Frankfurt, 11.09.2021

Differenzierte Pharmakotherapie der Herzinsuffizienz: Welches Prinzip für welchen Patienten?



Prof. Dr. med. Johannes Ruef
Kardiocentrum Frankfurt
an der Klinik Rotes Kreuz
Frankfurt am Main

Frankfurter Rotkreuz-Krankenhäuser

Differentialtherapie der Herzinsuffizienz?

Welches Prinzip für welchen Patienten?

Alle der Empfehlungsklasse I („the magic 4“)

ß-Blocker
ACE-Hemmer/Sartan/ARNI
SGLT-2-Hemmer
MRA (Aldosteronantagonisten)

ESC-Leitlinie Herzinsuffizienz 2021

Herzinsuffizienz

3 der vielen Gründe, über Herzinsuffizienz zu sprechen:

- **Epidemiologische Entwicklung**

- **Neue Leitlinien (ESC-Leitlinie 2021)**

- **Neue Medikamente**

Pharmakologische Innovationen

Neuzulassungen für HFrEF:

Dapagliflozin (Forxiga)	**November 2020**
Empagliflozin (Jardiance)	**Juni 2021**
Vericiguat (Verquvo)	**Juli 2021**

Zulassungserweiterung für HFpEF (USA):

Sacubitril/Valsartan (Entresto)	**Februar 2021**



Herzinsuffizienz

Herzinsuffizienz und Vorhofflimmern:
Die zwei “Epidemien” kardiovaskulärer Erkrankungen der letzten und kommenden Jahrzehnte



Santhanakrishnan R, et al. Circulation 2016; 133:484-492. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018614.).

Herzinsuffizienz

„Heart failure is common, costly, disabling, and deadly“

McMurray, 1998, Eur Heart J

Herzinsuffizienz ist häufig

- In Deutschland leben nach Schätzungen bis zu 4 Millionen Menschen mit chronischer Herzschwäche.

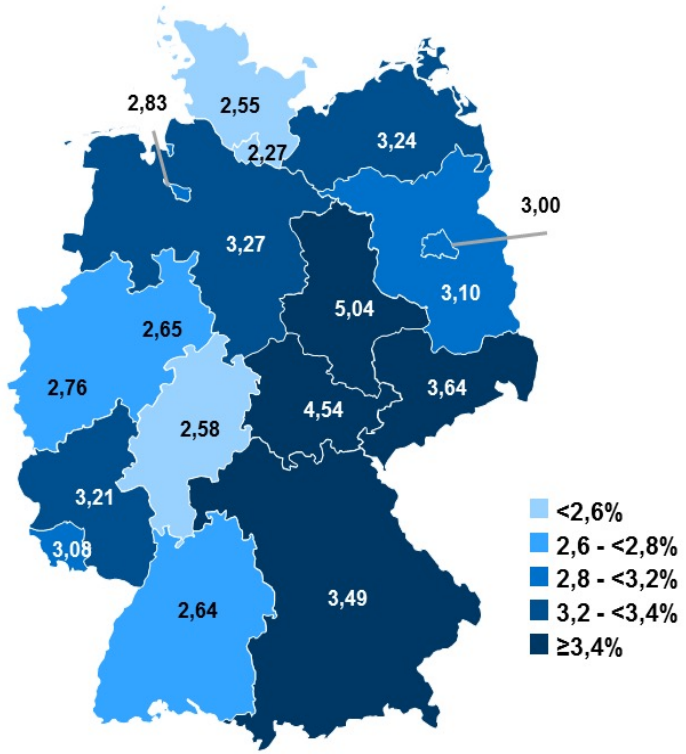
- Herzschwäche ist der häufigste Grund für Krankenhaus-einweisungen. Jedes Jahr müssen rund 465.000 Patienten im Krankenhaus behandelt werden.

- Fast 40.000 Menschen sterben jährlich an Herzschwäche.

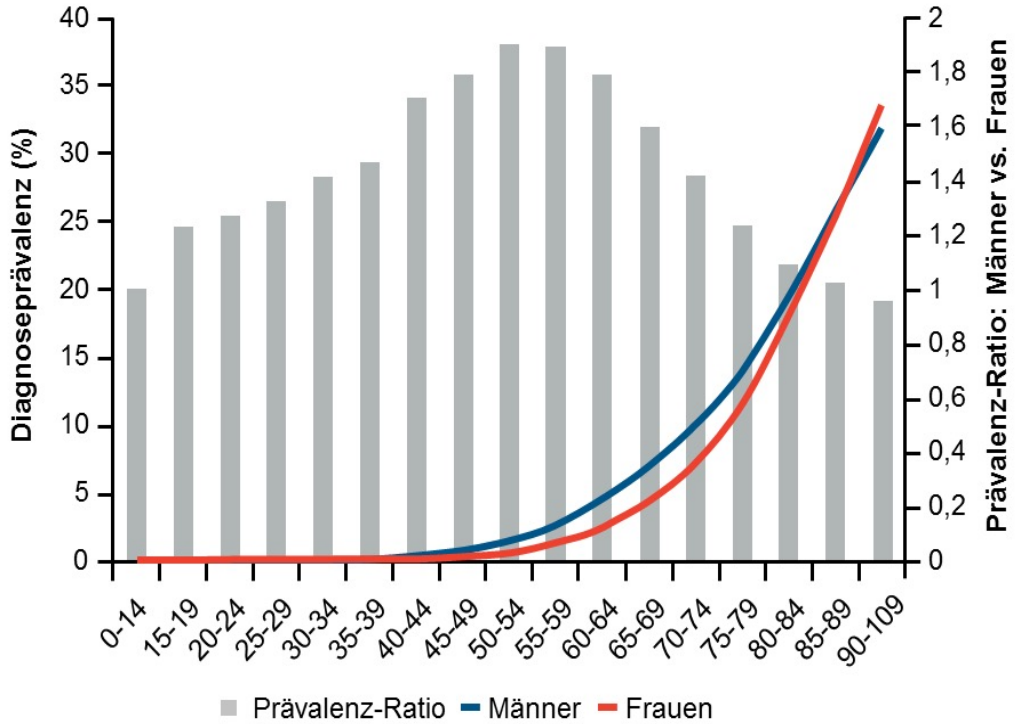


Herzinsuffizienz - Prävalenz

Deutschland (2017): 2,5 Millionen (3,4%)[1]



Prävalenz der Herzinsuffizienz nach Alter und Geschlecht in Deutschland2

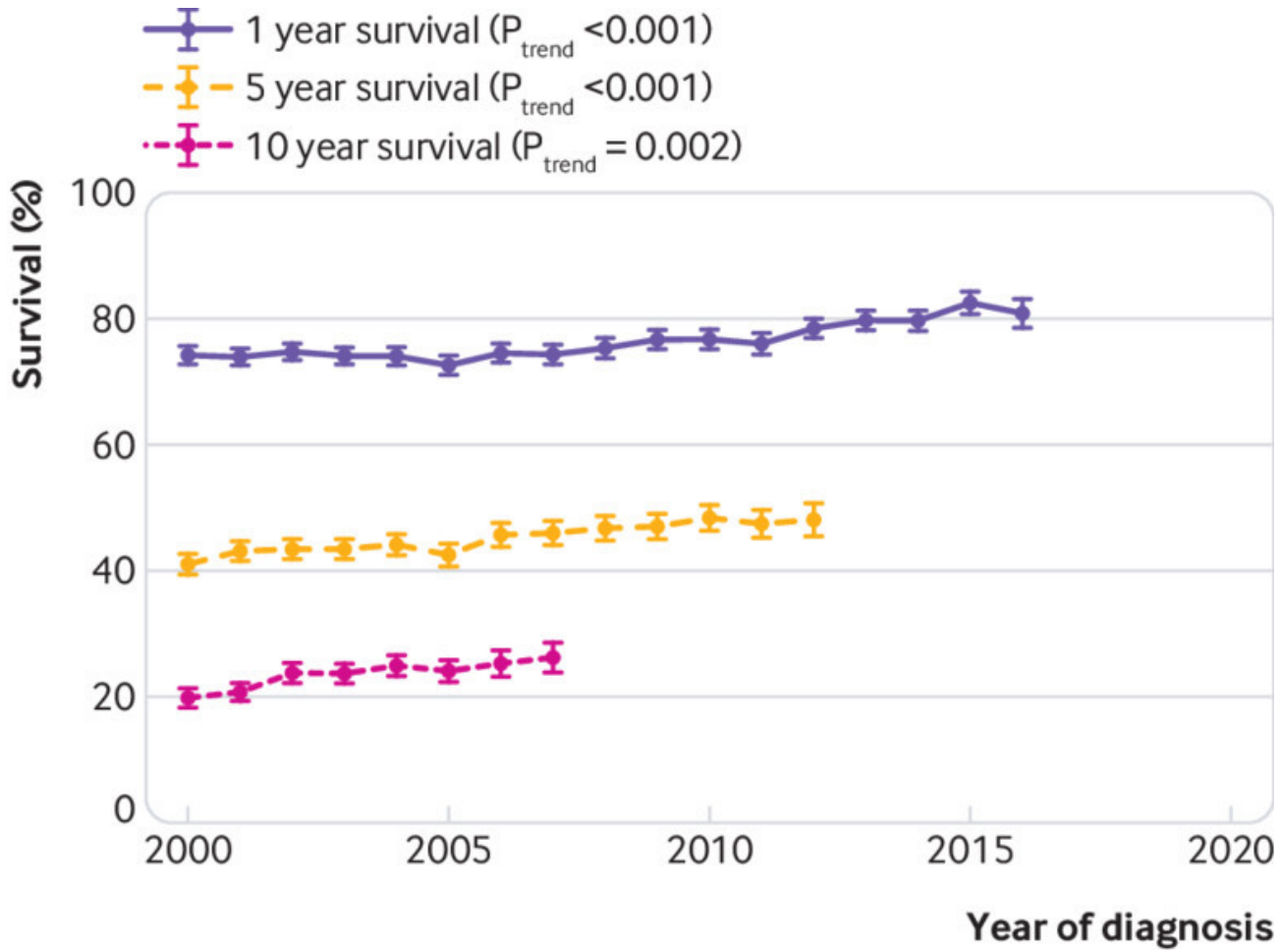


Todesursachen 2017:
1. Ischämische Herzkrankheit (22.3%)
2. Myokardinfarkt (13.5 %)
3. Herzinsuffizienz (11.1%)

Modifiziert nach: 1.Benjamin EJ, et al. Circulation 2017; 135:e146-e603; 2. Holstiege J, et al. Versorgungsatlas-Bericht Nr. 18/09 2018; doi 10.20364/VA-18.09

