse der TOPCAT-Studie, die Patient*innen mit einer LVEF >45% einschloss, profitierte die Subgruppe mit einer LVEF <55% am meisten bezüglich prognostischer Endpunkte wie z. B. Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierungen, wobei auch hier keine statistische Signifikanz erreicht wurde [171].
- Digoxin: In die DIG-Studie waren sowohl Patient*innen mit HFrEF (n = 5 874), HFmrEF (n = 1 195) als auch HFpEF (n = 719) eingeschlossen [152]. Eine retrospektive Analyse ergab für die HFmrEF-Subgruppe einen Trend zu weniger Hospitalisierungen, aber auch einen Trend zu höherer kardiovaskulärer Mortalität ([172], zitiert nach [4]).
- Ivabradin: Für die ESC-Leitlinie wurde keine Evidenz zu LVEF-Subgruppen identifiziert (ESC 2021), ebenso nicht in einer orientierenden Recherche für Version 4 der NVL.
- Diuretika: vg.. Kapitel 6.1.2.1 Diuretika.

Die Ereignisraten in den HFmrEF-Subgruppen waren ähnlich wie in der HFrEF-Population [168,170,172].

6.3 Medikamentöse Therapie bei Herzinsuffizienz mit erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion (HFpEF)

Empfehlung	
<p>6-17 k bestätigt 2023 Wenn bei Patient*innen mit Herzinsuffizienz und erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion (HFpEF) Komorbiditäten vorliegen, sollen diese gemäß der jeweiligen Leitlinie behandelt werden.</p>	↑↑
<p>6-18 e neu 2023 Patient*innen mit Herzinsuffizienz und erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion (HFpEF) sollte ein SGLT2-Inhibitor (Empagliflozin, Dapagliflozin) empfohlen werden.</p>	↑
<p>6-19 e modifiziert 2023 Patient*innen mit Herzinsuffizienz und erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion (HFpEF) und Zeichen einer Flüssigkeitsretention soll ein Diuretikum empfohlen werden.</p>	↑↑

Rationale

In randomisierten Studien zu RAS-Inhibitoren wurde kein Nutzen hinsichtlich Mortalität, Morbidität und verbesserter Symptomatik nachgewiesen. Allerdings sind sie bei HFpEF häufig über bestehende, prognostische relevante Komorbiditäten dennoch indiziert, deren Behandlung aus Sicht der Leitliniengruppe bei HFpEF eine entscheidende Rolle spielt, insbesondere die der arteriellen Hypertonie (siehe Kapitel Komorbidität sowie Tabelle 1).

Bei Behandlung mit den SGLT2-Inhibitoren Empagliflozin und Dapagliflozin ergaben sich bei Patient*innen mit HFpEF mit hoher Aussagesicherheit Effekte auf die primären Komposit-Endpunkte, aber inkonsistente Effekte auf deren Einzelkomponenten sowie in Bezug auf LVEF-Subgruppen. Die kardiovaskuläre und die Gesamtmortalität wurden jeweils nicht signifikant verbessert, dies kann auch den jeweils geringen Ereignisraten der Einzelendpunkte geschuldet sein. Gleichwohl bewertet die Leitliniengruppe SGLT2-Inhibitoren wegen der Effekte auf den primären Endpunkt als prognoseverbessernde Therapieoption. Die primären Endpunkte wurden jeweils erreicht, es besteht ein hoher Bedarf an prognoseverbessernden Therapien für HFpEF und die Leitliniengruppe schätzt SGLT2-Inhibitoren als verhältnismäßig nebenwirkungsarm ein. Hinzu kommen diuretiskasparende und nephroprotektive Effekte. Andererseits ist der Nutzen bezüglich der Einzelendpunkte in den Studien inkonsistent und damit die Aussagesicherheit der Evidenz eingeschränkt (moderat). Im Vergleich zu HFReEF waren die Effekte kleiner und die Mortalität wurde nicht beeinflusst. Hinzu kommen Bedenken bezüglich Nebenwirkungen (Sturzneigung), insbesondere bei multimorbiden bzw. gebrechlichen Patient*innen. Aufgrund dieser Abwägungen spricht die Leitliniengruppe eine abgeschwächte Empfehlung aus.

Zur Rationale für Diuretika siehe Kapitel 6.1.2.1 Diuretika

Empfehlungsgrundlage

Zu SGLT2-Inhibitoren und ARNI erfolgte eine systematische Recherche nach RCT. Für Betarezeptorenblockern, ACE-Hemmern, ARB und MRA wurde in der themenübergreifenden systematischen Recherche ein Cochrane-Review identifiziert. Für weitere bei HFpEF untersuchte Medikamente wurde die Evidenz auf der Voraufgabe der NVL übernommen.

Evidenzbeschreibung

Ein Cochrane-Review untersuchte die Effektivität verschiedener Substanzgruppen bei Patient*innen mit HFpEF (LVEF >40%):

- ACE-Hemmer: Im Vergleich zu Placebo ergaben sich keine signifikanten Effekte auf klinische Endpunkte (2–5 RCT, $n \leq 1187$; Aussagesicherheit moderat)
- ARB: Im Vergleich zu Placebo ergaben sich keine signifikanten Effekte auf klinische Endpunkte (3–4 RCT, $n \leq 7254$; Aussagesicherheit hoch) bei erhöhtem Hyperkaliämie-Risiko RR 1.88 (95% KI 1,07; 3,33); 2 RCT, $n = 7148$; Aussagesicherheit hoch).
- ARNI: Im Vergleich zu Placebo ergaben sich kleine, grenzwertig signifikante Effekte auf Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierungen (RR 0,89 (95% KI 0,80; 1,00); 2 RCT, $n = 7362$; Aussagesicherheit moderat); andere klinische Endpunkte wurden nicht signifikant verbessert.
- Betablocker: Im Vergleich zu Placebo wurde die kardiovaskuläre Mortalität knapp reduziert (RR 0,78 (95% KI 0,62; 0,99); NNT 25; 3 RCT, $n = 1046$; Aussagesicherheit niedrig). Der Effekt auf die Gesamtmortalität war grenzwertig (RR 0,82 (95% KI 0,67; 1,00); 4 RCT, $n = 1105$; Aussagesicherheit niedrig).
- MRA: Im Vergleich zu Placebo ergab sich ein knapp signifikanter Effekt auf Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierungen (RR 0,82 (95% KI 0,69; 0,98); NNT= 41; 3 RCT, $n = 3714$; Aussagesicherheit moderat); andere klinische Endpunkte wurden nicht signifikant verbessert. Hyperkaliämien kamen unter MRA-Behandlung häufiger vor (RR 2,11 (95% KI 1,77; 2,51); NNH = 11; 6 RCT, $n = 4291$; Aussagesicherheit hoch) [173].

Bezüglich Digitalisglykosiden ergab sich in der DIG-PEF-Studie zu Digoxin kein signifikanter Effekt auf den Komposit-Endpunkt herzinsuffizienzbedingte Mortalität und herzinsuffizienzbedingte Hospitalisierungen ([174]. Auch Phosphodiesterase-5-Hemmer (Sildenafil) wurden bei einer HFpEF-Population untersucht. Hier zeigte sich keine Veränderung der maximalen Belastungsfähigkeit (VO_{2peak} $p = 0,90$) [175].

Zu SGLT2-Inhibitoren wurden in einer systematischen Recherche zwei große und einige kleinere RCT identifiziert:

- In die EMPEROR-preserved-Studie zu Empagliflozin wurden 5988 Patient*innen mit einer LVEF >40% (HFmrEF und HFpEF) eingeschlossen, die größtenteils mit RAAS-Inhibitoren (81%), Betablockern (86%) und Diuretika (86%) vorbehandelt waren, 37% auch mit MRA. Das mediane Alter lag bei 72 Jahren (+/- 9), 45% der Teilnehmenden waren weiblich und 82% waren leicht symptomatisch (NYHA II). Der primäre Endpunkt, kardiovaskulärer Tod oder Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung, war nach median 26,2 Monaten unter Empagliflozin gegen über Placebo verbessert (13,8% vs. 17,1%; HR 0,79 (95% KI 0,69; 0,90)). Getriggert wurde das Ergebnis durch die Reduktion Herzinsuffizienz-bedingter Hospitalisierungen (8,6% vs. 11,8%; HR 0,71 (95% CI, 0,60; 0,83), wohingegen Mortalitätsendpunkte sowie Gesamthospitalisierungen nicht verbessert wurden. Es gab auch keine signifikanten Effekte auf renale Endpunkte. In Subanalysen zum primären Endpunkt ergaben sich für Patient*innen mit einer LVEF <50% ($n = 1983$) sowie LVEF 50–59% ($n = 2058$) Effekte (HR 0,71 (95% KI 0,57; 0,88) resp. HR 0,80 (95% KI 0,64; 0,99); nicht aber für Patient*innen mit einer LVEF >60% ($n = 1947$; HR 0,87 (95% KI 0,69; 1,10). Auch Patient*innen unter 70 Jahren, mit einer BMI >30 sowie mit MRA-Behandlung zu Studienbeginn profitierten nicht. In der Empagliflozin-Gruppe kam es häufiger zu Hypotension (10,4% vs. 6,6%), symptomatischer Hypotension (8,6% vs. 5,2%), Harnwegsinfektionen (9,9% vs. 8,1%) und genitalen Infektionen (2,2% vs. 0,7%) [165].
- In die DELIVER-Studie zu Dapagliflozin wurden 6263 Patient*innen mit einer LVEF >40% (HFmrEF und HFpEF) eingeschlossen, die größtenteils mit RAAS-Inhibitoren (78%), Betablockern (83%) und Diuretika (77%) vorbehandelt waren, 43% auch mit MRA. Das mediane Alter lag bei 72 Jahren (+/- 10), 44% der Teilnehmenden waren weiblich und 75% waren leicht symptomatisch (NYHA II). Primärer Endpunkt war ein Komposit aus verschlechterter Herzinsuffizienz (ungeplante Hospitalisierung oder dringende Arztbesuche wegen Herzinsuffizienz) und kardiovaskulärer Mortalität (time-to-event Analyse. Nachh median 2,3 Jahren war der Endpunkt bei 16,4% der Patient*innen unter Dapagliflozin aufgetreten, gegenüber 19,5% in der Placebo-Gruppe (HR 0,82 (95% KI 0,73; 0,92). Keiner der Einzelendpunkte wurde statistisch signifikant verbessert. In Subanalysen zum primären Endpunkt ergaben sich für Patient*innen mit einer LVEF ≤49% ($n = 2116$) keine signifikanten Effekte (HR 0,87 (95% KI 0,72; 1,04), wohingegen Patient*innen mit einer LVEF 50–59% ($n = 2256$) sowie ≥60% ($n = 1891$) profitierten (HR 0,79 (0,65; 0,97) resp. HR 0,78 (95% KI 0,62; 0,98). Bezüglich Alter und NYHA-Klasse waren die Effekte konsistent, lediglich bei Patient*innen mit BMI <30 zeigte sich abweichend kein signifikanter Effekt. Auf eine Erhebung von Sicherheitsdaten wurde mit Ausnahme von schwerwiegenden und Studienabbruch-begründenden Ereignissen verzichtet, da dazu bereits ausreichend Daten vorlägen. Hypotension führte bei 6 vs. 1 Patient*innen zum Studienabbruch, Harnwegsinfektionen bei 11 vs. 6 Patient*innen [164].

Eine präspezifizierte Analyse adressierte die Effektivität nach Frailty-Index. In DELIVER waren 50,4% der Patient*innen nicht gebrechlich (Frailty-Klasse 1), 33,9% etwas gebrechlich (Frailty-Klasse 2) und 15,7% am gebrechlichsten (Frailty-Klasse 3). In der Frailty-Klasse 3 traten mehr Ereignisse auf als in den Klassen 1 oder 2, aber der Nutzen von Dapagliflozin war über alle Gruppen konsistent, mit den größten absoluten Reduktionen bei den gebrechlichsten Patient*innen. Unerwünschte Effekte waren bei den gebrechlichsten Patient*innen am häufigsten, aber nicht unterschiedlich zwischen Interventions- und Kontrollgruppe [176].

Zusammenfassend hatten beide SGLT2-Inhibitoren Effekte auf die jeweiligen klinischen Komposit-Endpunkte, aber die Effekte auf deren Einzelkomponenten waren teils inkonsistent. Mortalitätsendpunkte wurden in beiden Studien nicht signifikant verbessert. Die Auswertung nach LVEF ergab widersprüchliche Ergebnisse: Während bei Empagliflozin signifikante Effekte eher bei leicht reduzierter LVEF (HFmrEF) auftraten, profitierten von Dapagliflozin eher Patient*innen mit (fast) vollständig erhaltener LVEF. In einer Metaanalyse der beiden Studien war der Effekt über alle LVEF-Subgruppen hinweg signifikant [166].

Auf Basis dieser Ergebnisse hat die EMA die Zulassung für Empagliflozin und Dapagliflozin auf Patient*innen mit HFpEF erweitert. Im deutschen Nutzenbewertungsverfahren sah der G-BA für Empagliflozin in der Indikation HFpEF einen „Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen“. Für Dapagliflozin lag die Nutzenbewertung für die Indikation HFpEF bei Erscheinen der Konsultationsfassung noch nicht vor.

Weitere Gründe für Formulierung und Grad der Empfehlung

Der Anteil an HFpEF-Patient*innen, die nicht mit RASi oder Betablockern vorbehandelt sind, ist sehr klein, wie Baseline-Daten der aktuellen Studien zu HFpEF zeigen. Daher ist eine Indikation für RASi und Betablockern bei HFpEF häufig bereits über Komorbidität gegeben, ohne dass die Substanzen direkte prognoseverbessernde Effekte auf die HFpEF haben (vgl. Tabelle 1).

Patientenmaterialien

- Patientenblatt „Was kann man bei erhaltener Pumpfunktion tun?“ (siehe Patientenblätter/Entscheidungshilfen).

6.4 Empfehlungen zur praktischen Durchführung einer medikamentösen Therapie

6.4.1 Titrierung und Dosierung

Empfehlung	
<p>6-20 e/k neu 2023</p> <p>Die Reihenfolge der Initiierung und die Dosierung der Medikamente bei chronischer Herzinsuffizienz soll sich am Nebenwirkungsspektrum, an den jeweiligen Komorbiditäten und der individuellen Verträglichkeit orientieren und nach folgenden Prinzipien erfolgen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Initiierung möglichst nacheinander, nicht > 2 Substanzen gleichzeitig, ▪ Titrierung möglichst in 2- bis 4-wöchentlichen Intervallen, ▪ Titrierung bis zur Zieldosis oder zur höchsten individuell verträglichen Dosis, ▪ Austitrierung einer Substanz ist nicht Voraussetzung für Initiierung einer weiteren Substanz, ▪ engmaschige Überwachung (Tabelle 2). 	
<p>6-21 k neu 2023</p> <p>Mit den Patient*innen soll besprochen werden, zu welchen relevanten Nebenwirkungen es während der Initiierung und Auftitrierung der Medikation kommen kann und wie sie sich dann verhalten können (siehe Patientenblatt „Was sollte ich beachten, wenn ich neue Medikamente erhalte?“).</p>	

Tabelle 2: Empfehlungen zum ambulanten Monitoring während der Ein- und Umstellungsphase der medikamentösen Behandlung der Herzinsuffizienz

Parameter	Intervall/Zeitpunkt	
Dyspnoe, Ödeme Gewicht, Blutdruck, Herzfrequenz ¹	vor Beginn; 2–3-mal wöchentlich	bis zum Erreichen der Zieldosis/der maximal verträglichen Dosis
Elektrolyte, Nierenretentionswerte, eGFR ²	vor Beginn; bei normalen Werten alle 1–2 Wochen; bei pathologi- schen Werten individuell häufiger	bei gleichzeitig befriedi- gendem Therapieeffekt
Re-Evaluation des Therapieeffekts; ggf. Ent- scheidung über weitere Therapieintensivierung	6–12 Wochen nach Beendigung der Ein- und Umstellungs- phase ³	

¹ Sofern ein adäquates Vermögen vorhanden ist, kann die Messung von Gewicht, Blutdruck und Herzfrequenz auch im Rahmen des Selbstmanagements erfolgen, alternativ durch Pflegepersonal; bei Überschreitung individuell festgelegter Schwellenwerte Kontaktaufnahme zu Arzt/Ärztin (vgl. Kapitel Selbstmanagement). Auch die Messung im Rahmen von Telemonitoring ist möglich (vgl. Kapitel Telemonitoring).

² Monitoring nur bei Änderung der Medikation bzw. Dosierung diesbezüglich relevanter Substanzklassen

³ Dauer der Ein- bzw. Umstellungsphase so kurz wie möglich und so lang wie nötig, je nachdem wie viele und welche Medikamente initiiert und auftitriert werden und welche Probleme ggf. auftreten

Für Empfehlungen zu Verlaufskontrollen nach der Einstellungsphase siehe Tabelle 3; zum Monitoring bei akuter Dekompensation siehe Kapitel Akute Dekompensation.

Rationale

Eine konsequente und zügige Auftitrierung der Medikation, kombiniert mit einer engmaschigen Nachsorge, war in den Studien zu prognoseverbessernden Substanzen bei HFrEF mit einem schnellen Ansprechen verbunden. In der Versorgungspraxis wird nach Wahrnehmung der Leitliniengruppe die Herzinsuffizienz-Medikation jedoch häufig nicht zeitnah und vor allem nicht bis zur evidenzbasierten Zieldosis auftitriert. Dies wird auch durch Evidenz aus der Versorgungspraxis gestützt, wobei unklar bleibt, ob dies eine Folge ärztlicher oder patientenseitiger Nichtadhärenz ist oder ob die Dosis aufgrund von Unverträglichkeit bewusst reduziert wurde.

Bezüglich der Reihenfolge der Initiierung wurde keine vergleichende Evidenz für die verschiedenen denkbaren Schemata identifiziert. Die Leitliniengruppe empfiehlt daher, sowohl die Reihenfolge der Initiierung der verschiedenen Medikamente als auch deren Auftitrierung individuell je nach Komorbidität, Nebenwirkungsspektrum und individueller Verträglichkeit zu handhaben. Den starken Empfehlungsgrad begründet neben dem wahrgenommenen Versorgungsproblem vor allem das Nichtschadens-Prinzip. Die Start- und Zieldosen sind den jeweiligen Fachinformationen zu entnehmen.

Insbesondere in der Initiierungs- und Auftitrierungsphase können Nebenwirkungen erstmals und/oder verstärkt auftreten. Dies kann neben der Sicherheit auch die Adhärenz beeinträchtigen. Daher empfiehlt die Leitliniengruppe konsensbasiert ein engmaschiges Monitoring (siehe Tabelle 2). Sofern die Patient*innen dazu kognitiv in der Lage sind, kann die Messung der Vitalparameter auch im Rahmen des Selbstmanagements erfolgen, alternativ durch ambulantes Pflegepersonal. Dazu können individuell Schwellenwerte vereinbart werden, bei deren Überschreitung eine Kontaktaufnahme mit der behandelnden Ärztin/dem behandelnden Arzt erfolgen soll (siehe Kapitel Selbstmanagement).

Die Dauer der Ein- bzw. Umstellungsphase kann sehr verschieden sein, je nachdem wie viele und welche Medikamente initiiert und auftitriert werden müssen und welche Probleme ggf. auftreten. Im Hinblick auf die prognoseverbessernden Effekte sollte der Zeitraum so kurz wie möglich und im Hinblick auf die Sicherheit so lang wie nötig sein.

Als orientierenden Zeitpunkt für eine Re-Evaluation des Therapieeffekts und – bei Fortbestehen der Symptomatik – für eine weitere Therapieintensivierung schlägt die Leitliniengruppe 6 bis maximal 12 Wochen nach Beendigung der Ein- und Umstellphase vor.

Die konsensbasierte Empfehlung zur Kommunikation von möglichen Problemen und entsprechenden Verhaltenstipps zielt ebenfalls darauf, die Einstellungsphase möglichst sicher zu gestalten sowie auf eine Verbesserung der Adhärenz. Bei informierten Patient*innen erscheint die Gefahr eines eigenmächtigen Absetzens der Medikation

bei Auftreten von Nebenwirkungen oder auch bei Ausbleiben einer schnellen Besserung der Symptomatik unter langfristig prognoseverbessernden Medikamenten geringer. Das Schadenvermeidungs- sowie das Autonomie-Prinzip begründen den starken Empfehlungsgrad.

Empfehlungsgrundlage

Die Empfehlung zu Initiierung und Auftitration basiert auf dem in den systematisch recherchierten klinischen Studien gewählten Vorgehen, ergänzt um selektiv eingebrachte Evidenz aus Routinedaten sowie Sicherheits- und versorgungspraktische Aspekte. Die Empfehlung zur Patienteninformation ist konsensbasiert und basiert auf Überlegungen zu Sicherheit und Adhärenz.

Evidenzbeschreibung

Für Evidenz zu den Einzelsubstanzen siehe Abschnitt 6.1.1 Prognoseverbessernde Medikation. Die Start- und Zieldosierungen sowie Hinweise zur Titration und Dosierung der Herzinsuffizienz-Medikation bei bestimmten Patientengruppen sind den jeweiligen Fachinformationen zu entnehmen.

Substanzklassen-übergreifende Evidenz

In der selektiv eingebrachten STRONG-HF-Studie wurden Patient*innen, die aufgrund akuter Herzinsuffizienz hospitalisiert waren (n=1078), zur üblichen oder zu einer hochintensiven Versorgung randomisiert, bei der innerhalb von zwei Wochen nach der Entlassung die Medikation auf 100% der Zieldosis titriert wurde und in vier ambulanten Kontrollterminen innerhalb von zwei Monaten der klinische Status und die Laborwerte inkl. NT-proBNP überwacht wurden. Primärer Kompositendpunkt war die Rate an Rehospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder Gesamtmortalität nach 180 Tagen. Die Studie wurde vorzeitig abgebrochen, weil die Unterschiede zwischen den Gruppen größer waren als erwartet: In der Interventionsgruppe waren bei 55% der Patient*innen die RASi auf die Zieldosis auftitriert worden, in der Kontrollgruppe bei 2%. Bei Betablockern lagen die Werte bei 49 % vs. 4 % und bei MRA bei 84 % vs. 46 %. Nach 180 Tagen war bei 15,2% vs. 23,3 % der Patient*innen der primäre Endpunkt eingetreten (RR 0,66 (95 % KI 0,50; 0,86)), wobei das Ergebnis wesentlich durch die Reduktion der Herzinsuffizienz-bedingten Re-Hospitalisierungen getriggert wurde (9,5% vs. 17,1%; RR 0,56 (95% KI 0,38; 0,81)). Zudem hatten sich bis zum 90. Tag auch Blutdruck, Puls, NYHA-Klasse, Körpergewicht und NT-proBNP-Wert in der Interventionsgruppe stärker verringert als in der Kontrollgruppe. Allerdings traten unter hochintensiver Behandlung auch mehr unerwünschte Ereignisse auf (41 % vs. 29 %), z. B. Hypotension 5,0% vs. 0,4%, Hyperkaliämie 3,3% vs. 0%, Nierenschädigung 2,6% vs. 0,2% [177]. Bezüglich bislang nicht wegen Herzinsuffizienz hospitalisierter Patient*innen ist die Evidenz indirekt.

ARNI

In der PARADIGM-HF-Studie wurden nach einer Run-in-Phase alle Patient*innen ausgeschlossen und nicht randomisiert, die die Zieldosis von Enalapril oder Sacubitril/Valsartan nicht tolerierten. Eine Post-hoc-Analyse der Studie ergab, dass bei 42% der Patient*innen unter Sacubitril/Valsartan die Dosierung reduziert wurde (Enalapril: 43%). Bei 40% dieser Patient*innen (Enalapril: 35%) wurde später wieder zur Zieldosis auftitriert. Bezüglich des primären Endpunkts unterschied sich der Effekt von Sacubitril/Valsartan gegenüber Enalapril bei Patient*innen nach Dosisreduktion (HR 0,80 (95% KI 0,70; 0,93); n=3549) nicht von denen ohne Dosisreduktion (HR 0,79 (95% KI 0,71; 0,88); n=4850) [53]. Aufgrund der Vorselektion durch die Run-in-Phase lässt die Studie keine Aussage zu denjenigen Patient*innen zu, bei denen die Zieldosis initial nicht erreicht werden konnte. Eine Post-hoc-Analyse der PARADIGM-Studie (ca. 42% aller eingeschlossenen Patient*innen) deutet darauf hin, dass auch niedrigere Dosierungen effektiv sind [53].

In der TITRATION-Studie (n=498) wurde eine Auftitrierung von Sacubitril/Valsartan in 3- oder 6-wöchigen Schritten verglichen. Mit dem langsameren Schema wurde bei mehr Patient*innen die Zieldosis erreicht (84,3 % vs. 77,8 %), insbesondere wenn sie zuvor noch keinen ACEi/ARB erhalten hatten (84,9% vs. 73,6%). Auch hinsichtlich der Sicherheit bezüglich Hypotonie (8,4 % vs. 9,7 %), Nierenfunktionsstörungen (7,6% vs. 7,3 %), Hyperkaliämie (4,4% vs. 7,7 %), Serumkalium >5,5 mmol/L (4,0% vs. 7,3%) sowie Serumkreatinin >3,0 mg/dL (0% vs. 0,4%) war das langsamere Schema von Vorteil, wobei die Unterschiede keine statistische Signifikanz erreichten. Nach 10 Wochen wurde die Zieldosis nur bei der Hälfte der Patient*innen erreicht [19]. Dabei erwies sich eine langsamere Titrierung als sicherer, wobei die Zieldosis auch unter Studienbedingungen nach 10 Wochen nur bei der Hälfte der Patient*innen erreicht wurde [19].