Mortalität mit der neuen Diagnose Herzinsuffizienz bis 2016 kaum verbessert

Kohortenstudie aus England



Taylor CJ et al. BMJ 2019; 364: 1223



Herzinsuffizienz – Mortalität nimmt ab

Alters- und geschlechtsstandardisierte Mortalitätsrate der Herzinsuffizienz seit 2011 nach Geschlecht

Jahr	Gestorbene absolut			Gestorbene je 100.000 Einwohner		
	gesamt	männlich	weiblich	gesamt	männlich	weiblich
2011	45.428	14.807	30.621	60,7	61,9	59,5
2012	46.410	15.560	30.850	59,5	61,0	57,9
2013	45.815	15.842	29.973	57,2	59,4	54,9
2014	44.551	16.038	28.513	54,1	57,1	51,1
2015	47.414	17.619	29.795	55,7	59,2	52,2
2016	40.334	15.016	25.318	46,2	49,0	43,4
2017	38.187	14.069	24.118	42,7	44,8	40,6
2018	37.709	13.974	23.735	41,2	42,7	39,6
2019	**35.297**	**13.442**	**21.855**	**37,6**	**39,5**	**35,7**

Berechnung auf Grundlage von Daten des Statistischen Bundesamtes

Tab. 5/1: Entwicklung der alters- und geschlechtsstandardisierten Mortalitätsrate der Herzinsuffizienz in Deutschland in den Jahren 2011 bis 2019

Mobidität der Herzinsuffizienz – Hospitalisierungen nehmen zu

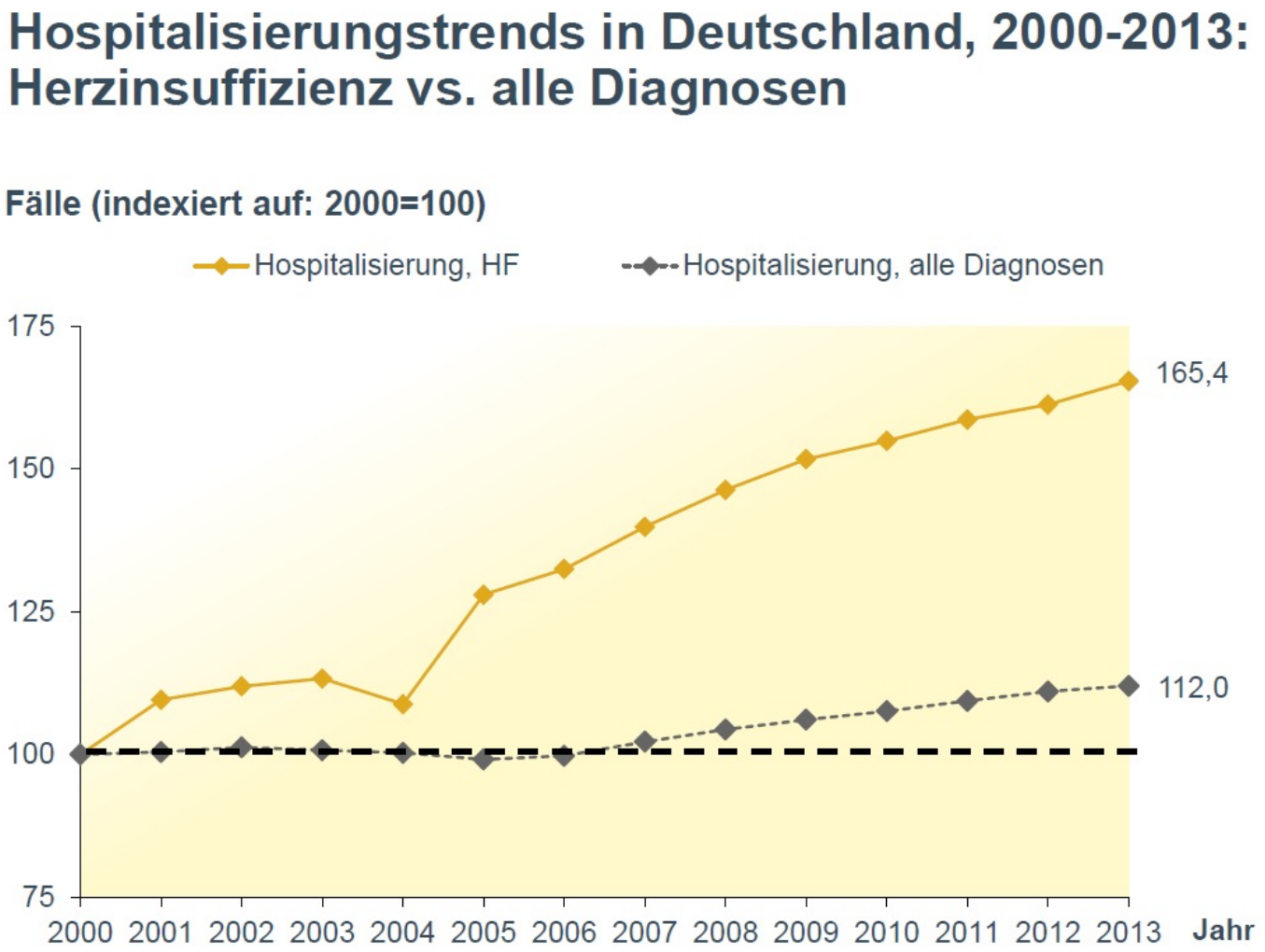
Stationäre Erkrankungshäufigkeit nach Geschlecht – 2019

ICD	Bezeichnung	Fälle			davon männlich			davon weiblich		
		absolut	auf 100.000 Einw.	auf 100.000 Einw. (standardisiert)	absolut	auf 100.000 Einw.	auf 100.000 Einw. (standardisiert)	absolut	auf 100.000 Einw.	auf 100.000 Einw. (standardisiert)
I20-I25	Ischämische Herzkrankheiten	639.230	768,6	699,2	437.108	1.065,1	1.011,1	202.122	479,8	387,3
I21	Akuter Myokardinfarkt	212.396	255,4	230,7	143.196	348,9	333,1	69.200	164,3	128,2
I05 - I09, I34 - I39	Herzklappen-krankheiten	103.506	124,5	108,5	57.212	139,4	134,7	46.294	109,9	82,3
I44 - I49	Herzrhythmus-störungen	493.332	593,2	531,4	264.697	645,0	621,2	228.632	542,7	441,6
I50	Herzinsuffizienz	487.247	585,9	510,2	242.106	590,0	603,8	245.140	581,9	416,6
Q20 - Q28	Angeborene Fehlbildungen	27.550	33,1	33,4	14.912	36,3	35,4	12.638	30,0	31,3
Summe	**Ausgewählte Diagnosen**	**1.750.865**	**2.105,2**	**1.882,7**	**1.016.035**	**2.475,9**	**2.406,2**	**734.826**	**1.744,2**	**1.359,1**

2018: 549,3
2014: 533,1

Deutscher Herzbericht 2020 - Deutsche Herzstiftung, 32.Ausgabe

Herzinsuffizienz – Hospitalisierungen nehmen zu



Christ M et al. Eur J Heart Fail 2016; 18: 1009-1018

Herzinsuffizienz

„Heart failure is common, costly, disabling, and deadly“

McMurray, 1998, Eur Heart J

Herzinsuffizienz: „..costly..“

Krankheitskosten der Herzinsuffizienz in Mio. Euro, Deutschland, 2006

	Gesamt	Männlich	Weiblich
Einrichtungen insgesamt	2 879	1 169	1 710
Gesundheitsschutz	3	1	2
Ambulante Einrichtungen	784	301	483
– Arztpraxen	162	65	97
– Praxen sonstiger medizinischer Berufe	29	9	20
– Apotheken	287	120	167
– Gesundheitshandwerk/-einzelhandel	59	25	34
– ambulante Pflege	239	79	160
– sonstige ambulante Einrichtungen	7	3	4
Stationäre/teilstationäre Einrichtungen	1 721	724	997
– Krankenhäuser	1 304	633	670
– Vorsorge-/Rehabilitationseinrichtungen	11	6	5
– stationäre/teilstationäre Pflege	407	84	323
Rettungsdienste	57	27	31
Verwaltung	147	59	88
Sonstige Einrichtungen und private Haushalte	164	57	108
Ausland	2	1	2

Im **Jahr 2006** entstanden dem deutschen Gesundheitswesen infolge der Diagnose Herzinsuffizienz Krankheitskosten in Höhe von **2,9 Milliarden Euro,** (davon 60% für stationäre und teilstationäre Behandlungen).

Neumann T et al, Dt. Ärzteblatt 2009; 106: 269-275

Krankheitskosten in Mio. € für Deutschland. Gliederungsmerkmale: Jahre, Alter, Geschlecht, ICD10

Diese Tabelle bezieht sich auf:
Alter: Alle Altersgruppen

ICD10	Jahr (absteigend), Geschlecht		
	2015		
	Alle Geschlechter	Männlich	Weiblich
I50 Herzinsuffizienz	5.277	2.365	2.911

Jahr 2015: 5,3 Milliarden Euro.

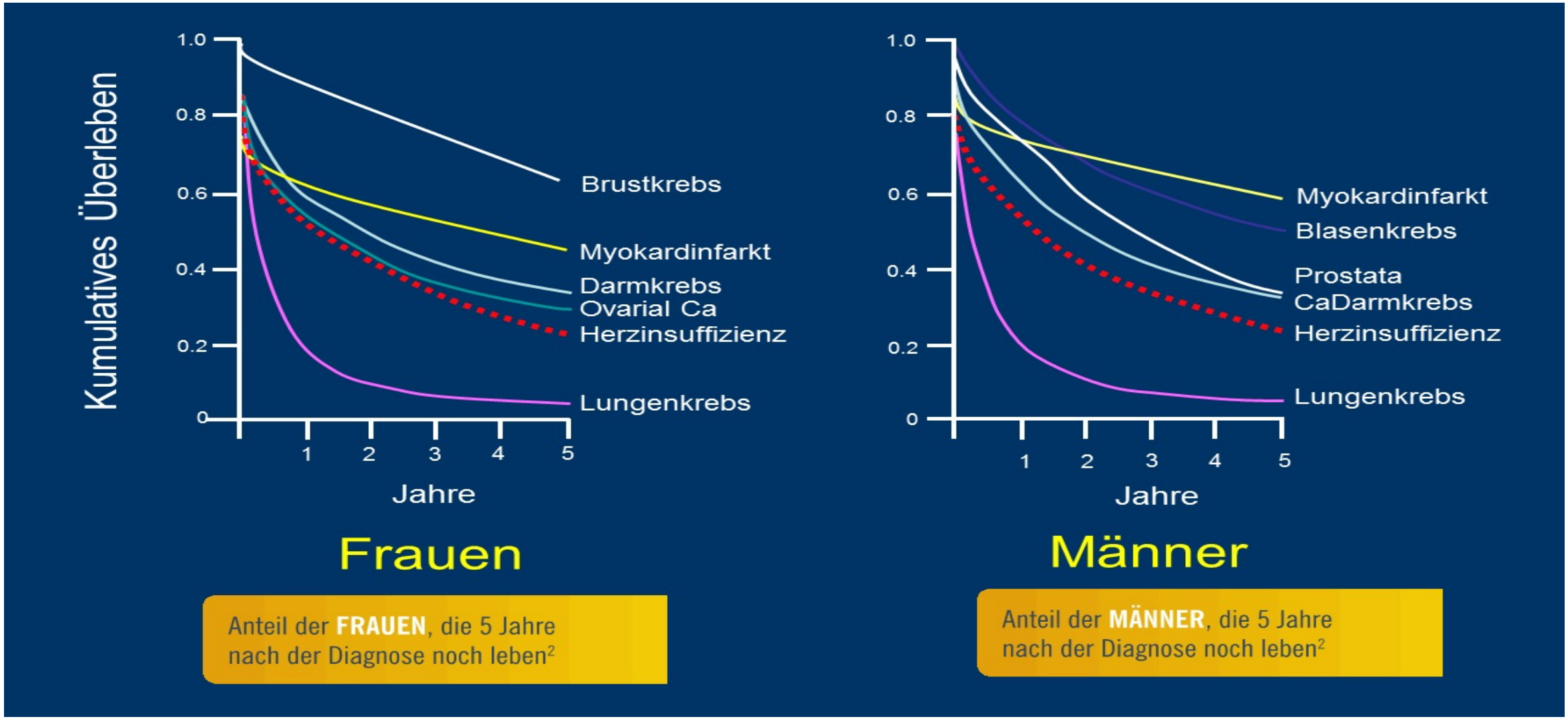
Quelle: Gesundheitsberichterstattung des Bundes (www.gbe-bund.de)

Herzinsuffizienz

„Heart failure is common, costly, disabling, and deadly“

McMurray, 1998, Eur Heart J

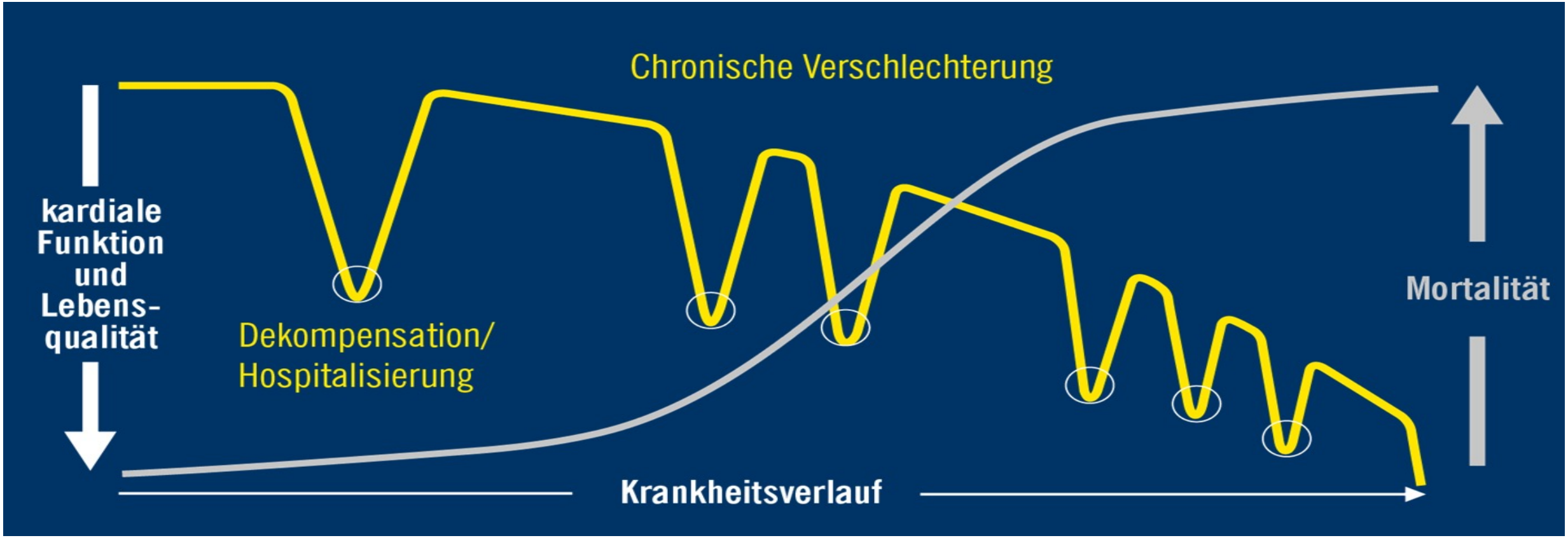
Herzinsuffizienz….“deadly“



1. Roger et al. JAMA 2004;292(3):344–350; 2. Stewart et al. Eur J Heart Fail 2001;3(3):315–322

Herzinsuffizienz….“disabling, deadly“

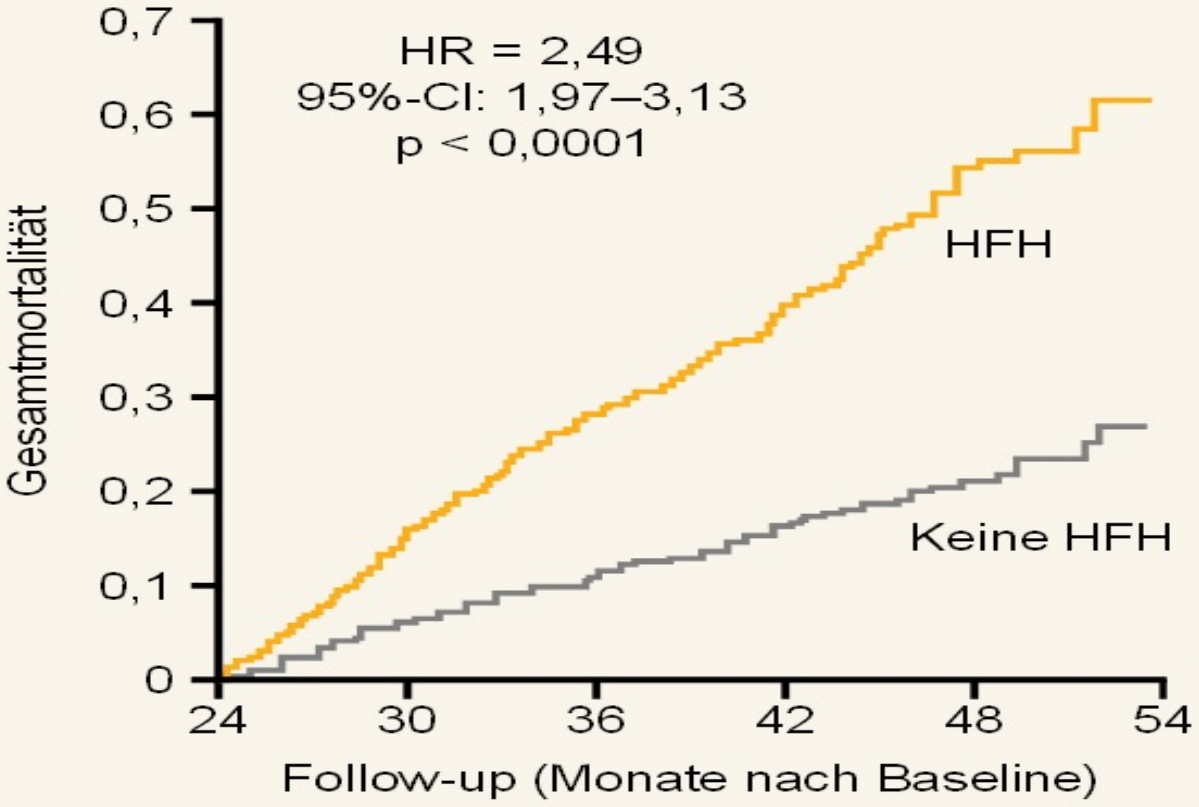
Herzinsuffizienz ist progredient – Hospitalisierungen verschlechtern den Verlauf und erhöhen die Mortalität

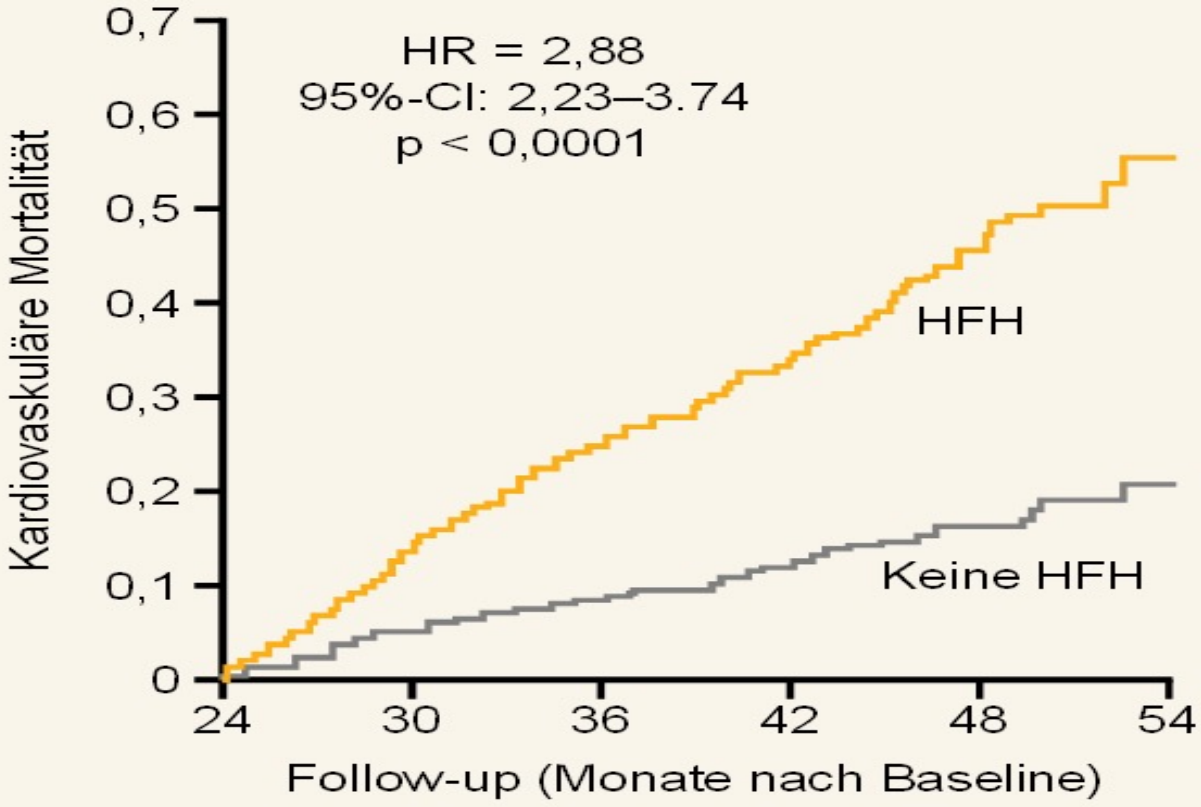


Gheorghiade et al. Am J Cardiol 2005;96(6A):11G–17

„Stabile“ Herzinsuffizienz ist ein Mythos

Herzinsuffizienz ist progredient – Hospitalisierungen verschlechtern den Verlauf und erhöhen die Mortalität