SGTL2-Inhibitoren

SGTL2-Inhibitoren müssen nicht auftitriert werden; hier lässt die Evidenz lediglich Aussagen zum Zeitpunkt des Eintretens positiver Effekte nach Initiierung zu: Im bisher einzigen publizierten größeren RCT zu SGLT2-Inhibitoren bei akuter Herzinsuffizienz zeigte sich der klinische Benefit der Initiierung von Empagliflozin gegenüber Placebo bereits nach 90 Tagen ([10]; siehe Evidenzbeschreibung SGLT2-Inhibitoren). Im chronischen Setting war in der Dapa-HF-Studie 3 Monate nach der Randomisierung der primäre Kompositendpunkt bei 10% (226/2373) der Patient*innen eingetreten gegenüber 12% (296/2371) unter Placebo; was vor allem von der geringeren Rate an Hospitalisierungen (9% vs. 12%) getriggert war [6]. In der EMPEROR-reduced-Studie zeigten sich für Empagliflozin ähnlich frühe Effekte; hier war der primäre Kompositendpunkt nach 3 Monaten bei 100/1863 (5%) bzw. 152/1867 (8%) Patient*innen eingetreten [7].

Routinedaten

Die selektiv eingebrachte Beobachtungsstudie EVOLUTION-HF basiert auf Routinedaten aus Japan, den USA und Schweden (n=266589). Nach 12 Monaten hatten 75,7% (Dapagliflozin), 28,2% (Sacubitril/Valsartan), 20,1% (ACE-Hemmer), 6,7% (ARB), 7,2% (Betablocker) und 5,1% (MRA) die jeweiligen Zieldosen erreicht. Zu Therapieabbrüchen kam es bei 23,5 % (Dapagliflozin), 26,4 % (Sacubitril/Valsartan), 38,4 % (ACE-Hemmer), 33,4 % (ARB), 25,2 % (Betablocker) und 42,2 % (MRA) der Patient*innen [178]. Die Gründe für das Absetzen und die Dosisabweichungen wurden nicht erhoben, so dass unklar bleibt, ob bzw. in welchem Ausmaß ärztliche oder patientenseitige Nichtadhärenz zu Indikation oder Dosierungsempfehlungen oder aber bewusste Entscheidungen aufgrund von Unverträglichkeit ursächlich für die Unterdosierung waren.

Weitere Gründe für Formulierung und Grad der Empfehlung

Patient*innen mit Herzinsuffizienz sind häufig älter (> 65 Jahre) und multimorbide (siehe Kapitel 4.3 Multimorbidität). Dies gilt es sowohl bei der Wahl der Arzneimittel als auch bei der Dosierung zu beachten. Beispielweise kann die Zugabe von ACE-Hemmern zu einer blutzuckersenkenden Medikation (insbesondere Sulfonylharnstoffe, Glinide, Insulin) bei Patient*innen mit Diabetes mellitus zu verstärkter Blutzuckersenkung und Hypoglykämie führen; Salzrestriktion und Diuretika erhöhen den blutdrucksenkenden Effekt von ACE-Hemmern. Bei Patient*innen mit chronischen Nierenerkrankungen sind häufig Dosisadaptationen notwendig (siehe Kapitel Komorbidität/Nierenerkrankungen).

Im Rahmen der empfohlenen prognoseverbessernden Medikation bei Herzinsuffizienz spielt aus Sicht der Leitliniengruppe vor allem Hypotonie eine entscheidende Rolle, die mit Immobilität aufgrund von Orthostasebeschwerden, Stürzen und schlimmstenfalls Frakturen einhergehen und damit die Prognose insbesondere älterer Patient*innen verschlechtern kann.

Die Leitliniengruppe formuliert als Problem, dass bei einem Krankenhausaufenthalt derzeit häufig vier Substanzen gleichzeitig initiiert werden, die Nebenwirkungen aber erfahrungsgemäß meist erst im ambulanten Kontext zum Tragen kommen, weil erst dann die vollständige Wirkung der Medikation eintritt und weil die Patient*innen wieder mobiler werden. Aus Sicht der Leitliniengruppe ist eine langsame und engmaschig überwachte Titrierung wünschenswert. Dies ist aber im Krankenhaus aufgrund der kurzen Liegezeiten nicht möglich und auch ambulant schwer umsetzbar. Idealerweise erfolgt eine schrittweise Initiierung und Auftitrierung im Rahmen einer stationären kardiologischen Rehabilitation im Anschluss an einen Klinikaufenthalt.

Die Leitliniengruppe diskutierte, ob es besser sei, vier Substanzgruppen in niedriger Dosierung einzusetzen als nur zwei in voller Dosierung. Gemäß pharmokodynamischen Überlegungen könnte es von Vorteil sein, möglichst viele verschiedene Wirkmechanismen zu kombinieren. Dafür existiert jedoch keine direkte Evidenz (siehe auch Diskussion Vierfachkombination vs. Stufentherapie in Abschnitt 6.1.1 Prognoseverbessernde Medikation). Die Leitliniengruppe ist sich einig, dass eine volle Auftitration keine Bedingung für die Initiierung weiterer Substanzen ist.

Weiterführende Informationen: Maßnahmen zur Verbesserung der Sicherheit während der Auftitrierung

Um das Hypotonie-Risiko zu reduzieren, sind geringe Anfangsdosen, eine langsame Auftitration und ggf. eine Korrektur von Volumenmangel und Reduktion der Diuretika-Dosis hilfreich. Kürzere Titrationsintervalle sind bei stationären oder engmaschiger überwachten ambulanten Patient*innen möglich. Werden mehrere Substanzen gleichzeitig initiiert, kann dies mit verstärkten Nebenwirkungen verbunden sein; vor allem ist es dann nicht möglich zu eruieren, welches Medikament die unerwünschten Effekte auslöst.

6.4.2 Komedikation

Empfehlung	
<p>6-22 e modifiziert 2023</p> <p>Die Indikation von Wirkstoffen, die den klinischen Zustand oder die Prognose von Patient*innen mit Herzinsuffizienz negativ beeinflussen können (Tabelle 3), soll kritisch geprüft und mit den Patient*innen besprochen werden.</p>	

Tabelle 3: Potenziell problematische Medikamente bei Herzinsuffizienz (modifiziert nach [179–181])

Wirkstoffklasse/Wirkstoffe*	potenzielle Probleme im Herzinsuffizienz-Kontext
NSAR	
Nicht-selektive (z. B. Diclofenac, Ibuprofen, Naproxen)	Salz- und Wasserretention, Erhöhung des systemischen Gefäßwiderstandes, Verminderung der Diuretika-Wirkung
Selektive COX-2-Hemmer („Coxibe“)	
Antidiabetika	
Metformin	bei dekompensierter Herzinsuffizienz: erhöhte Gefahr der Lactatazidose durch gesteigerten anaeroben Glukosestoffwechsel und konsekutiv erhöhte Lactatspiegel
Thiazolidindione/Glitazone: Pioglitazon	Ödeme
Dipeptidylpeptidase-4-Inhibitoren/ Gliptine (Saxagliptin)	Mechanismus und Klasseneffekt unklar, erhöhtes Risiko für Angioödeme
Antiarrhythmika	
Klasse I: z. B. Flecainid, Propafenon Klasse III: z. B. Dronedaron, Sotalol	negativ inotrope bzw. proarrhythmische Effekte
Antihypertensiva	
α1-Blocker: Doxazosin, Terazosin	Anstieg von Renin und Aldosteron
Nicht-Dihydropyridintyp-Kalziumkanalblocker: Diltiazem, Verapamil	negativ inotrope Effekte, Ödeme
Zentral wirkende α2-Agonisten (Moxonidin, Clonidin)	mögliche Hemmung des Sympathikotonus, Salz- und Wasserretention
Periphere Vasodilatoren (Minoxidil, Dihydralazin)	Salz- und Wasserretention
Antimykotika	
Itraconazol	negativ inotrope Effekte
Amphotericin B	medikamenten-induzierte Kardiomyopathie
β2-Agonisten (LABA/SABA) (z. B. Salbutamol, Formoterol)	Erhöhung der Herzfrequenz, Arrhythmien
Antiepileptika	
Carbamazepin	negativ inotrope und chronotrope Effekte
Pregabalin	L-Typ Kalziumkanal-Blockade, Salz- und Wasserretention
Psychopharmaka	
Trizyklische Antidepressiva (Amitriptylin, Clomipramin, Imipramin u. a.)	negativ inotrope, proarrhythmische Effekte
Antipsychotika (v. a. Clozapin)	IgE-vermittelte Überempfindlichkeitsreaktionen, Kalziumkanal-Blockade

Wirkstoffklasse/Wirkstoffe*	potenzielle Probleme im Herzinsuffizienz-Kontext
Urologika	
α1-Blocker (Doxazosin, Tamsulosin, Terazosin)	Anstieg von Renin und Aldosteron
Die Tabelle stellt eine von der Leitliniengruppe vorgenommene Auswahl aus [179–181] dar; für eine vollständige Darstellung mit Empfehlungsgrundlage und Handlungsempfehlungen siehe dort. Für adäquate und inadäquate Medikamente speziell bei älteren bzw. multimorbiden Patient*innen siehe auch FORTA- und Priscus-Liste (Kapitel Multimorbidität). *in der deutschen Versorgungspraxis häufig genutzte Wirkstoffbeispiele; einige sind bei Herzinsuffizienz kontraindiziert.	

Rationale

Die Leitliniengruppe sieht die Evidenz als belastbar an, dass bestimmte, aufgrund von Begleiterkrankungen indizierte Medikamente eine Herzinsuffizienz verursachen oder verschlechtern können. Aus Gründen der Schadensvermeidung empfiehlt sie daher mit starkem Empfehlungsgrad, deren Einsatz möglichst zu vermeiden beziehungsweise für die Indikation eine besonders sorgfältige Nutzen-Schaden-Abwägung vorzunehmen. Oft existieren alternative Wirkstoffe, die keinen Einfluss auf die Herzinsuffizienz haben (z. B. Antidiabetika, Urologika). Wenn sich aufgrund einer prioritären Komorbidität (z. B. schweres Asthma, COPD) der Einsatz eines der in Tabelle 3 genannten Wirkstoffe nicht vermeiden lässt und keine gleichwertige Alternative existiert, ist eine sorgfältige Beratung und gemeinsame Entscheidungsfindung besonders wichtig im Hinblick auf die Adhärenz sowie auf das Selbstmonitoring unerwünschter Wirkungen. Ggf. kommt eine individuelle Dosierung der Komedikation infrage.

Eine besondere Bedeutung kommt dabei nichtsteroidalen Antiphlogistika (NSAP/NSAR/NSAID wie z. B. Diclofenac, Ibuprofen, selektive COX-2-Hemmer) zu, da Patient*innen sie oft als Selbstmedikation verwenden. Die Leitliniengruppe empfiehlt, den Gebrauch gezielt zu erfragen, möglichst zu vermeiden bzw. – wenn indiziert – andere Analgetika (z. B. Paracetamol und/oder schwach wirkende Opiode wie Tilidin/Naloxon oder Tramadol) zu verwenden.

Empfehlungsgrundlage

Die Empfehlung beruht auf evidenzbasierten Zusammenstellungen internationaler Fachgesellschaften, pharmakodynamischen Kenntnissen und Sicherheitserwägungen.

Evidenzbeschreibung

Zu Arzneimitteln, die nach gegenwärtigem Kenntnisstand eine Herzinsuffizienz verursachen oder verschlechtern können, existieren evidenzbasierte Zusammenstellungen internationaler Fachgesellschaften [179–181]. Tabelle 3 beruht auf diesen Verzeichnissen, beschränkt sich aber auf Medikamente, die aus Sicht der Leitliniengruppe besonders relevant für den deutschen Versorgungsalltag sind. Aussagekräftige Daten liegen vorwiegend für Patient*innen mit HFREF vor; für HFpEF ist die Evidenz mangelhaft.

Patientenmaterialien

- Patientenblatt „Vorsicht bei bestimmten Medikamenten“ (siehe Patientenblätter/Entscheidungshilfen).

6.4.3 Medikationsplan

Empfehlung	
<p>6-23 k modifiziert 2023</p> <p>Für Patient*innen mit Herzinsuffizienz soll ein Medikationsplan erstellt und, sofern patientenseitig gewünscht, als E-Medikationsplan gespeichert werden. Der Ausdruck für Patient*innen soll in der bundeseinheitlichen Form nach § 31a SGB V erfolgen.</p>	

Rationale

Die Umsetzung komplexer Therapien ist für viele Patient*innen eine große Herausforderung. Daher bietet sich insbesondere für Patient*innen mit Herzinsuffizienz die Ausstellung eines Medikationsplans an, um Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS) und Medikamenten-Adhärenz zu unterstützen. Die Leitliniengruppe empfiehlt die Verwendung des bundeseinheitlichen Medikationsplans (www.kbv.de/html/medikationsplan.php) in Form nach § 31a SGB V (www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/_31a.html). Dieser ist stets aktuell und vollständig (Verordnungen und Selbstmedikation) zu halten und auf Arzneimittelrisiken zu prüfen. Wesentlich ist zudem, dass sich die verschiedenen behandelnden Ärzt*innen und Apotheker*innen abstimmen (siehe Kapitel Einbindung von Apothekern in die Versorgung) und dass auch die Patient*innen die Inhalte des Medikationsplans verstehen. Die Empfehlung zur Ausstellung eines E-Medikationsplans berücksichtigt die zunehmende digitale Affinität auch älterer Patient*innen.