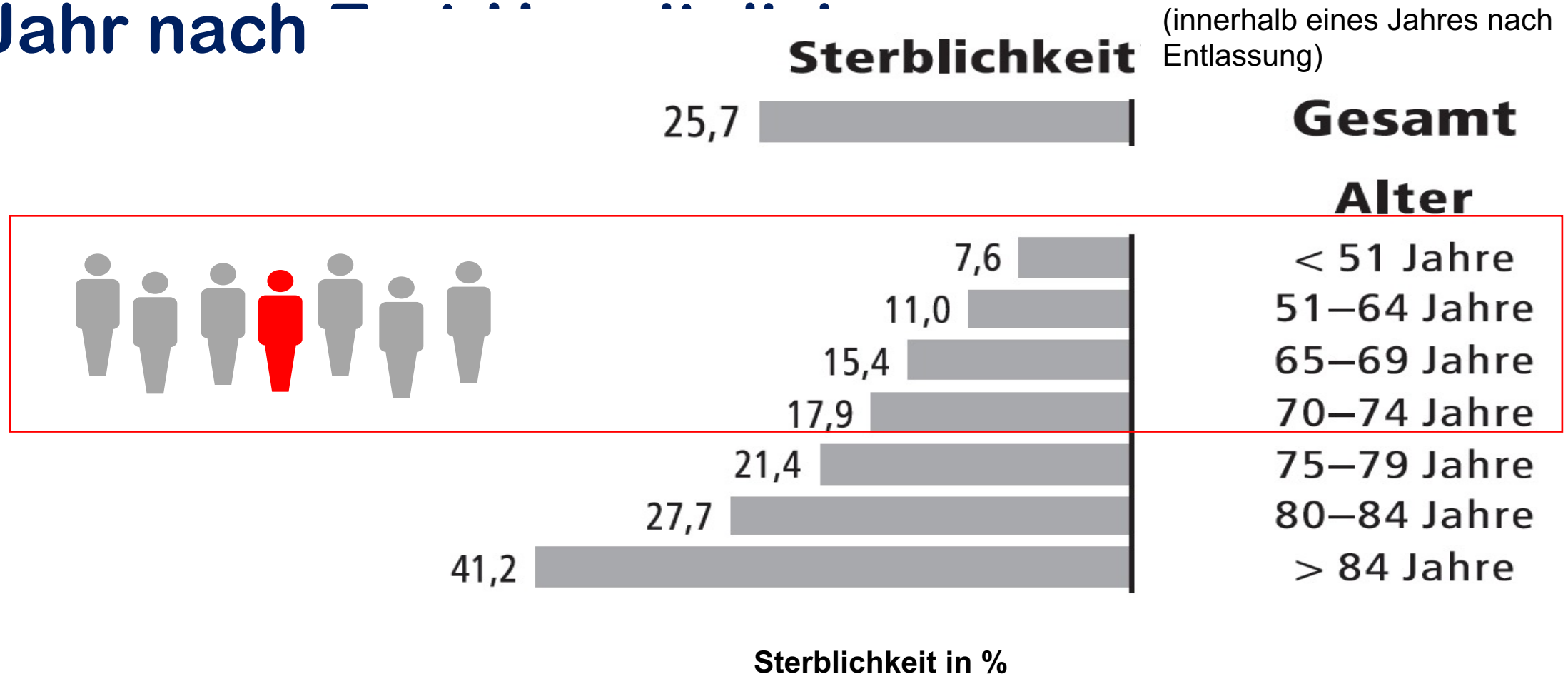


Vergleich von jeweils 1.057 Patienten mit chronischer HF mit oder ohne HF-bedingter Hospitalisierung in den ersten 2 Jahren der Nachbeobachtung (post-hoc Analyse aus der DIG Studie)

HFH = HF-bedingte Hospitalisierung; HR = Hazard Ratio; CI = Konfidenzintervall

Ahmed A et al. J Card Fail 2008; 14: 211-218

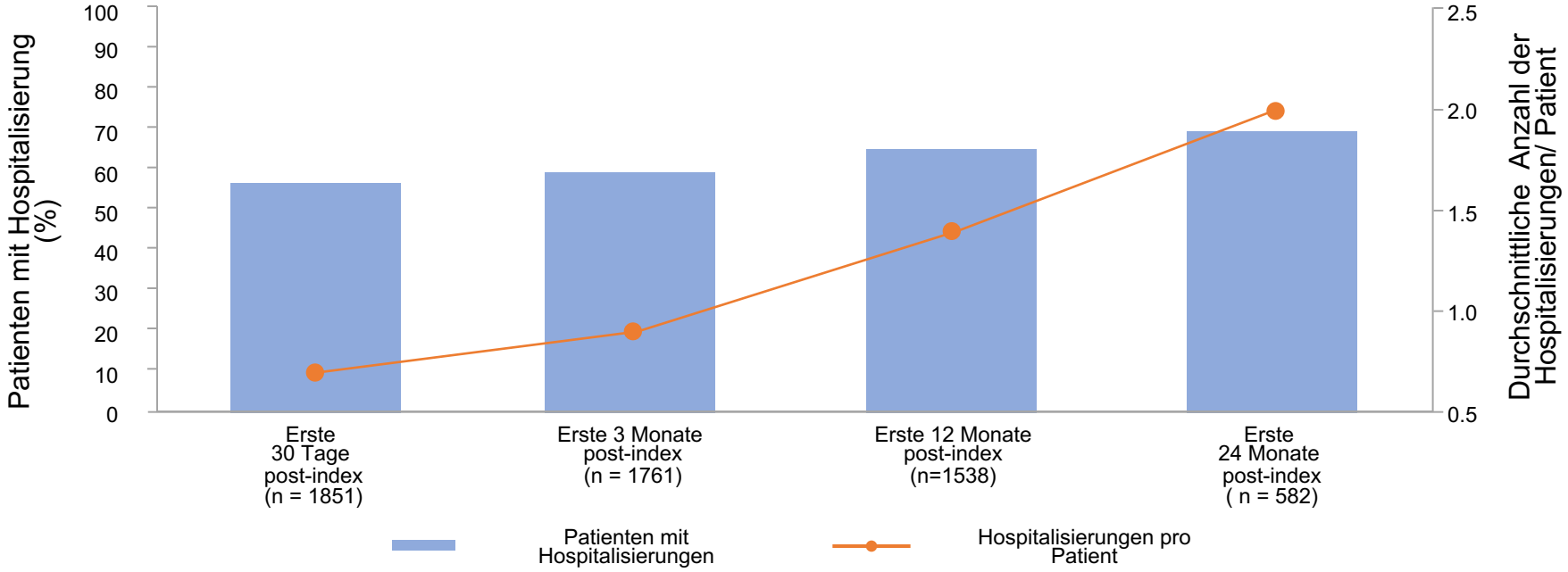
Jeder siebte Patient unter 75 Jahren verstirbt binnen
1 Jahr nach [illegible]



Modifiziert nach Freund T et al. Qualität der poststationären Arzneimittelversorgung von Patienten mit Herzinsuffizienz. In: Klauber J et al. (Hrsg.) Krankenhaus-Report 2016. Schattauer (Stuttgart) 2016. ISBN: 978-3-7945-3154-7

>50% der Patienten mit sich verschlechternder HI benötigen eine Rehospitalisierung < 1Monat

- Patienten mit Hospitalisierung & Anzahl der Hospitalisierungen pro Patient innerhalb von 2 Jahren nach Dekompensation*



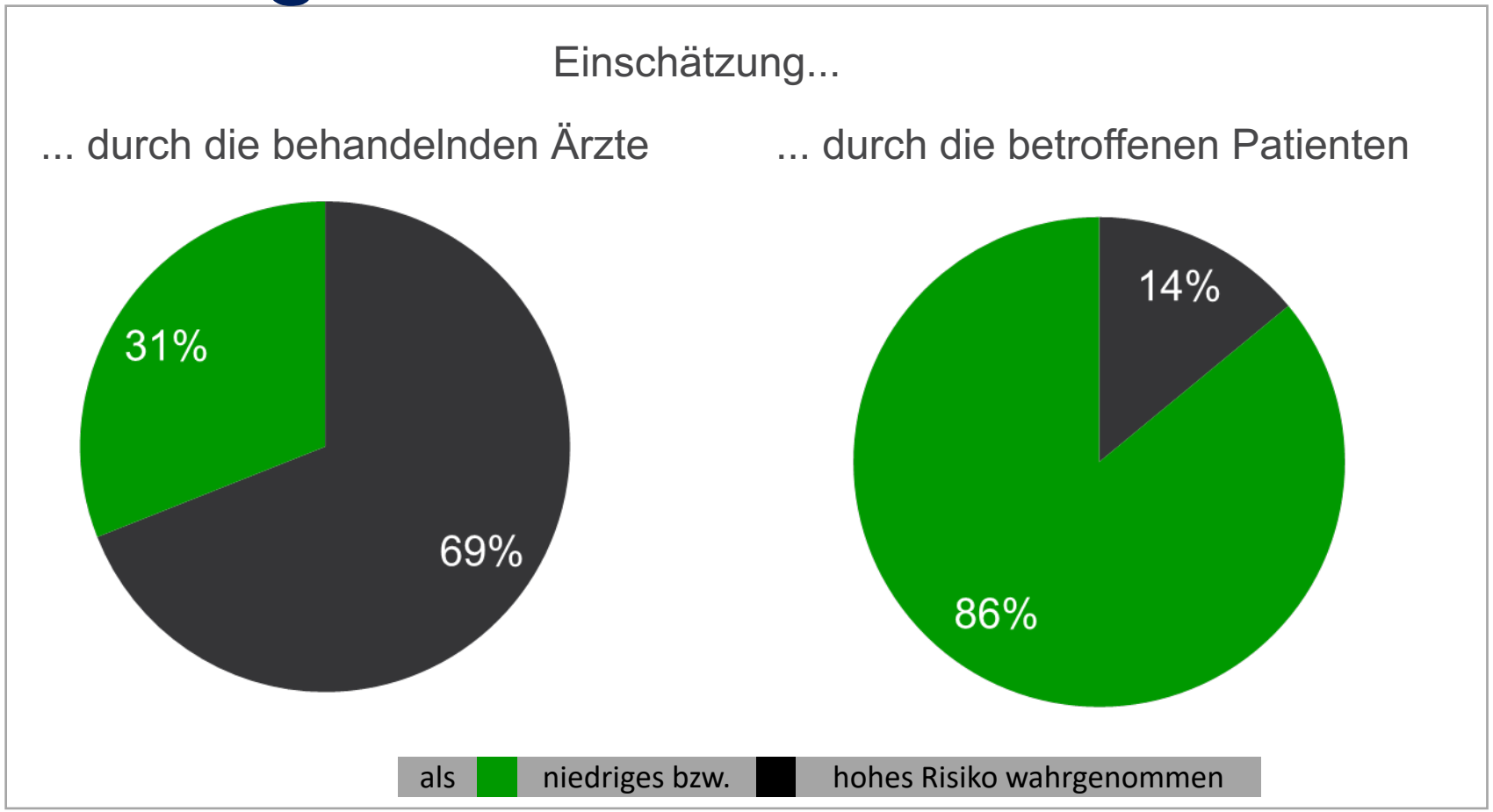
56 % der Patienten wurden innerhalb von 30 Tagen rehospitalisiert.[1]

* Hospitalisierung aufgrund von HF und/oder Gabe von intravenösen Diuretika; Die Verschlechterung der HF wurde in PINNACLE-HF definiert als Entwicklung progressive-eskalierender Symptome und Anzeichen der HF , die eine Gabe intravenöser Diuretika in der Ambulanz, Notfallambulanz oder in einer Klinik erforderten.

HF = Herzinsuffizienz.

Butler J et al. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:935-944.

Wie schätzen Betroffene und deren behandelnde Ärzte die Prognose von Patienten mit HF ein?



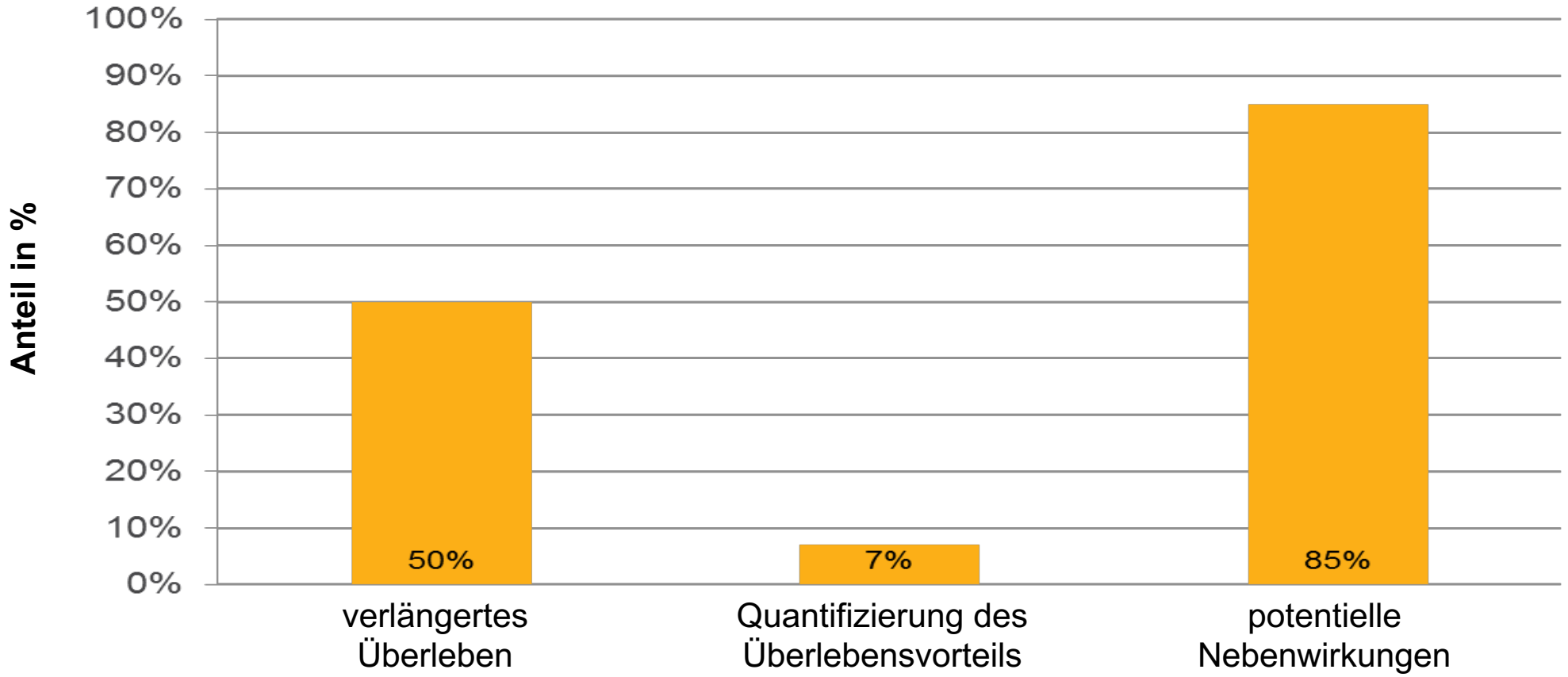
161 Patienten mit „advanced heart failure“

[NYHA III-IV, ≥ 1 Hospitalisierung wg. HF im Vorjahr (28% mit 2, 33% mit ≥ 3), EF~ 21%]

Ambardekar AV et al. JACC Heart Fail 2017; 5: 663-671

Über was wird mit den Patienten geredet?

- **<u>Gegenstand der Kommunikation Arzt → HFrEF-Patient</u>** (bei der Initiierung lebensrettender Medikamente)



Cole GD et al. JACC Heart Fail 2014; 2: 545-548

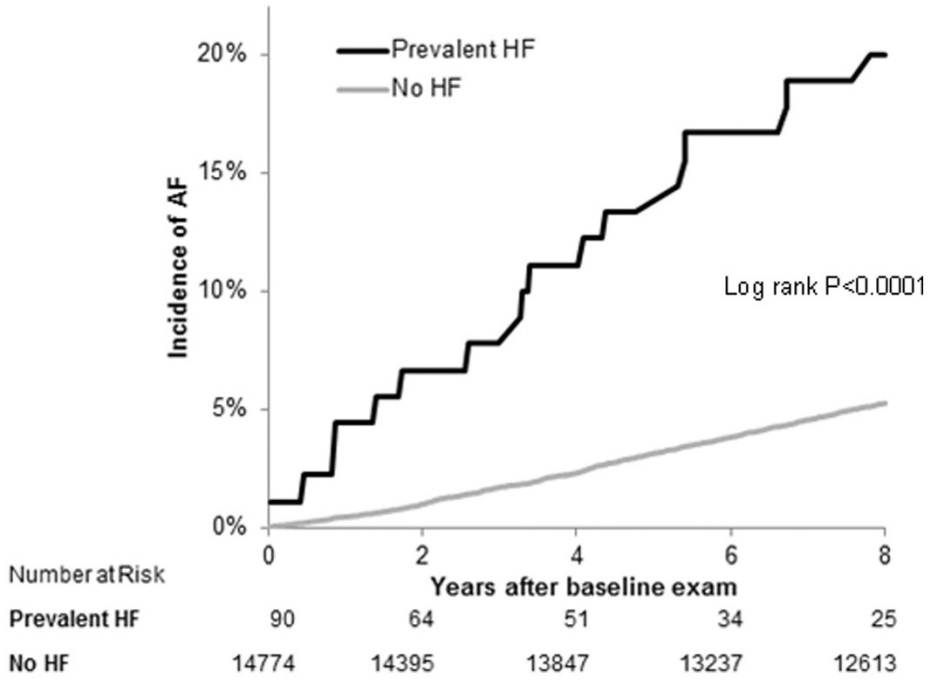
Herzinsuffizienz und die anderen „epidemischen Volkskrankheiten“…

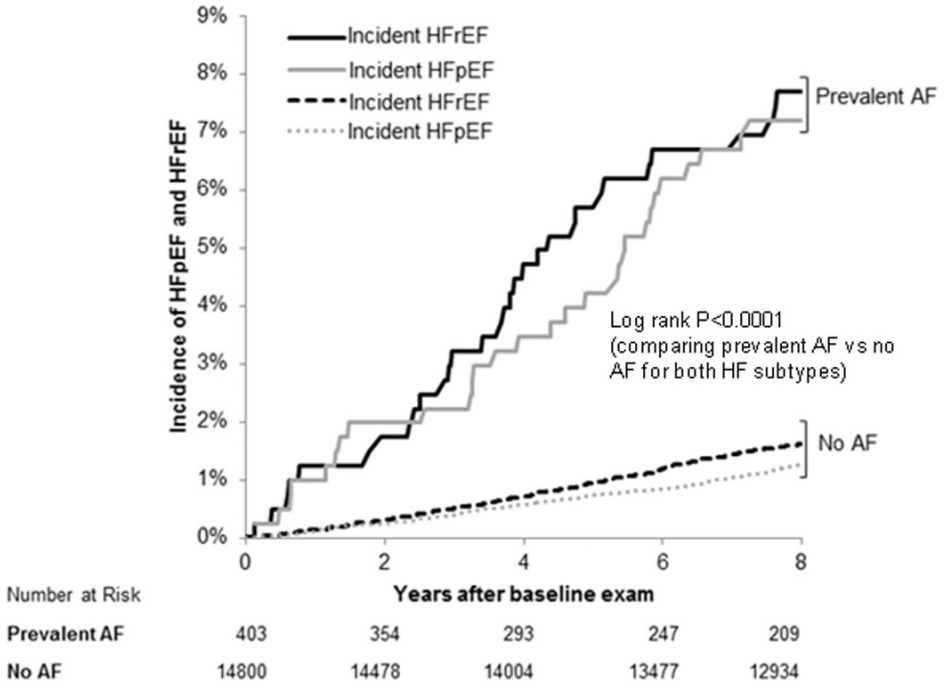
Vorhofflimmern

Diabetes mellitus

Herzinsuffizienz und Vorhofflimmern

VHF verursacht Herzinsuffizienz und vice versa





In Kombination auftretend: die Prognose ist schlechter als bei isoliertem Auftreten

Santhanakrishnan R, et al. Circulation 2016; 133:484-492. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018614.).