Die Leitliniengruppe formuliert als Versorgungsproblem, dass die Empfehlung bisher nicht flächendeckend umgesetzt wurde, insbesondere nicht im spezialfachärztlichen Bereich sowie beim Übergang vom stationären in das ambulante Setting. Dieses Versorgungsproblem begründet zusammen mit dem Rechtsanspruch und Sicherheitsaspekten den starken Empfehlungsgrad.

Empfehlungsgrundlage

Die konsensbasierte Empfehlung beruht auf selektiv eingebrachter Evidenz zu Sicherheitsindikatoren und auf klinischen Erwägungen zur Arzneimitteltherapiesicherheit sowie Adhärenz und berücksichtigt die Rechtslage.

Evidenzbeschreibung

Auf Basis eines systematischen Reviews internationaler Indikatoren zur Arzneimitteltherapiesicherheit wurden durch ein Panel die für Deutschland geeigneten und übertragbaren Indikatoren strukturiert bewertet. Dabei wurde auch eine vollständige Liste der aktuellen Medikation als relevanter Sicherheitsindikator für Patient*innen mit Poly-medikation identifiziert [182].

Patientenmaterialien

- Patientenblatt „Meine wichtigsten Medikamente“ (siehe Patientenblätter/Entscheidungshilfen).

6.4.4 Medikamentenbezogene Verlaufskontrollen

Empfehlung	
<p>6-24 k neu 2023</p> <p>Bei Patient*innen mit Herzinsuffizienz soll unter medikamentöser Therapie bei den Verlaufskontrollen besonders auf die in Tabelle 4 aufgeführten Parameter geachtet werden.</p>	

Tabelle 4: Mögliche Veränderungen klinischer und Laborparameter unter medikamentöser Therapie der chronischen Herzinsuffizienz

	körperliche Untersuchungen ¹			Laboruntersuchungen	
Intervalle	angepasst an die aktuelle individuelle Stabilität, mindestens so häufig wie die Laborkontrollen			6-monatlich ³	
Parameter	Körpergewicht ²	Herzfrequenz und -rhythmus	Blutdruck	Elektrolyte ⁴	Nierenwerte ⁵
Wirkstoff/Wirkstoffklasse					
Diuretika	+++		++	+++	+++
ACE-Hemmer			+++	+++	+++
ARB			+++	+++	+++
Sacubitril/Valsartan			+++	+++	+++
Betablocker		+++	+++		
MRA	++		++	+++ ⁶	+++ ⁶
SGLT2-Inhibitoren			+		++
Ivabradin		+++			++
Digitalisglykoside ⁷		+++		+++	+++ ⁸

+++ hohe Bedeutung, ++ mittlere Bedeutung + geringe Bedeutung

¹ auch durch Pflegenden nach ärztlicher Anweisung oder tägliche/regelmäßige Kontrolle im Rahmen des Selbstmanagements (vgl. Kapitel Selbstmanagement) oder nicht-invasives Telemonitoring (vgl. Kapitel Telemonitoring)

² Verlaufswerte

³ kürzere Intervalle bei Patient*innen mit vorbekannter renaler Dysfunktion oder Elektrolytstörungen oder Begleittherapie mit potenziell nephrotoxischen Substanzen.

⁴ Elektrolyte im Serum (insbes. Kalium und Natrium)

⁵ Nierenretentionswerte im Serum (insbes. Kreatinin) bzw. damit abgeschätzte GFR

⁶ 4-monatliche Intervalle, besonders bei eingeschränkter Nierenfunktion; bei älteren Patient*innen ggf. noch kürzere Intervalle

⁷ zusätzlich: Spiegelbestimmung zur Kontrolle der Zielplasmakonzentration bei Verdacht auf Über- oder Unterdosierung

⁸ bei Digoxin und seinen Derivaten

Die empfohlenen Kontrollintervalle sind als maximal akzeptable Zeitabstände bei klinischer Stabilität zu verstehen. Sie orientieren sich am klinischen Zustand der Patient*innen (Belastbarkeit bzw. Dyspnoe, Auskultationsbefund, Ödeme) und sind daher der aktuellen individuellen Situation anzupassen. Bei eingeschränkter oder fehlender Stabilität sind kürzere Intervalle notwendig. Für Empfehlungen zum Monitoring bei Neueinstellung oder Umstellung der medikamentösen Therapie siehe Tabelle 2; zum Monitoring bei akuter Dekompensation siehe Kapitel Akute Dekompensation.

Rationale

Verlaufskontrollen der Herzinsuffizienz-Medikation erfolgen im Versorgungsalltag nach Einschätzung der Leitliniengruppe häufig nicht im erforderlichen Umfang. Insbesondere die Kontrolle der Serumelektrolyte und die Beurteilung der Nierenfunktion vor und regelmäßig während der Therapie sind jedoch ein unerlässlicher Bestandteil der medikamentösen Therapie, da sie zu lebensgefährlichen Hyperkaliämien und damit verbundenen Herzrhythmusstörungen führen können. Die in Tabelle 4 empfohlenen Kontrollintervalle sind konsensbasiert und nicht als starre Intervalle, sondern als maximal akzeptable Zeitabstände bei klinischer Stabilität zu verstehen, die in Abhängigkeit

vom klinischen Zustand der Patient*innen (Belastbarkeit bzw. Dyspnoe, Auskultationsbefund, Ödeme) angepasst werden. Insbesondere bei eingeschränkter oder fehlender Stabilität sind kürzere Kontrollintervalle notwendig. Sicherheitserwägungen, die klinische Relevanz möglicher Schäden sowie das wahrgenommene Versorgungsproblem begründen den starken Empfehlungsgrad.

Weitere Empfehlungen zum Monitoring:

- allgemeines Verlaufsmonitoring: Kapitel Verlaufsmonitoring, Kapitel Selbstmanagement.
- Monitoring bei Neueinstellung oder Umstellung der medikamentösen Therapie: Tabelle 2
- Monitoring bei akuter Dekompensation: Kapitel Akute Dekompensation.

Empfehlungsgrundlage

Die konsensbasierte Empfehlung beruht auf indirekter Evidenz zu häufigen Nebenwirkungen aus klinischen Studien, auf pharmakodynamischen Kenntnissen und Sicherheitserwägungen.

6.4.5 Dauerbehandlung, Indikationsprüfung und Absetzen

Empfehlung	
<p>6-25 e neu 2023</p> <p>Bei unter Behandlung verbesserter LVEF und/oder verbesserter Symptomatik sollen die prognoseverbessernden Medikamente weder reduziert noch abgesetzt werden, sofern keine Unverträglichkeit oder Kontraindikation besteht.</p>	

Rationale

Erfahrungsgemäß kann die Verbesserung der Symptomatik dazu führen, dass bei Patient*innen die Bereitschaft abnimmt, prognoseverbessernde Medikamente weiterhin kontinuierlich einzunehmen. Änderungen am Dosierungsschema wie auch das Absetzen können aber mit einer schlechteren Prognose assoziiert sein. In den Studien zur Wirksamkeit der Medikamente wurde die Therapie auch bei Verbesserung der Symptomatik oder der LVEF weitergeführt. Aus indirekter Evidenz existieren zudem Hinweise auf kurzfristige negative Effekte bei Absetzen der Medikation. Deshalb ist es nach Einschätzung der Leitliniengruppe wichtig, in solchen Situationen mit den Patient*innen über die unterschiedlichen Behandlungsziele (Prognose- vs. Symptomverbesserung) und die dafür erforderlichen Therapiestrategien (kontinuierliche Einnahme auch bei Symptombefreiheit) zu sprechen. So lässt sich eine nicht indizierte Änderung der Therapiestrategie möglicherweise vermeiden. Die mit hoher bzw. moderater Aussagesicherheit nachgewiesenen Vorteile der Medikamente sowie das Fürsorgeprinzip begründen den hohen Empfehlungsgrad.

Die Empfehlung gilt nicht für Diuretika in symptomatischer Indikation (siehe Kapitel 6.1.2.1 Diuretika) sowie für den sehr seltenen Fall, dass eine Herzinsuffizienz vollständig ausheilt.

Für die Definition einer Herzinsuffizienz mit verbesserter Ejektionsfraktion (HFimpEF) siehe Kapitel Definition.

Empfehlungsgrundlage

Die Empfehlung beruht auf der Evidenz zur prognoseverbessernden Substanzen (siehe u. a. 6.1.1 Prognoseverbessernde Medikation), ergänzt um selektiv eingebrachte Evidenz aus einer Absetzstudie.

Evidenzbeschreibung

In den Wirksamkeitsstudien zu den verschiedenen bei Herzinsuffizienz eingesetzten Substanzgruppen wurde die Therapie auch bei Verbesserung der Symptomatik oder der LVEF weitergeführt (Evidenz siehe u. a. Kapitel 6.1.1 Prognoseverbessernde Medikation).

In der selektiv eingebrachten TRED-Studie wurden 51 Patient*innen mit dilatativer Kardiomyopathie, die unter Behandlung asymptomatisch waren, deren LVEF sich von <40% auf ≥50% und NT-pro-BNP auf < 250 ng/L verbessert hatte sowie deren linksventrikuläres enddiastolisches Volumen (LVEDV) sich normalisiert hatte, zur Beibehaltung der Herzinsuffizienz-Medikation oder zum schrittweisen Absetzen randomisiert. Nach 6 Monaten war es bei 11 Patient*innen (44 %) in der Absetzgruppe zu einem Rückfall gekommen, während dies auf niemanden in der Kontrollgruppe zutraf. Die Rückfälle, die sich entweder durch Auftreten von Symptomen oder durch verschlechterte Surrogatparameter ausdrückten, waren innerhalb der kurzen Nachbeobachtungszeit nicht mit schwerwiegenden

klinischen Endpunkten verbunden: Es gab weder Todesfälle, Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierungen oder ernste kardiale Ereignisse [183]. Auch wenn die Studie ausschließlich Patient*innen mit dilatativer Kardiomyopathie umfasste, können die Ergebnisse aus Sicht der Leitliniengruppe auf andere Patient*innen mit Herzinsuffizienz übertragen werden.

Empfehlung

6-26 | k | modifiziert 2023

Bei Patient*innen mit Herzinsuffizienz soll die Indikation aller Medikamente regelmäßig überprüft werden. Besteht keine Indikation mehr, soll das Medikament abgesetzt werden.



Rationale

Im Versorgungsalltag werden nach Erfahrung der Leitliniengruppe zu häufig Medikamente weiter verordnet, obwohl die Indikation nicht (mehr) besteht. Dies betrifft insbesondere Begleitmedikation bei Komorbidität, die die Prognose nicht oder nur sehr langfristig verbessert (z. B. Statine, Anticholinergika, ASS, Protonenpumpenhemmer, Allopurinol, Psychopharmaka, Selbstmedikation, Abführmittel) sowie Selbstmedikation. Vor dem Hintergrund der bei Herzinsuffizienz ohnehin häufig bestehenden Polypharmazie und den sich daraus ergebenden potenziellen Problemen mit Interaktionen und Adhärenz ist es daher aus Sicht der Leitliniengruppe umso wichtiger, Medikamente abzusetzen („deprescribing“), deren Nutzen für die jeweilige Situation nicht belegt ist bzw. für die keine Zulassung mehr besteht (z. B. bei neu aufgetretenem Vorhofflimmern oder Nierenerkrankungen) oder für die aufgrund von veränderten Therapiezielen keine Indikation mehr besteht. Basierend auf Sicherheitsüberlegungen und dem Nicht-Schadensprinzip spricht die Leitliniengruppe konsensbasiert eine starke Empfehlung aus.

Für adäquate und inadäquate Medikamente speziell bei älteren bzw. multimorbiden Patient*innen siehe auch FORTA- und Priscus-Liste (Kapitel Multimorbidität).

Zur Anpassung der Medikation im Rahmen der Palliativversorgung siehe Kapitel 11.5 Therapiebegrenzung in der Sterbephase.

Empfehlungsgrundlage

Die konsensbasierte Empfehlung beruht auf ethischen Überlegungen und beschreibt gute klinische Praxis.

6.5 Impfschutz bei Herzinsuffizienz

Empfehlung

6-27 | e | neu 2023

Patient*innen mit Herzinsuffizienz sollen die von der Ständigen Impfkommission für Menschen mit chronischen Erkrankungen empfohlenen Impfungen empfohlen werden. Dies betrifft insbesondere Influenza, Pneumokokken und COVID-19.



Rationale

Patient*innen mit Herzinsuffizienz sind eine besonders vulnerable Gruppe, bei denen durch Begleiterkrankungen verschiedenster Art Dekompensationen ausgelöst werden können. Obwohl die Aussagesicherheit für die Wirksamkeit der einzelnen Impfungen für Patient*innen mit Herzinsuffizienz niedrig ist, überwiegt wegen des erhöhten Morbiditäts- und Mortalitätsrisikos aus Sicht der Leitliniengruppe der Nutzen einer Impfung gegen vermeidbare Erkrankungen das Schadensrisiko. Die Nutzenschadenabwägung sowie die besondere Anfälligkeit der Betroffenen für herzinsuffizienzbedingte Hospitalisierungen infolge vermeidbarer Begleiterkrankungen begründen den starken Empfehlungsgrad. Aufgrund ihrer besonderen Relevanz für die Prognose hat sich die Leitliniengruppe entschieden, die Impfungen gegen Influenza, Pneumokokken und COVID-19 ausdrücklich in der Empfehlung zu benennen.

Die Ständige Impfkommission empfiehlt Personen ≥ 60 Jahre (Standardimpfung) sowie altersunabhängig allen Personen mit erhöhter gesundheitlicher Gefährdung infolge einer Grunderkrankung (Indikationsimpfung) eine jährliche Gripeschutzimpfung im Herbst, eine Immunisierung gegen Pneumokokken, eine Grundimmunisierung und Auffrischungsimpfungen gegen COVID-19 sowie eine Grundimmunisierung gegen Herpes zoster (Stand 2023 [184,185]). Von den sonstigen allgemein empfohlenen Auffrischungs- bzw. Nachholimpfungen ist aufgrund der stark belastenden Symptomatik nach Ansicht der Leitliniengruppe außerdem die Impfung gegen Keuchhusten für Patient*innen mit Herzinsuffizienz wichtig.

Empfehlungsgrundlage

Die Empfehlung beruht auf den evidenzbasierten Impfeempfehlungen der Ständigen Impfkommission, ergänzt um eine orientierende Recherche speziell für Patient*innen mit Herzinsuffizienz für die Voraufgabe der NVL sowie um eine orientierende Recherche zu epidemiologischen Daten aus Deutschland zu COVID-19.

Evidenzbeschreibung

Respiratorische Infektionen und Pneumonien sind ein häufiger Auslöser für Hospitalisierungen von Patient*innen mit Herzinsuffizienz, wie Registerdaten nahelegen. In einer israelischen retrospektiven Analyse ($n = 9\,335$) war mehr als ein Drittel der Patient*innen mit Herzinsuffizienz aufgrund von Infektionen stationär aufgenommen worden, davon entfielen mehr als die Hälfte auf respiratorische Infekte [186]. Atemwegsinfektionen gehen wiederum häufig mit Dekompensationen einher [187,188] und sind zudem mit einem signifikant erhöhten Risiko für die Krankenhausmortalität assoziiert [189]. Ob speziell bei Patient*innen mit Herzinsuffizienz durch Impfprophylaxe die Zahl der Infektionen und in der Folge Hospitalisierungen, Dekompensationen und Mortalität verringert werden können, kann aufgrund der derzeitigen Evidenzlage nicht eindeutig beantwortet werden.

Randomisierte, kontrollierte Studien zum Vergleich einer Influenza-Impfung mit Placebo speziell bei Patient*innen mit Herzinsuffizienz wurden nicht identifiziert. Retrospektive Subanalysen von RCTs [190] und Kohortenstudien [191–193] weisen für diese Gruppe auf positive Effekte einer Gripeschutzimpfung bezüglich Mortalität und Hospitalisierungsrate hin.

Pneumokokken gelten als die ursächlichen Erreger bei der Mehrzahl der ambulant erworbenen Pneumonien [194]. Mit den zur Verfügung stehenden Pneumokokken-Impfstoffen werden jedoch nicht alle Pneumokokken-Serotypen abgedeckt. In Studien wurde durch die Impfung zwar die Zahl invasiver Pneumokokken-Erkrankungen reduziert, nicht jedoch die Anzahl aller ambulant erworbenen Pneumonien (alle Erreger) und die Mortalität [195,196]. Herzinsuffizienz ist ein unabhängiger Risikofaktor für die Mortalität bei ambulant erworbener Pneumonie [197–199]. Zur Effektivität einer Pneumokokken-Impfung bezüglich ambulant erworbener Pneumonien und Mortalität speziell bei Patient*innen mit Herzinsuffizienz erlaubt die Datenlage derzeit keine Aussagen [195,200].

Zu den Grunderkrankungen mit einem erhöhten Risiko für schwere COVID-19-Verläufe gehört auch Herzinsuffizienz: In einer Erhebung auf Basis von Kostenerstattungsdaten für eine stationäre Behandlung aufgrund COVID-19 in Deutschland in den Jahren 2020 und 2021 ($n = 561\,379$) war eine komorbide Herzinsuffizienz ($n = 136\,505$) mit dem höchsten Sterberisiko aller untersuchten Grunderkrankungen verbunden (33%; OR 3,81 (3,78; 3,89); Sterberisiko in der Gesamtpopulation 16,7%) [201]. In einer Stichprobe aus deutschen Krankenhäusern, die alle hospitalisierten Patient*innen mit bestätigter COVID-19-Diagnose in Deutschland des Jahres 2020 umfasste ($n = 176\,137$), war Herzinsuffizienz ($n = 27\,119$) außerdem ein unabhängiger Prädiktor für eine Einweisung in die Intensivstation (13,8% vs. 24,4%; OR 1,72 (95% KI 1,66; 1,78)) [202].

Patientenmaterialien

- Patientenblatt „Brauche ich besondere Impfungen?“ (siehe Patientenblätter/Entscheidungshilfen).

Patientenblätter/Entscheidungshilfen

Die NVL Chronische Herzinsuffizienz stellt für spezifische Entscheidungs- oder Informationssituationen evidenzbasierte Materialien in allgemeinverständlicher Sprache bereit. Diese auf den Empfehlungen der NVL beruhenden Patientenblätter sollen die behandelnden Ärzt*innen in der Beratung der Patient*innen unterstützen und so zur gemeinsamen Entscheidungsfindung beitragen:

- Herzschwäche – Meine wichtigsten Medikamente
- Herzschwäche – Was kann man bei erhaltener Pumpfunktion tun?
- Herzschwäche – Was sollte ich beachten, wenn ich neue Medikamente erhalte?
- Herzschwäche – Vorsicht bei bestimmten Medikamenten
- Herzschwäche – Brauche ich besondere Impfungen?

Download zur Konsultationsfassung: www.leitlinien.de/themen/herzinsuffizienz/konsultation/entscheidungshilfen.pdf.

Downloads nach Finalisierung verfügbar unter www.leitlinien.de/themen/herzinsuffizienz/patientenblaetter.

Konsultationsfassung – gültig bis 08. September 2024

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Kriterien zur Auswahl der prognoseverbessernden Substanzklassen bei HFrEF.....	9
Tabelle 2:	Empfehlungen zum ambulanten Monitoring während der Ein- und Umstellungsphase der medikamentösen Behandlung der Herzinsuffizienz	36
Tabelle 3:	Potenziell problematische Medikamente bei Herzinsuffizienz (modifiziert nach [179–181]).....	39
Tabelle 4:	Mögliche Veränderungen klinischer und Laborparameter unter medikamentöser Therapie der chronischen Herzinsuffizienz	42

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Medikamentöse Behandlung der Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF).....	7
--------------	----------------------------------------------------------------------------------------------	---

Konsultationsfassung – gültig bis 08. September 2023

Literaturverzeichnis

1. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Typ-2-Diabetes – Langfassung, Version 3.0. 2023 [cited: 2023-04-21]. DOI: 10.6101/AZQ/000503. <https://doi.org/10.6101/AZQ/000503>.
2. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK – Leitlinienreport, Version 6.0. 2022 [cited: 2022-09-14]. DOI: 10.6101/AZQ/000490. <http://doi.org/10.6101/AZQ/000490>.
3. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Hypertonie - Langfassung [in Erstellung]. 2023 [cited: 2023-04-20]. <https://www.leitlinien.de/themen/hypertonie>.
4. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021; 42(36):3599–726. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab368. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34447992>.
5. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, 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. *Circulation* 2022; 145(18):e895–e1032. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001063. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35363499>.
6. McMurray JJ, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2019. DOI: 10.1056/NEJMoa1911303. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31535829>.
7. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med* 2020; 383(15):1413–24. DOI: 10.1056/NEJMoa2022190. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32865377>.
8. Ferreira JP, Zannad F, Pocock SJ, et al. Interplay of Mineralocorticoid Receptor Antagonists and Empagliflozin in Heart Failure: EMPEROR-Reduced. *J Am Coll Cardiol* 2021; 77(11):1397–407. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.01.044. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33736821>.
9. Shen L, Kristensen SL, Bengtsson O, et al. Dapagliflozin in HFrEF Patients Treated With Mineralocorticoid Receptor Antagonists: An Analysis of DAPA-HF. *JACC Heart Fail* 2021; 9(4):254–64. DOI: 10.1016/j.jchf.2020.11.009. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33549554>.
10. Voors AA, Angermann CE, Teerlink JR, et al. The SGLT2 inhibitor empagliflozin in patients hospitalized for acute heart failure: A multinational randomized trial. *Nat Med* 2022; 28(3):568–74. DOI: 10.1080/10543406.2017.1397007. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35228754>.
11. Damman K, Beusekamp JC, Boorsma EM, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre pilot study on the effects of empagliflozin on clinical outcomes in patients with acute decompensated heart failure (EMPA-RESPONSE-AHF). *Eur J Heart Fail* 2020; 22(4):713–22. DOI: 10.1002/ejhf.1713. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31912605>.
12. Schulze PC, Bogoviku J, Westphal J, et al. Effects of Early Empagliflozin Initiation on Diuresis and Kidney Function in Patients With Acute Decompensated Heart Failure (EMPAG-HF). *Circulation* 2022; 146(4):289–98. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.059038. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35766022>.
13. Charaya K, Shchekochikhin D, Andreev D, et al. Impact of dapagliflozin treatment on renal function and diuretics use in acute heart failure: A pilot study. *Open Heart* 2022; 9(1). DOI: 10.1002/ejhf.2249. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35609943>.
14. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Influence of neprilysin inhibition on the efficacy and safety of empagliflozin in patients with chronic heart failure and a reduced ejection fraction: The EMPEROR-Reduced trial. *Eur Heart J* 2021; 42(6):671–80. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa968. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33459776>.
15. Solomon SD, Jhund PS, Claggett BL, et al. Effect of Dapagliflozin in Patients With HFrEF Treated With Sacubitril/Valsartan: The DAPA-HF Trial. *JACC Heart Fail* 2020; 8(10):811–8. DOI: 10.1016/j.jchf.2020.04.008. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32653447>.
16. Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, et al. Angiotensin-Nepilysin Inhibition in Acute Decompensated Heart Failure. *N Engl J Med* 2019; 380(6):539–48. DOI: 10.1056/NEJMoa1812851. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30415601>.
17. 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. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31134724>.
18. Pascual-Figal D, Wachter R, Senni M, et al. NT-proBNP Response to Sacubitril/Valsartan in Hospitalized Heart Failure Patients With Reduced Ejection Fraction: TRANSITION Study. *JACC Heart failure* 2020; 8(10):822–33. DOI: 10.1016/j.jchf.2020.05.012. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32800508>.
19. Senni M, McMurray JJ, Wachter R, et al. Initiating sacubitril/valsartan (LCZ696) in heart failure: Results of TITRATION, a double-blind, randomized comparison of two uptitration regimens. *Eur J Heart Fail* 2016; 18(9):1193–202. DOI: 10.1002/ejhf.548. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27170530>.
20. Ambrosy AP, Braunwald E, Morrow DA, et al. Angiotensin Receptor-Nepilysin Inhibition Based on History of Heart Failure and Use of Renin-Angiotensin System Antagonists. *J Am Coll Cardiol* 2020; 76(9):1034–48. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.06.073. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32854838>.

21. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Typ-2-Diabetes – Teilpublikation der Langfassung, 2. Auflage. Version 1. 2021 [cited: 2021-03-25]. DOI: 10.6101/AZQ/000475. <http://doi.org/10.6101/AZQ/000475>.
22. Jackson AM, Dewan P, Anand IS, et al. Dapagliflozin and Diuretic Use in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction in DAPA-HF. *Circulation* 2020; 142(11):1040–54. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047077. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32673497>.
23. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Effect of Empagliflozin on the Clinical Stability of Patients With Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction: The EMPEROR-Reduced Trial. *Circulation* 2021; 143(4):326–36. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051783. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33081531>.
24. Vardeny O, Claggett B, Kachadourian J, et al. Reduced loop diuretic use in patients taking sacubitril/valsartan compared with enalapril: The PARADIGM-HF trial. *Eur J Heart Fail* 2019; 21(3):337–41. DOI: 10.1002/ejhf.1402. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30741494>.
25. Kalogeropoulos AP, Thankachen J, Butler J, et al. Diuretic and renal effects of spironolactone and heart failure hospitalizations: A TOPCAT Americas analysis. *Eur J Heart Fail* 2020; 22(9):1600–10. DOI: 10.1002/ejhf.1917. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32469156>.
26. Ferreira JP, Eschaliér R, Duarte K, et al. Reduced Diuretic Dose in Patients Treated With Eplerenone: Data From the EPHEBUS Trial. *Circ Heart Fail* 2020; 13(5):e006597. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006597. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32354280>.
27. Cleland JG, Erhardt L, Murray G, et al. Effect of ramipril on morbidity and mode of death among survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. A report from the AIRE Study Investigators. *Eur Heart J* 1997; 18(1):41–51. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9049514>.
28. Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, et al. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333(25):1670–6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7477219>.
29. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med* 1992; 327(10):669–77. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1386652>.
30. Jong P, Yusuf S, Rousseau MF, et al. Effect of enalapril on 12-year survival and life expectancy in patients with left ventricular systolic dysfunction: A follow-up study. *Lancet* 2003; 361(9372):1843–8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12788569>.
31. Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. *JAMA* 1995; 273(18):1450–6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7654275>.
32. Shekelle PG, Rich MW, Morton SC, et al. Efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors and beta-blockers in the management of left ventricular systolic dysfunction according to race, gender, and diabetic status: A meta-analysis of major clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41(9):1529–38. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12742294>.
33. Flather MD, Yusuf S, Kober L, et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: A systematic overview of data from individual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Lancet* 2000; 355(9215):1575–81. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10821360>.
34. CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987; 316(23):1429–35. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2883575>.
35. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325(5):293–302. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2057034>.
36. Hutcheon SD, Gillespie ND, Crombie IK, et al. Perindopril improves six minute walking distance in older patients with left ventricular systolic dysfunction: A randomised double blind placebo controlled trial. *Heart* 2002; 88(4):373–7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12231595>.
37. Gambassi G, Lapane KL, Sgadari A, et al. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and digoxin on health outcomes of very old patients with heart failure. SAGE Study Group. Systematic Assessment of Geriatric drug use via Epidemiology. *Arch. Intern. Med* 2000; 160(1):53–60. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10632305>.
38. Zuccala G, Onder G, Marzetti E, et al. Use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and variations in cognitive performance among patients with heart failure. *Eur Heart J* 2005; 26(3):226–33. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15618043>.
39. Mackay FJ, Pearce GL, Mann RD. Cough and angiotensin II receptor antagonists: Cause or confounding? *Br J Clin Pharmacol* 1999; 47(1):11–4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10073748>.
40. Kubota K, Kubota N, Pearce GL, et al. ACE-inhibitor-induced cough, an adverse drug reaction unrecognised for several years: Studies in prescription-event monitoring. *Eur J Clin Pharmacol* 1996; 49(6):431–7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8706766>.
41. Strocchi E, Malini PL, Valtancoli G, et al. Cough during treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitors. Analysis of predisposing factors. *Drug Invest* 1992; 4:69–72.
42. Hicks BM, Filion KB, Yin H, et al. Angiotensin converting enzyme inhibitors and risk of lung cancer: Population based cohort study. *BMJ* 2018; 363:k4209. DOI: 10.1136/bmj.k4209. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30355745>.

43. McKelvie RS, Yusuf S, Pericak D, et al. Comparison of candesartan, enalapril, and their combination in congestive heart failure: Randomized evaluation of strategies for left ventricular dysfunction (RESOLVD) pilot study. The RESOLVD Pilot Study Investigators. *Circulation* 1999; 100(10):1056–64. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10477530>.
44. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: Randomised trial - the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000; 355(9215):1582–7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10821361>.
45. Dickstein K, Kjekshus J. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: The OPTIMAAL randomised trial. *Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan*. *Lancet* 2002; 360(9335):752–60. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12241832>.
46. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003; 349(20):1893–906. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14610160>.
47. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: The CHARM-Alternative trial. *Lancet* 2003; 362(9386):772–6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13678870>.
48. Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345(23):1667–75. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11759645>.
49. Lee VC, Rhew DC, Dylan M, et al. Meta-analysis: Angiotensin-receptor blockers in chronic heart failure and high-risk acute myocardial infarction. *Ann Intern Med* 2004; 141(9):693–704. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15520426>.
50. Jong P, Demers C, McKelvie RS, et al. Angiotensin receptor blockers in heart failure: Meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39(3):463–70. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11823085>.
51. Heran BS, Musini VM, Bassett K, et al. Angiotensin receptor blockers for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 4:CD003040. DOI: 10.1002/14651858.CD003040.pub2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22513909>.
52. 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. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25176015>.
53. Vardeny O, Claggett B, Packer M, 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* 2016; 18(10):1228–34. DOI: 10.1002/ehf.580. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27283779>.
54. Kristensen SL, Preiss D, Jhund PS, et al. Risk Related to Pre-Diabetes Mellitus and Diabetes Mellitus in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: Insights From Prospective Comparison of ARNI With ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure Trial. *Circ Heart Fail* 2016; 9(1):e002560. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002560. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26754626>.
55. Houchen E, Loeffroth E, Schlienger R, et al. Hospitalization Rates in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction Initiating Sacubitril/Valsartan or Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors/Angiotensin Receptor Blockers: A Retrospective Cohort Study. *Cardiol Ther* 2022; 11(1):113–27. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.110.957225. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35094306>.
56. Fu M, Pivodic A, Käck O, et al. Real-world comparative effectiveness of ARNI versus ACEi/ARB in HF with reduced or mildly reduced ejection fraction. *Clin Res Cardiol* 2023; 112(1):167–74. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044586. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36443599>.
57. Maggioni AP, Clark AL, Barrios V, et al. Outcomes with sacubitril/valsartan in outpatients with heart failure and reduced ejection fraction: The ARIADNE registry. *ESC Heart Fail* 2022; 9(6):4209–18. DOI: 10.1002/ehf2.14014. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36106548>.
58. Lund LH, Zeymer U, Clark AL, et al. Association between sacubitril/valsartan initiation and changes in left ventricular ejection fraction: Insights from ARIADNE registry. *Int J Cardiol* 2023; 370:279–86. DOI: 10.1016/j.ijcard.2022.10.012. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36216094>.
59. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Sacubitril/Valsartan - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. Auftrag: A15-60. Version: 1.0. 2016 (IQWiG-Berichte; 379) [cited: 2019-10-01]. <https://www.iqwig.de/projekte/a15-60.html>.
60. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Sacubitril/Valsartan (Entresto®) Modul 4 A. Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion. 2015 [cited: 2019-10-01]. http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1312/2015-12-21_Modul4A_Sacubitril-Valsartan.pdf.
61. Kim BJ, Huang C-W, Chung J, et al. Real-world use patterns of angiotensin receptor-neprilysin inhibitor (sacubitril/valsartan) among patients with heart failure within a large integrated health system. *J Manag Care Spec Pharm* 2022; 28(10):1173–9. DOI: 10.18553/jmcp.2022.28.10.1173. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36125061>.
62. Novartis Pharma, Rote Liste/Fachinfo-Service. Entresto® Filmtabletten. Fachinformation. 2016 [cited: 2017-02-22]. <http://www.fachinfo.de>.
63. Food and Drug Administration (FDA). Entresto Label and Approval History. 2015 [cited: 2019-10-01]. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/applletter/2015/207620Orig1s000ltr.pdf.
64. Feldman AM, Haller JA, DeKosky ST. Valsartan/Sacubitril for Heart Failure: Reconciling Disparities Between Preclinical and Clinical Investigations. *JAMA* 2016; 315(1):25–6. DOI: 10.1001/jama.2015.17632. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26641736>.

65. Novartis Pharmaceuticals. Efficacy and Safety of LCZ696 Compared to Valsartan on Cognitive Function in Patients With Chronic Heart Failure and Preserved Ejection Fraction (PERSPECTIVE): NCT02884206. 2016 [cited: 2023-03-03]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02884206>.
66. Galo J, Celli D, Colombo R. Effect of Sacubitril/Valsartan on Neurocognitive Function: Current Status and Future Directions. *Am J Cardiovasc Drugs* 2021; 21(3):267–70. DOI: 10.1007/s40256-020-00445-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33063249>.
67. McMurray JJV. Sacubitril/valsartan and cognitive function in HFmrEF and HFpEF: Hot Line Session 1, ESC Congress 2022, Barcelona, Spain, 26–29 August. 2022 [cited: 2023-03-13]. <https://esc365.escardio.org/presentation/255268?query=sacubitril%20perspective>.
68. CIBIS II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): A randomised trial. *Lancet* 1999; 353(9146):9–13. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10023943>.
69. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, et al. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: The Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group. *JAMA* 2000; 283(10):1295–302. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10714728>.
70. Krum H, Roecker EB, Mohacsi P, et al. Effects of initiating carvedilol in patients with severe chronic heart failure: Results from the COPERNICUS Study. *JAMA* 2003; 289(6):712–8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12585949>.
71. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 344(22):1651–8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11386263>.
72. Erdmann E, Lechat P, Verkenne P, et al. Results from post-hoc analyses of the CIBIS II trial: Effect of bisoprolol in high-risk patient groups with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2001; 3(4):469–79. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11511434>.
73. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2005; 26(3):215–25. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15642700>.
74. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353(9169):2001–7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10376614>.
75. A trial of the beta-blocker bucindolol in patients with advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 344(22):1659–67. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11386264>.
76. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): Randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362(9377):7–13. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12853193>.
77. Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: The CAPRICORN randomised trial. *Lancet* 2001; 357(9266):1385–90. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11356434>.
78. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med* 1996; 334(21):1349–55. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8614419>.
79. Kaiser T, Jennen E, Sawicki PT. Entscheidungsgrundlage zur evidenzbasierten Diagnostik und Therapie bei Disease Management Programmen für Herzinsuffizienz bei systolischer linksventrikulärer Dysfunktion. 2., überarbeitete Version. Köln: DieM; 2003.
80. Kotecha D, Holmes J, Krum H, et al. Efficacy of beta blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: An individual-patient data meta-analysis. *Lancet* 2014; 384(9961):2235–43. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25193873>.
81. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341(10):709–17. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10471456>.
82. Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N. Engl. J Med* 2003; 348(14):1309–21. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12668699>.
83. Vizzardi E, D'Aloia A, Giubbini R, et al. Effect of spironolactone on left ventricular ejection fraction and volumes in patients with class I or II heart failure. *Am. J. Cardiol.* 2010; 106(9):1292–6. DOI: 10.1016/j.amjcard.2010.06.052. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21029826>.
84. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011; 364(1):11–21. DOI: 10.1056/NEJMoa1009492. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21073363>.
85. Hu LJ, Chen YQ, Deng SB, et al. Additional use of an aldosterone antagonist in patients with mild to moderate chronic heart failure: A systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol* 2013; 75(5):1202–12. DOI: 10.1111/bcp.12012. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23088367>.
86. Juurlink DN, Mamdani MM, Lee DS, et al. Rates of hyperkalemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. *N. Engl. J Med* 2004; 351(6):543–51. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15295047>.
87. Ashworth DC, Maule SP, Stewart F, et al. Setting and techniques for monitoring blood pressure during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 8(8):CD012739. DOI: 10.1002/14651858.CD012739.pub2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32748394>.