Herzinsuffizienz und Vorhofflimmern

Table 2. Incidence Rates for Incident Disease and Mortality With and Without AF and HF

Outcome	Group	Incidence Rate (per 1000 patient-y)*	95% CI†
Incident AF (n=795)	Prevalent HF	47.8	24.1–71.6
	No HF	7.9	7.3–8.4
Incident HF (n=549)	Prevalent AF	31.4	24.0–38.8
	No AF	4.8	4.4–5.3
Incident HFpEF (n=215)	Prevalent AF	12.9	8.2–17.6
	No AF	1.9	1.6–2.1
Incident HFrEF (n=272)	Prevalent AF	13.2	8.5–18.0
	No AF	2.4	2.1–2.7
Mortality after new HF (n=598)	Prevalent AF	290	251–329
	No AF	244	218–270
Mortality after new HFpEF (n=221)	Prevalent AF	259	203–315
	No AF	188	154–222
Mortality after new HFrEF (n=289)	Prevalent AF	249	201–297
	No AF	262	221–304
Mortality after new AF (n=683)	Prevalent HFpEF	257	192–323
	Prevalent HFrEF	302	231–373
	No HF	120	109–131

AF indicates atrial fibrillation; CI, confidence interval; HF, heart failure; HFpEF, heart failure with preserved ejection fraction; HFrEF, heart failure with reduced ejection fraction; and HR, hazard ratio.

*Age (10-year interval) and sex standardized.

†The 95% CI estimates assume a constant incidence rate over time.

Santhanakrishnan R, et al. Circulation 2016; 133:484-492. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018614.).

Herzinsuffizienz und Diabetes

Herzinsuffizienz: Heimlicher Killer bei Diabetes

Sorgfältig abklären und konsequent behandeln!

BERLIN. Diabetes ist ein Risikofaktor für eine chronische Herzinsuffizienz (HI), eine chronische HI ist Treiber der Insulinresistenz. Eine unheilvolle Allianz: Wird bei Patienten mit Diabetes eine HI festgestellt, ist die Prognose schlecht. Was bedeutet das für die Versorgung in der Praxis?

Die durchschnittliche Lebensdauer nach Diagnosestellung einer HI bei vorbestehendem Diabetes mellitus beträgt nur 3,5 Jahre, erklärte Professor Dr. Stephan Jacob, Endokrinologe und Diabetologe aus Villingen-Schwenningen. Schon seit der Framingham-Studie ist bekannt, dass ein Diabetes ein eigenständiger Risikofaktor für eine HI und ein Prädiktor für eine schlechte klinische Prognose ist. Dabei macht es laut Prof. Jacob keinen Unterschied, ob der HI eine koronare Herzerkrankung vorausging oder nicht. Immer sind die kardiovaskuläre Mortalität und die Notwendigkeit der stationären Behandlung wegen HI bei Patienten mit Diabetes häufiger als ohne.

Es gibt jedoch durchaus eine Dunkelziffer. So wiesen in der PARADIGM-HF-Studie 48 % der Patienten mit HI bei Studieneinschluss einen Diabetes auf, der aber bei 13 % zuvor gar nicht bekannt war. Ein weiteres Viertel der Patienten mit HI hatte einen Prädiabetes – ebenfalls bei HI mit einer verschlechterten Prognose assoziiert.

Auf der anderen Seite ist es aber auch wichtig, eine HI bei Patienten mit Diabetes wahrzunehmen. Prof. Jacob empfahl, bei Erstdiagnose eines Diabetes mellitus immer eine Echokardiographie durchzuführen, insbesondere wenn, wie häufig, bereits eine Hypertonie besteht. Und wenn Patienten Luftnot schildern, sollte dies nicht auf die Adipositas oder zu wenig Bewegung geschoben, sondern abgeklärt werden, forderte er.

Dos und Don'ts der Herzinsuffizienz-Therapie

Zur Therapie der Herzinsuffizienz bei Diabetes gibt es keine eigenen Studien, nur Subgruppenanalysen, berichtete Professor Dr. Nikolaus Marx, Kardiologe an der Uniklinik RWTH Aachen. Die Therapieempfehlungen entsprechen denen bei HI. Basis ist Diuretika bei Wasserretention, in der weiteren Eskalation Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitoren (ARNI), Ivabradin oder Digoxin zum Einsatz – in allen Fällen gibt es keine spezifischen Empfehlungen für Patienten mit Diabetes.



Fotos: iStock/Plsman, iStock/satamedia

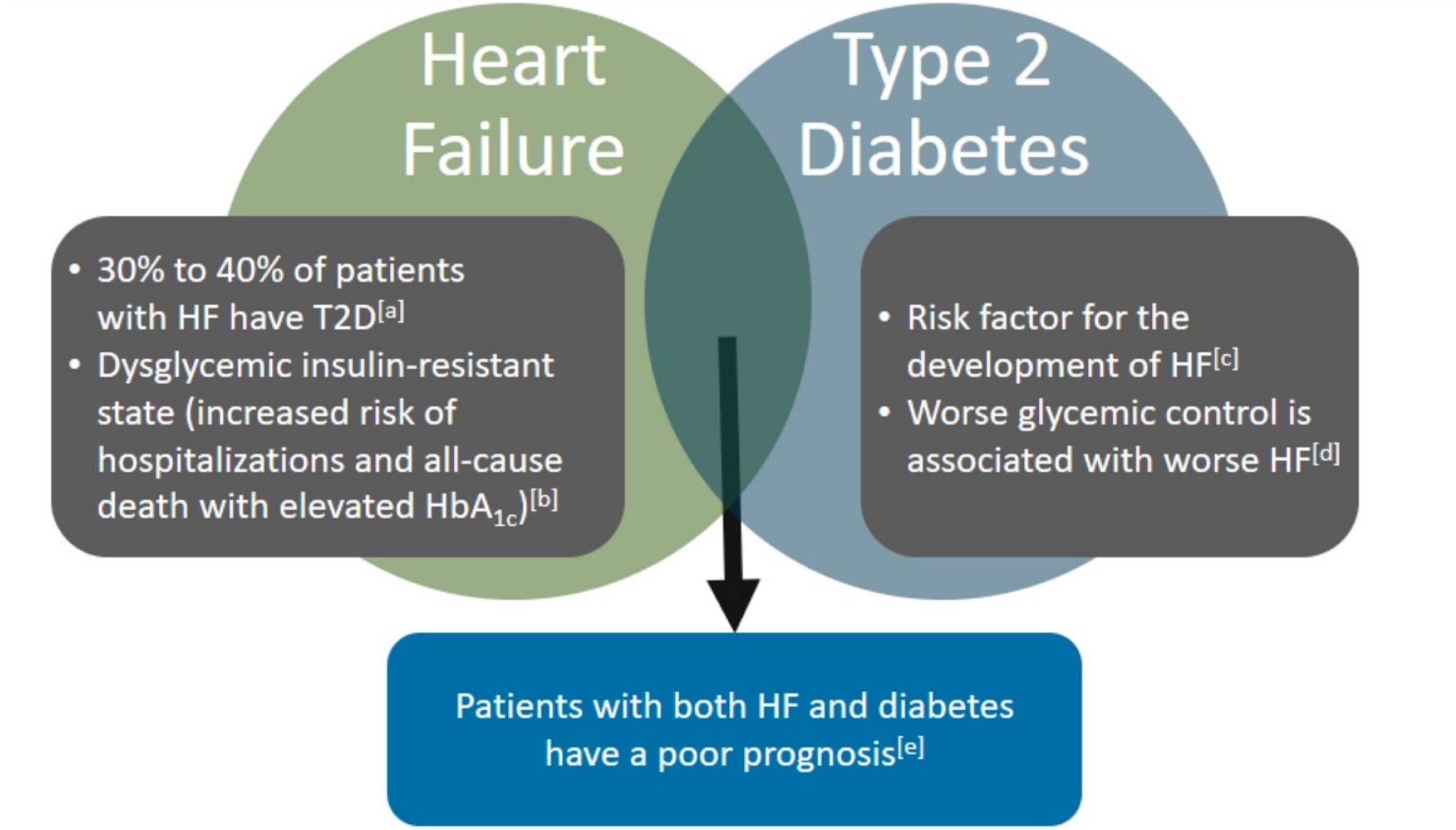
Die Wahl der richtigen Antidiabetika bei HI

Nicht alle Antidiabetika sind ähnlich gut geeignet zur Behandlung von Patienten mit Diabetes und HI. Glitazone und Saxagliptin gingen in Studien mit einer erhöhten Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz einher und sollten deshalb zur Behandlung von Patienten mit Diabetes bei Herzinsuffizienz vermieden werden, empfahl Prof. Marx. Für Sitagliptin gibt es keine Hinweise auf häufigere Krankenhauseinweisungen wegen HI. „Das ist kein Klasseneffekt der DPP4-Hemmer", betonte Prof. Marx. Vorsicht ist bei Sulfonylharnstoffen geboten: Sie scheinen im Vergleich zu Metformin mit einem erhöhten HI-Risiko einherzugehen. Ob eine Insulintherapie das Risiko für die Entwicklung einer HI erhöht, ist noch unklar. Daten aus Registern und Studien sind widersprüchlich. Eindeutig positive Daten zur Diabetestherapie bei HI gibt es nur für Empagliflozin und Canagliflozin:

sind. In beiden Fällen sollte mit ei- sind AT_1-Rezeptorenblocker indi-

DiabetesZeitung 2018; 6: S. 12.