88. Berg DD, Jhund PS, Docherty KF, et al. Time to Clinical Benefit of Dapagliflozin and Significance of Prior Heart Failure Hospitalization in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *JAMA Cardiol* 2021; 6(5):499–507. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.7585. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33595593>.
89. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373(22):2117–28. DOI: 10.1056/NEJMoa1504720. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26378978>.
90. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377(7):644–57. DOI: 10.1056/NEJMoa1611925. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28605608>.
91. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2018; 380(4):347–357. DOI: 10.1056/NEJMoa1812389. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30415602>.
92. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med* 2019; 380(24):2295–306. DOI: 10.1056/NEJMoa1811744. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30990260>.
93. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, 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):31–9. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32590-X. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30424892>.
94. Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Effect of Empagliflozin on Cardiovascular and Renal Outcomes in Patients With Heart Failure by Baseline Diabetes Status: Results From the EMPEROR-Reduced Trial. *Circulation* 2021; 143(4):337–49. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051824. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33175585>.
95. Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. Cardiac and Kidney Benefits of Empagliflozin in Heart Failure Across the Spectrum of Kidney Function: Insights From EMPEROR-Reduced Trial. *Circulation* 2021; 143(4):310–21. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051685. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33095032>.
96. European Medicines Agency (EMA). Forxiga. dapagliflozin. product information. 17/03/2021 Forxiga - EMEA/H/C/002322 - IG/1335/G. 2021. 2021 [cited: 2021-03-24]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/forxiga-epar-product-information_de.pdf.
97. European Medicines Agency (EMA). Jardiance. empagliflozin. product information. 17/06/2021 Jardiance - EMEA/H/C/002677 - II/0055. 2021 [cited: 2021-08-16]. https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/jardiance-epar-product-information_de.pdf.
98. Packer M. Potential Interactions When Prescribing SGLT2 Inhibitors and Intravenous Iron in Combination in Heart Failure. *JACC Heart Fail* 2023; 11(1):106–14. DOI: 10.1016/j.jchf.2022.10.004. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36396554>.
99. Echouffo-Tcheugui JB, Erqou S, Butler J, et al. Assessing the Risk of Progression From Asymptomatic Left Ventricular Dysfunction to Overt Heart Failure: A Systematic Overview and Meta-Analysis. *JACC Heart Fail* 2016; 4(4):237–48. DOI: 10.1016/j.jchf.2015.09.015. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26682794>.
100. Rohde LE, Zimmerman A, Vaduganathan M, et al. Associations Between New York Heart Association Classification, Objective Measures, and Long-term Prognosis in Mild Heart Failure: A Secondary Analysis of the PARADIGM-HF Trial. *JAMA Cardiol* 2023; 8(2):150–8. DOI: 10.1016/j.jrctng.2021.07.009. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36477809>.
101. Dries DL, Exner DV, Gersh BJ, et al. Atrial fibrillation is associated with an increased risk for mortality and heart failure progression in patients with asymptomatic and symptomatic left ventricular systolic dysfunction: A retrospective analysis of the SOLVD trials. *Studies of Left Ventricular Dysfunction. J Am Coll Cardiol* 1998; 32(3):695–703. DOI: 10.1016/s0735-1097(98)00297-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9741514>.
102. Rørth R, Jhund PS, Mogensen UM, et al. Risk of Incident Heart Failure in Patients With Diabetes and Asymptomatic Left Ventricular Systolic Dysfunction. *Diabetes Care* 2018; 41(6):1285–91. DOI: 10.2337/dc17-2583. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29626073>.
103. Böhm M, Pogue J, Kindermann I, et al. Effect of comorbidities on outcomes and angiotensin converting enzyme inhibitor effects in patients with predominantly left ventricular dysfunction and heart failure. *Eur J Heart Fail* 2014; 16(3):325–33. DOI: 10.1002/ejhf.23. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24464788>.
104. Dries DL, Strong MH, Cooper RS, et al. Efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibition in reducing progression from asymptomatic left ventricular dysfunction to symptomatic heart failure in black and white patients. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40(2):311–7. DOI: 10.1016/s0735-1097(02)01943-5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12106937>.
105. Dries DL, Exner DV, Domanski MJ, et al. The prognostic implications of renal insufficiency in asymptomatic and symptomatic patients with left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35(3):681–9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10716471>.
106. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 1992; 327(10):685–91. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1463530>.
107. Sharpe N, Murphy J, Smith H, et al. Preventive treatment of asymptomatic left ventricular dysfunction following myocardial infarction. *Eur Heart J* 1990; 11(B Suppl):147–56. DOI: 10.1093/eurheartj/11.suppl_b.147. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2142081>.
108. Rutherford JD, Pfeffer MA, Moyé LA, et al. Effects of captopril on ischemic events after myocardial infarction. Results of the Survival and Ventricular Enlargement trial. SAVE Investigators. *Circulation* 1994; 90(4):1731–8. DOI: 10.1161/01.cir.90.4.1731. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7923656>.
109. Colucci WS, Koliass TJ, Adams KF, et al. Metoprolol reverses left ventricular remodeling in patients with asymptomatic systolic dysfunction: The REVERSAL of VEntricular Remodeling with Toprol-XL (REVERT) trial. *Circulation* 2007; 116(1):49–56. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.666016. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17576868>.

110. Randomised, placebo-controlled trial of carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischaemic heart disease. Australia/New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group. *Lancet* 1997; 349(9049):375–80. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9033462>.
111. Exner DV, Dries DL, Waclawiw MA, et al. Beta-adrenergic blocking agent use and mortality in patients with asymptomatic and symptomatic left ventricular systolic dysfunction: A post hoc analysis of the Studies of Left Ventricular Dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33(4):916–23. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10091816>.
112. Doughty RN, Whalley GA, Walsh HA, et al. Effects of carvedilol on left ventricular remodeling after acute myocardial infarction: The CAPRICORN Echo Substudy. *Circulation* 2004; 109(2):201–6. DOI: 10.1161/01.CIR.0000108928.25690.94. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14707020>.
113. Vantrimpont P, Rouleau JL, Wun CC, et al. Additive beneficial effects of beta-blockers to angiotensin-converting enzyme inhibitors in the Survival and Ventricular Enlargement (SAVE) Study. SAVE Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29(2):229–36. DOI: 10.1016/s0735-1097(96)00489-5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9014971>.
114. Potter E, Stephenson G, Harris J, et al. Screening-guided spironolactone treatment of subclinical left ventricular dysfunction for heart failure prevention in at-risk patients. *Eur J Heart Fail* 2022; 24(4):620–30. DOI: 10.1002/ehf.2428. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35014128>.
115. Docherty KF, Campbell RT, Brooksbank KJ, et al. Effect of Nephilysin Inhibition on Left Ventricular Remodeling in Patients With Asymptomatic Left Ventricular Systolic Dysfunction Late After Myocardial Infarction. *Circulation* 2021; 144(3):199–209. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.054892. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33983794>.
116. Pfeffer MA, Claggett B, Lewis EF, et al. Angiotensin Receptor-Nephilysin Inhibition in Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2021; 385(20):1845–55. DOI: 10.1056/NEJMoa2104508. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34758252>.
117. Nesti L, Pugliese NR, Sciuto P, et al. Effect of empagliflozin on left ventricular contractility and peak oxygen uptake in subjects with type 2 diabetes without heart disease: Results of the EMPA-HEART trial. *Cardiovasc Diabetol* 2022; 21(1):181. DOI: 10.1136/heartjnl-2019-316215. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36096863>.
118. Anand IS, Kalra GS, Harris P, et al. Diuretics as initial and sole treatment in chronic cardiac failure. *Cardioscience* 1991; 2(4):273–8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1760518>.
119. Bayliss J, Norell M, Canepa-Anson R, et al. Untreated heart failure: Clinical and neuroendocrine effects of introducing diuretics. *Br Heart J* 1987; 57(1):17–22. DOI: 10.1136/hrt.57.1.17. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3541995>.
120. Robson AO, Kerr DN, Ashcroft R, et al. The diuretic response to furosemide. *Lancet* 1964; 2(7369):1085–8. DOI: 10.1016/s0140-6736(64)92608-x. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14207893>.
121. Wilson JR, Reichel N, Dunkman WB, et al. Effect of diuresis on the performance of the failing left ventricle in man. *Am J Med* 1981; 70(2):234–9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7468610>.
122. Parker JO. The effects of oral ibopamine in patients with mild heart failure—a double blind placebo controlled comparison to furosemide. The Ibopamine Study Group. *Int J Cardiol* 1993; 40(3):221–7. DOI: 10.1016/0167-5273(93)90004-z. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8225657>.
123. Patterson JH, Adams KF, Applefeld MM, et al. Oral torsemide in patients with chronic congestive heart failure: Effects on body weight, edema, and electrolyte excretion. Torsemide Investigators Group. *Pharmacotherapy* 1994; 14(5):514–21. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7997385>.
124. Sherman LG, Liang CS, Baumgardner S, et al. Piretanide, a potent diuretic with potassium-sparing properties, for the treatment of congestive heart failure. *Clin Pharmacol Ther* 1986; 40(5):587–94. DOI: 10.1038/clpt.1986.228. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3533372>.
125. Faris RF, Flather M, Purcell H, et al. Diuretics for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev* 2012(2):CD003838. DOI: 10.1002/14651858.CD003838.pub3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22336795>.
126. Rohde LE, Rover MM, Figueiredo Neto JA, et al. Short-term diuretic withdrawal in stable outpatients with mild heart failure and no fluid retention receiving optimal therapy: A double-blind, multicentre, randomized trial. *Eur Heart J* 2019; 40(44):3605–12. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz554. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31424503>.
127. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). Hydrochlorothiazid - Risiko von nichtmelanozytärem Hautkrebs [Basalzellkarzinom (Basaliom); Plattenepithelkarzinom der Haut (Spinaliom)]. Rote-Hand-Brief vom 17. Oktober 2018. 2018 [cited: 2019-01-18]. <https://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/RHB/20181017.pdf>.
128. Pottgård A, Hallas J, Olesen M, et al. Hydrochlorothiazide use is strongly associated with risk of lip cancer. *J Intern Med* 2017; 282(4):322–31. DOI: 10.1111/joim.12629. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28480532>.
129. Pedersen SA, Gaist D, Schmidt SA, et al. Hydrochlorothiazide use and risk of nonmelanoma skin cancer: A nationwide case-control study from Denmark. *J Am Acad Dermatol* 2018; 78(4):673–681.e9. DOI: 10.1016/j.jaad.2017.11.042. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29217346>.
130. Täger T, Fröhlich H, Seiz M, et al. READY: Relative efficacy of loop diuretics in patients with chronic systolic heart failure—a systematic review and network meta-analysis of randomised trials. *Heart Fail Rev* 2019; 24(4):461–72. DOI: 10.1007/s10741-019-09771-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30874955>.
131. Eid PS, Ibrahim DA, Zayan AH, et al. Comparative effects of furosemide and other diuretics in the treatment of heart failure: A systematic review and combined meta-analysis of randomized controlled trials. *Heart Fail Rev* 2021; 26(1):127–36. DOI: 10.1007/s10741-020-10003-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32783109>.

132. Mentz RJ, Anstrom KJ, Eisenstein EL, et al. Effect of Torsemide vs Furosemide After Discharge on All-Cause Mortality in Patients Hospitalized With Heart Failure: The TRANSFORM-HF Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2023; 329(3):214–23. DOI: 10.1001/jama.2022.23924. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36648467>.
133. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Acute heart failure: diagnosing and managing acute heart failure in adults. 2014 (NICE Clinical Guideline; 187) [cited: 2018-11-09]. <http://www.nice.org.uk/guidance/cg187/resources/acute-heart-failure-diagnosis-and-management-pdf-35109817738693>.
134. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Surveillance programme Surveillance proposal consultation document Acute heart failure NICE guideline CG187 – 2017 surveillance review. 2017 (NICE Clinical Guideline; 187) [cited: 2018-11-09].
135. Swedberg K, Komajda M, Bohm M, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): A randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010; 376(9744):875–85. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61198-1. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20801500>.
136. Swedberg K, Komajda M, Bohm M, et al. Effects on outcomes of heart rate reduction by ivabradine in patients with congestive heart failure: Is there an influence of beta-blocker dose?: findings from the SHIFT (Systolic Heart failure treatment with the I(f) inhibitor ivabradine Trial) study. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59(22):1938–45. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.01.020. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22617188>.
137. Bohm M, Borer J, Ford I, et al. Heart rate at baseline influences the effect of ivabradine on cardiovascular outcomes in chronic heart failure: Analysis from the SHIFT study. *Clin Res Cardiol* 2013; 102(1):11–22. DOI: 10.1007/s00392-012-0467-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22575988>.
138. Fox K, Komajda M, Ford I, et al. Effect of ivabradine in patients with left-ventricular systolic dysfunction: A pooled analysis of individual patient data from the BEAUTIFUL and SHIFT trials. *Eur Heart J* 2013; 34(29):2263–70. DOI: 10.1093/eurheartj/ehj101. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23536611>.
139. Servier Deutschland GmbH, Rote Liste/Fachinfo-Service. Procoralan®. Fachinformation. 2015 [cited: 2016-07-17]. <http://www.fachinfo.de>.
140. Benstoem C, Kalvelage C, Breuer T, et al. Ivabradine as adjuvant treatment for chronic heart failure. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 11(11):CD013004. DOI: 10.1002/14651858.CD013004.pub2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33147368>.
141. Kosiuk J, Lindemann F, Hindricks G, et al. Need for further studies on ivabradine in patients with persistent atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2016; 223:915–6. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.08.329. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27589039>.
142. Cowie MR. Ivabradine and atrial fibrillation: What should we tell our patients? *Heart* 2014; 100(19):1487–8. DOI: 10.1136/heartjnl-2014-306287. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24986893>.
143. Kosiuk J, Oebel S, John S, et al. Ivabradine for rate control in atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2015; 179:27–8. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.10.062. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25464400>.
144. Cammarano C, Silva M, Comee M, et al. Meta-analysis of Ivabradine in Patients With Stable Coronary Artery Disease With and Without Left Ventricular Dysfunction. *Clin Ther* 2016; 38(2):387–95. DOI: 10.1016/j.clinthera.2015.12.018. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26839043>.
145. Martin RI, Pogoryelova O, Koref MS, et al. Atrial fibrillation associated with ivabradine treatment: Meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart* 2014; 100(19):1506–10. DOI: 10.1136/heartjnl-2014-305482. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24951486>.
146. Servier Deutschland GmbH. Information für medizinisches Fachpersonal. Procoralan (Ivabradin) - Neue Kontraindikation und Empfehlungen zur Risikominimierung von kardiovaskulären Ereignissen und schweren Bradykardien. 2014 [cited: 2016-07-17]. https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2014/rhb-procoralan.pdf?__blob=publicationFile&v=3.
147. Verordnungseinschränkungen für Ivabradin (PROCORALAN) in Frankreich. *Arznei-Telegramm* 2016; 48(6):54.
148. Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, et al. Vericiguat in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2020; 382(20):1883–93. DOI: 10.1056/NEJMoa1915928. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32222134>.
149. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Vericiguat (Herzinsuffizienz) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. Auftrag: A21-120. Version: 1.0. 2021 (IQWiG-Berichte; 1255) [cited: 2023-02-24]. <https://www.iqwig.de/projekte/a21-120.html>.
150. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Vericiguat (Herzinsuffizienz) – Addendum zum Auftrag A21-120. Addendum. Auftrag A22-08. Version: 1.0. 2022 (IQWiG-Berichte; 1291) [cited: 2023-02-24]. <https://www.iqwig.de/projekte/a22-08.html>.
151. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Vericiguat (chronische Herzinsuffizienz). 2022 [cited: 2023-03-13]. <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/738/#beschluesse>.
152. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. The Digitalis Investigation Group. *N Engl J Med* 1997; 336(8):525–33. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9036306>.
153. Ziff OJ, Lane DA, Samra M, et al. Safety and efficacy of digoxin: Systematic review and meta-analysis of observational and controlled trial data. *BMJ* 2015; 351:h4937. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26374771>.