Herzinsuffizienz und Diabetes

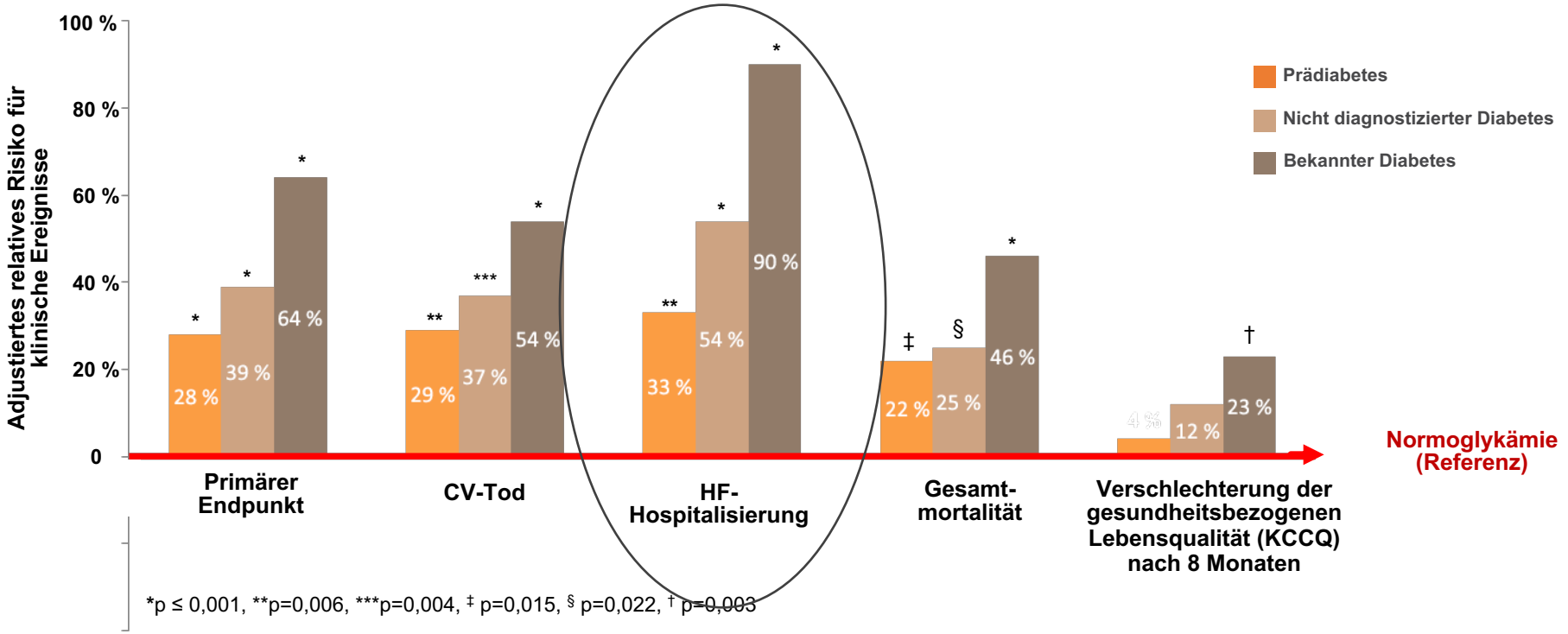


a. Seferović PM, et al. *Eur J Heart Fail*. 2018;20:853-872; b. GISSI-HF Investigators, Dauriz M, et al. *J Am Heart Assoc*. 2017;6:e005156; c. Iribarren C, et al. *Circulation*. 2001;103:2668-2673; d. McMurray JJ, et al. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2:843-851; e. Bertoni AG, et al. *Diabetes Care*. 2004;27:699-703.

Herzinsuffizienz und Diabetes

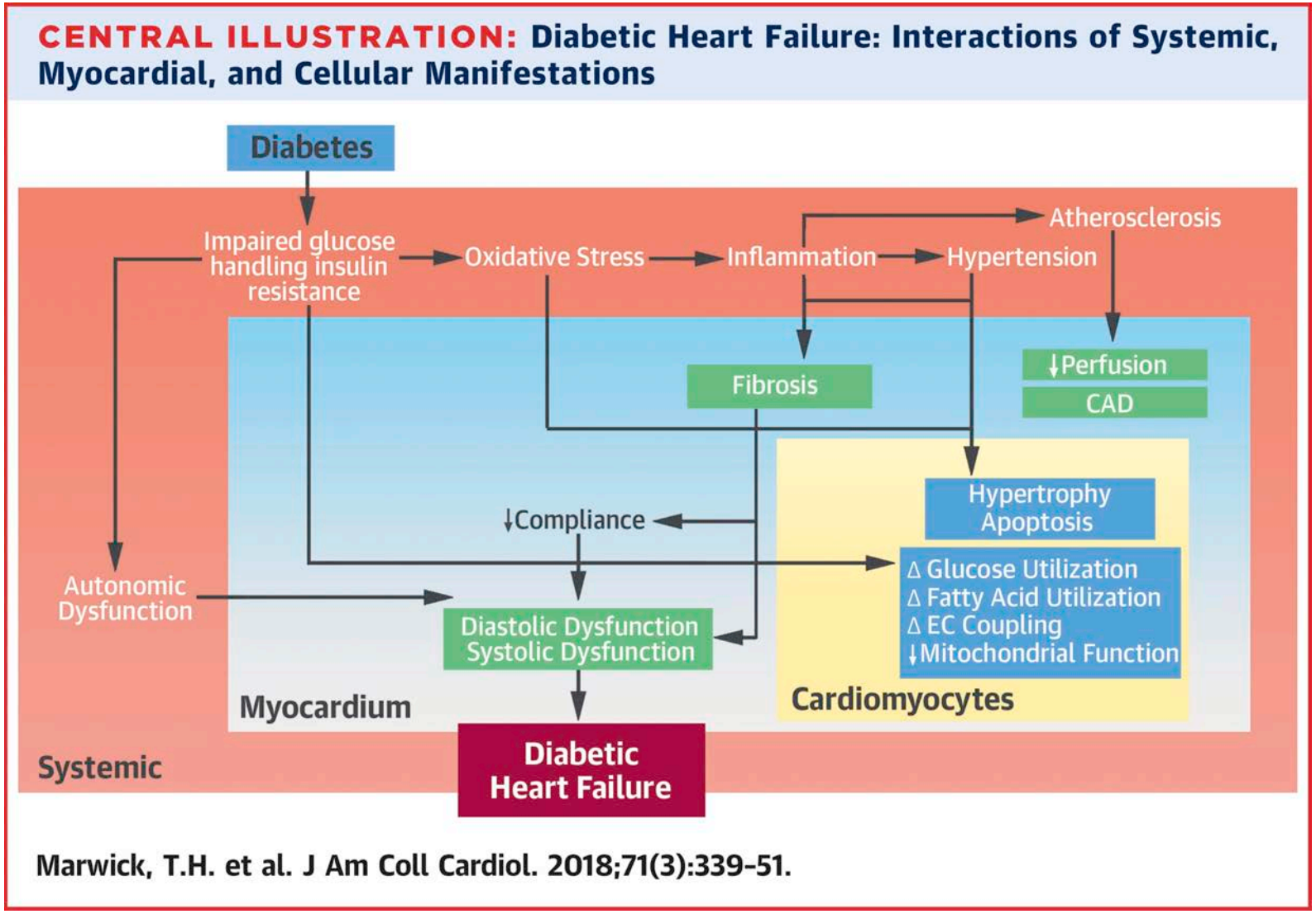
↑ Risiko von klinischen Ereignissen bei Patienten mit Dysglykämie vs. denen mit Normoglykämie

- Verglichen mit der Normoglykämiegruppe hatten alle dysglykämischen Gruppen ein sign. höheres Risiko für den primären Endpunkt, CV-Tod, HF-Hospitalisierung und Gesamtmortalität
- Patienten mit bekanntem Diabetes zeigten sign. häufiger eine klinisch relevante Verschlechterung des KCCQ



Kristensen SL et al. Circ Heart Fail 2016 Jan;9(1). pii: e002560. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002560

Diabetische Kardiomyopathie?



Marwick TH et al, JACC 2018; 71: 339-51

Gesundheitspolitische Aktivitäten zum Thema Herzinsuffizienz

- Schulung von HF-Ärzten und HF-Nurses

- Zusatzqualifikation Herzinsuffizienz

- Einrichtung von DGK-zertifizierten Herzinsuffizienz-Zentren mit HFU-Schwerpunktpraxen, HFU-Schwerpunktkliniken und überregionalen HFU-Zentren

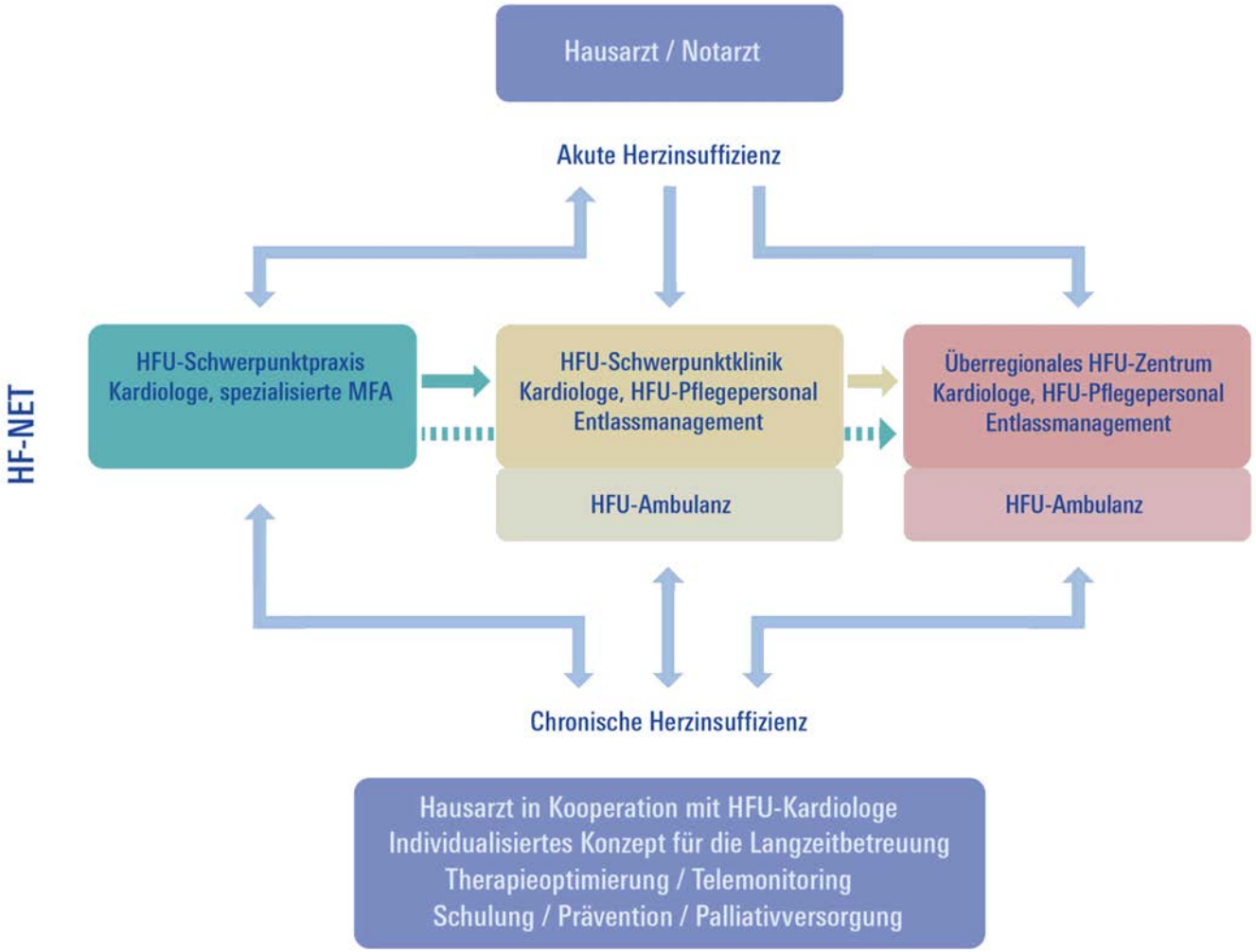
- DMP Herzinsuffizienz geplant (GBA-Beschluss April 2018)
  Start 2021?

- Telemedizin (GBA-Beschluss Dezember 2020)

Herzinsuffizienz-Netzwerk (HF-NET)
Herzinsuffizienz-Einheiten (HFU)

- Optimierung der Behandlung – spezialfachärztliche Versorgung in Ergänzung zur Versorgung durch den Hausarzt





Ein neues DMP für den Hausarzt?