154. Vamos M, Erath JW, Hohnloser SH. Digoxin-associated mortality: A systematic review and meta-analysis of the literature. *Eur Heart J* 2015; 36(28):1831–8. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv143. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25939649>.
155. Chang KY, Giorgio K, Schmitz K, et al. Effect of Chronic Digoxin Use on Mortality and Heart Failure Hospitalization in Pulmonary Arterial Hypertension. *J Am Heart Assoc* 2023; 12(6):e027559. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz395. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36892094>.
156. Rathore SS, Wang Y, Krumholz HM. Sex-based differences in the effect of digoxin for the treatment of heart failure. *N Engl J Med* 2002; 347(18):1403–11. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12409542>.
157. Bauersachs J, Maier L, ter Horst N, et al. Lieferengpass Digitoxin. *Kardiologie* 2023; 17(1):39–42. DOI: 10.1007/s12181-022-00585-x.
158. Shantsila E, Kozielec M, Lip GY. Anticoagulation versus placebo for heart failure in sinus rhythm. *Cochrane Database Syst Rev* 2021; 5(5):CD003336. DOI: 10.1002/14651858.CD003336.pub4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34002371>.
159. Homma S, Thompson JL, Pullicino PM, et al. Warfarin and aspirin in patients with heart failure and sinus rhythm. *N Engl J Med* 2012; 366(20):1859–69. DOI: 10.1056/NEJMoa1202299. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22551105>.
160. Lip GY, Ponikowski P, Andreotti F, et al. Thrombo-embolism and antithrombotic therapy for heart failure in sinus rhythm. A joint consensus document from the ESC Heart Failure Association and the ESC Working Group on Thrombosis. *Eur J Heart Fail* 2012; 14(7):681–95. DOI: 10.1093/eurjhf/hfs073. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22611046>.
161. Lip GY, Shantsila E. Anticoagulation versus placebo for heart failure in sinus rhythm. *Cochrane Database Syst Rev* 2014(3):CD003336. DOI: 10.1002/14651858.CD003336.pub3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24683002>.
162. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Encke A, Haas S, et al. S3-Leitlinie Prophylaxe der venösen Thromboembolie (VTE). 2015 [cited: 2016-06-30]. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/003-0011_S3_VTE-Prophylaxe_2015-12.pdf.
163. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, et al. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141(2 Suppl):e691S–e736S. DOI: 10.1378/chest.11-2300. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22315276>.
164. Solomon SD, McMurray JJ, Claggett B, et al. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2022; 387(12):1089–98. DOI: 10.1056/NEJMoa2206286. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36027570>.
165. Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2021; 385(16):1451–61. DOI: 10.1056/NEJMoa2107038. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34449189>.
166. Vaduganathan M, Docherty KF, Claggett BL, et al. SGLT-2 inhibitors in patients with heart failure: A comprehensive meta-analysis of five randomised controlled trials. *Lancet* 2022; 400(10354):757–67. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)01429-5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36041474>.
167. Cleland JG, Tendera M, Adamus J, et al. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J* 2006; 27(19):2338–45. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16963472>.
168. Lund LH, Claggett B, Liu J, et al. Heart failure with mid-range ejection fraction in CHARM: Characteristics, outcomes and effect of candesartan across the entire ejection fraction spectrum. *Eur J Heart Fail* 2018; 20(8):1230–9. DOI: 10.1002/ehfj.1149. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29431256>.
169. Solomon SD, McMurray JJ, Anand IS, et al. Angiotensin–Neprilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction // Angiotensin–Neprilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2019; 381(17):1609–1620. DOI: 10.1056/NEJMoa1908655. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31475794>.
170. Cleland JG, Bunting KV, Flather MD, et al. Beta-blockers for heart failure with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction: An individual patient-level analysis of double-blind randomized trials. *Eur Heart J* 2018; 39(1):26–35. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx564. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29040525>.
171. Solomon SD, Claggett B, Desai AS, et al. Influence of Ejection Fraction on Outcomes and Efficacy of Sacubitril/Valsartan (LCZ696) in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: The Prospective Comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure (PARADIGM-HF) Trial. *Circ Heart Fail* 2016; 9(3):e002744. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002744. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26915374>.
172. Abdul-Rahim AH, Shen L, Rush CJ, et al. Effect of digoxin in patients with heart failure and mid-range (borderline) left ventricular ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2018; 20(7):1139–45. DOI: 10.1002/ehfj.1160. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29493058>.
173. Martin N, Manoharan K, Davies C, et al. Beta-blockers and inhibitors of the renin-angiotensin aldosterone system for chronic heart failure with preserved ejection fraction. *Cochrane Database Syst Rev* 2021; 5(5):CD012721. DOI: 10.1002/14651858.CD012721.pub2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34022072>.
174. Ahmed A, Rich MW, Fleg JL, et al. Effects of digoxin on morbidity and mortality in diastolic heart failure: The ancillary digitalis investigation group trial. *Circulation* 2006; 114(5):397–403. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.628347. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16864724>.
175. Heart Failure Clinical Research Network (HFNC), Redfield MM, Chen HH, et al. Effect of phosphodiesterase-5 inhibition on exercise capacity and clinical status in heart failure with preserved ejection fraction: A randomized clinical trial. *JAMA* 2013; 309(12):1268–77. DOI: 10.1001/jama.2013.2024. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23478662>.

176. Butt JH, Jhund PS, Belohlávek J, et al. Efficacy and Safety of Dapagliflozin According to Frailty in Patients With Heart Failure: A Prespecified Analysis of the DELIVER Trial. *Circulation* 2022; 146(16):1210–24. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.061754. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36029465>.
177. Mebazaa A, Davison B, Chioncel O, et al. Safety, tolerability and efficacy of up-titration of guideline-directed medical therapies for acute heart failure (STRONG-HF): A multinational, open-label, randomised, trial. *Lancet* 2022; 400(10367):1938–52. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)02076-1. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36356631>.
178. Savarese G, Kishi T, Vardeny O, et al. Heart Failure Drug Treatment-Inertia, Titration, and Discontinuation: A Multinational Observational Study (EVOLUTION HF). *JACC Heart failure* 2023; 11(1):1–14. DOI: 10.1016/j.jchf.2022.08.009. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36202739>.
179. Page RL, O'Bryant CL, Cheng D, et al. Drugs That May Cause or Exacerbate Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2016; 134(6):e32–e69. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000426. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27400984>.
180. Forsyth P, Beezer J, Bateman J. Holistic approach to drug therapy in a patient with heart failure. *Heart* 2023:[Epub ahead of print]. DOI: 10.1136/heartjnl-2022-321764. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36898707>.
181. El Hadidi S, Rosano G, Tamargo J, et al. Potentially inappropriate prescriptions in heart failure with reduced ejection fraction: ESC position statement on heart failure with reduced ejection fraction-specific inappropriate prescribing. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2022; 8(2):187–210. DOI: 10.1093/ehjcvp/pvaa108. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32941594>.
182. Kuske S, Lessing C, Lux R, et al. Patientensicherheitsindikatoren zur Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS-PSI): Internationaler Status, Übertragbarkeit und Validierung. *Gesundheitswesen* 2012; 74(2):79–86. DOI: 10.1055/s-0030-1269838. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21229474>.
183. Halliday BP, Wassall R, Lota AS, et al. Withdrawal of pharmacological treatment for heart failure in patients with recovered dilated cardiomyopathy (TRED-HF): An open-label, pilot, randomised trial. *Lancet* 2019; 393(10166):61–73. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32484-X. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30429050>.
184. Robert Koch-Institut (RKI). Beschluss der STIKO zur 25. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung. *Epid Bull* 2023(8):3–21. DOI: 10.25646/11151.
185. Robert Koch-Institut (RKI). Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) beim Robert Koch-Institut 2023. *Epid Bull* 2023(4):3–68. DOI: 10.25646/10829.2.
186. Alon D, Stein GY, Korenfeld R, et al. Predictors and outcomes of infection-related hospital admissions of heart failure patients. *PLoS One*. 2013; 8(8):e72476. DOI: 10.1371/journal.pone.0072476. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24009684>.
187. Opasich C, Febo O, Riccardi PG, et al. Concomitant factors of decompensation in chronic heart failure. *Am. J. Cardiol.* 1996; 78(3):354–7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8759821>.
188. Ghali JK, Kadakia S, Cooper R, et al. Precipitating factors leading to decompensation of heart failure. Traits among urban blacks. *Arch. Intern. Med* 1988; 148(9):2013–6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3046541>.
189. Fonarow GC, Abraham WT, Albert NM, et al. Factors identified as precipitating hospital admissions for heart failure and clinical outcomes: Findings from OPTIMIZE-HF. *Arch. Intern. Med* 2008; 168(8):847–54. DOI: 10.1001/archinte.168.8.847. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18443260>.
190. Vardeny O, Claggett B, Udell JA, et al. Influenza Vaccination in Patients With Chronic Heart Failure: The PARADIGM-HF Trial. *JACC Heart Fail* 2016; 4(2):152–8. DOI: 10.1016/j.jchf.2015.10.012. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26746371>.
191. Kopel E, Klempfner R, Goldenberg I. Influenza vaccine and survival in acute heart failure. *Eur J Heart Fail* 2014; 16(3):264–70. DOI: 10.1002/ehf.14. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24464586>.
192. Mohseni H, Kiran A, Khorshidi R, et al. Influenza vaccination and risk of hospitalization in patients with heart failure: A self-controlled case series study. *Eur Heart J* 2017; 38(5):326–33. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw411. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27660378>.
193. Modin D, Jørgensen ME, Gislason G, et al. Influenza Vaccine in Heart Failure: Cumulative Number of Vaccinations, Frequency, Timing, and Survival: A Danish Nationwide Cohort Study. *Circulation* 2018; 139(5):575–586. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036788. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30586760>.
194. Pletz MW, Rohde G, Schutte H, et al. Epidemiologie und Erreger bei ambulant erworbener Pneumonie (CAP). *Dtsch Med Wochenschr* 2011; 136(15):775–80. DOI: 10.1055/s-0031-1275806. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21469047>.
195. Moberley S, Holden J, Tatham DP, et al. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013(1):CD000422. DOI: 10.1002/14651858.CD000422.pub3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23440780>.
196. Bonten MJ, Huijts SM, Bolkenbaas M, et al. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. *N Engl J Med* 2015; 372(12):1114–25. DOI: 10.1056/NEJMoa1408544. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25785969>.
197. Luna CM, Palma I, Niederman MS, et al. The Impact of Age and Comorbidities on the Mortality of Patients of Different Age Groups Admitted with Community-acquired Pneumonia. *Ann Am Thorac Soc* 2016; 13(9):1519–26. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201512-848OC. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27398827>.
198. Wesemann T, Nullmann H, Pflug MA, et al. Pneumonia severity, comorbidity and 1-year mortality in predominantly older adults with community-acquired pneumonia: A cohort study. *BMC Infect Dis* 2015; 15:2. DOI: 10.1186/s12879-014-0730-x. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25566688>.

199. Welte T, Kohnlein T. Global and local epidemiology of community-acquired pneumonia: The experience of the CAPNETZ Network. *Semin Respir Crit Care Med* 2009; 30(2):127–35. DOI: 10.1055/s-0029-1202941. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19296412>.
200. Ren S, Newby D, Li SC, et al. Effect of the adult pneumococcal polysaccharide vaccine on cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis. *Open Heart* 2015; 2(1):e000247. DOI: 10.1136/openhrt-2015-000247. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26196020>.
201. Kloka JA, Blum LV, Old O, et al. Characteristics and mortality of 561,379 hospitalized COVID-19 patients in Germany until December 2021 based on real-life data. *Sci Rep* 2022; 12(1):11116. DOI: 10.1161/JAHA.116.003638. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35778464>.
202. Keller K, Farmakis IT, Valerio L, et al. Predisposing factors for admission to intensive care units of patients with COVID-19 infection-Results of the German nationwide inpatient sample. *Front Public Health* 2023; 11:1113793. DOI: 10.1093/cid/ciaa1012. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36875366>.

Konsultationsfassung – gültig bis 08. September 2023