Neues Disease-Management-Programm für Hausärzte

DMP „Chronische Herzinsuffizienz" – Ziele und Limitationen

Mit Wirkung zum 23. August 2018 hat das Bundesministerium für Gesundheit den Beschluss des G-BA zur Einführung des neuen DMP Herzinsuffizienz bekanntgegeben [1]. Im Folgenden werden die wichtigsten Therapieziele sowie Qualitätsindikatoren und Limitationen dieses demnächst von den KVen regional umzusetzenden DMP vorgestellt.

Die aktuellen Angaben des statistischen Bundesamtes zeigen, dass im Jahre 2017 die Herzinsuffizienz in Deutschland als Todesursache mit 11,1% hinter der chronischen ischämischen Herzkrankheit (22,3%) und dem akuten Myokardinfarkt (13,5%) an 3. Stelle steht. An Herzinsuffizienz sind 2017 in Deutschland wesentlich mehr Frauen (24.100) als Männer (14.100) gestorben [2].

Unterschiede zwischen DMP und Leitlinien

Disease-Management-Programme (DMP) sind laut §137f des Sozialgesetzbuchs V als „strukturierte Behandlungsprogramme bei chronischen Krankheiten" vom Gesetzgeber geschaffen worden, um den „Behandlungsablauf und die Qualität der medizinischen Versorgung chronisch Kranker zu verbessern". Dasselbe Ziel haben aber auch die von medizinischen Fachgesellschaften erstellten Leitlinien [3]. Während das Befolgen von Leitlinien freiwillig geschieht, ist die Teilnahme an einem DMP sowohl für die Ärzteschaft als auch für die Patienten rechtlich bindend, sobald sie sich freiwillig entschlossen haben, daran teilzunehmen (weitere Unterschiede s. **Tab. 1**).



Eindrückbares Unterschenkelödem bei manifester Herzinsuffizienz.

Ein Modul „Herzinsuffizienz" im DMP KHK gab es schon länger

Mit Wirkung vom 19. Juni 2008 wurde das Zusatzmodul (!) „chronische Herzinsuffizienz" für das DMP koronare Herzkrankheit (KHK) vom G-BA beschlossen. Es galt ausschließlich für diejenigen Formen der Herzinsuffizienz (HF), die auf dem Boden einer KHK entstanden. Alle anderen Ursachen einer HF (z. B. dilatative Kardiomyopathie oder Herzklappenfehler etc.) wurden in diesem Modul nicht berücksichtigt.

Nachdem eine Überarbeitung des Moduls Herzinsuffizienz des DMP KHK anstand, beantragte der damalige Präsident der Deutschen Gesellschaft für

FAZIT FÜR DIE PRAXIS

1. Die Schaffung eines eigenständigen DMP für Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz (HF) war längst überfällig. Die Initiative ging von kardiologischer Seite aus.
2. Das DMP Herzinsuffizienz löst das frühere Modul Herzinsuffizienz ab, das ausschließlich die KHK als Ursache der HF berücksichtigte.
3. Zu begrüßen sind v. a. die neuen Qualitätsindikatoren zur Kontrolle der komplexen medikamentösen Stufentherapie (**Tab. 2**).
4. Zu kritisieren bleibt die organisatorische Grundstruktur, wonach kardiologische Facharztpraxen nur in Ausnahmefällen die Koordination übernehmen dürfen.
5. Nun ist es Aufgabe der regionalen Kassenärztlichen Vereinigungen, die kardiologischen Facharztpraxen sinnvoll in das Gesamtkonzept dieses wichtigen DMP zu integrieren.

IQWiG empfiehlt Überarbeitung des DMP Herzinsuffizienz

Presseagentur Gesundheit (pag) | Gesundheitspolitik | 28.07.2021

Köln (pag) – Das Disease-Management-Programm (DMP) Chronische Herzinsuffizienz entspricht nicht mehr den geltenden Leitlinien. Große Teile müssten deswegen überarbeitet werden, teilt das mit der Prüfung beauftragte Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) in seinem Vorbericht mit.

Silber S., MMW Fortschritte der Medizin 2019 . 16 / 161

Telemedizin / Telemonitoring

- Telemedizin kann helfen, Warnsignale frühzeitig zu erkennen. Sie hat dann einen Mehrwert, wenn der Datenübermittlung eine ärztliche Handlung/Intervention folgt.

- Die Datenübertragung erfolgt entweder aktiv durch den Patienten oder automatisch.



Telemedizin bei Herzinsuffizienz



Lancet. 2018 Sep 22;392(10152):1047-1057. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31880-4. Epub 2018 Aug 25.

Efficacy of telemedical interventional management in patients with heart failure (TIM-HF2): a randomised, controlled, parallel-group, unmasked trial.

Koehler F[1], Koehler K[2], Deckwart O[2], Prescher S[2], Wegscheider K[3], Kirwan BA[4], Winkler S[5], Vettorazzi E[3], Bruch L[5], Oeff M[6], Zugck C[7], Doerr G[8], Naegele H[9], Störk S[10], Butter C[11], Sechtem U[12], Angermann C[10], Gola G[13], Prondzinsky R[14], Edelmann F[15], Spethmann S[16], Schellong SM[17], Schulze PC[18], Bauersachs J[19], Wellge B[2], Schoebel C[20], Tajsic M[20], Dreger H[20], Anker SD[21], Stangl K[22].

Author information

Abstract

BACKGROUND: Remote patient management in patients with heart failure might help to detect early signs and symptoms of cardiac decompensation, thus enabling a prompt initiation of the appropriate treatment and care before a full manifestation of a heart failure decompensation. We aimed to investigate the efficacy of our remote patient management intervention on mortality and morbidity in a well defined heart failure population.

METHODS: The Telemedical Interventional Management in Heart Failure II (TIM-HF2) trial was a prospective, randomised, controlled, parallel-group, unmasked (with randomisation concealment), multicentre trial with pragmatic elements introduced for data collection. The trial was done in Germany, and patients were recruited from hospitals and cardiology practices. Eligible patients had heart failure, were in New York Heart Association class II or III, had been admitted to hospital for heart failure within 12 months before randomisation, and had a left ventricular ejection fraction (LVEF) of 45% or lower (or if higher than 45%, oral diuretics were being prescribed). Patients with major depression were excluded. Patients were randomly assigned (1:1) using a secure web-based system to either remote patient management plus usual care or to usual care only and were followed up for a maximum of 393 days. The primary outcome was percentage of days lost due to unplanned cardiovascular hospital admissions or all-cause death, analysed in the full analysis set. Key secondary outcomes were all-cause and cardiovascular mortality. This study is registered with ClinicalTrials.gov, number NCT01878630, and has now been completed.

FINDINGS: Between Aug 13, 2013, and May 12, 2017, 1571 patients were randomly assigned to remote patient management (n=796) or usual care (n=775). Of these 1571 patients, 765 in the remote patient management group and 773 in the usual care group started their assigned care, and were included in the full analysis set. The percentage of days lost due to unplanned cardiovascular hospital admissions and all-cause death was 4·88% (95% CI 4·55-5·23) in the remote patient management group and 6·64% (6·19-7·13) in the usual care group (ratio 0·80, 95% CI 0·65-1·00; p=0·0460). Patients assigned to remote patient management lost a mean of 17·8 days (95% CI 16·6-19·1) per year compared with 24·2 days (22·6-26·0) per year for patients assigned to usual care. The all-cause death rate was 7·86 (95% CI 6·14-10·10) per 100 person-years of follow-up in the remote patient management group compared with 11·34 (9·21-13·95) per 100 person-years of follow-up in the usual care group (hazard ratio [HR] 0·70, 95% CI 0·50-0·96; p=0·0280). Cardiovascular mortality was not significantly different between the two groups (HR 0·671, 95% CI 0·45-1·01; p=0·0560).

INTERPRETATION: The TIM-HF2 trial suggests that a structured remote patient management intervention, when used in a well defined heart failure population, could reduce the percentage of days lost due to unplanned cardiovascular hospital admissions and all-cause mortality.

FUNDING: German Federal Ministry of Education and Research.

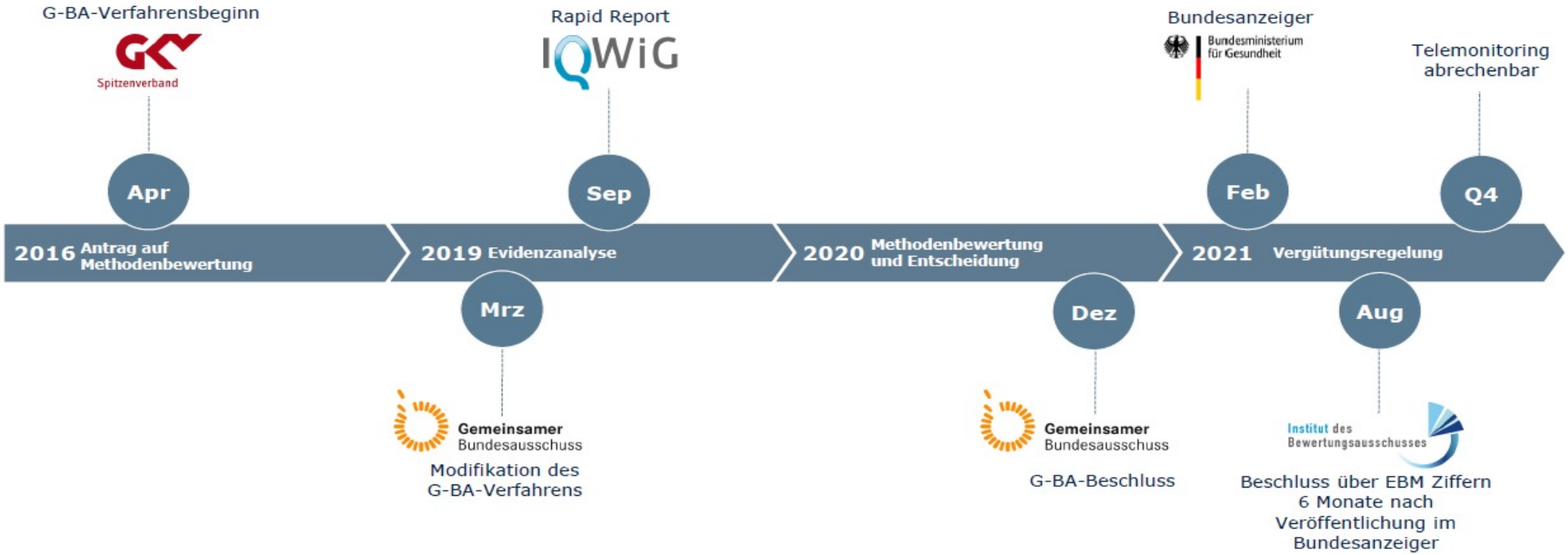
tägl. Übermittlung von:
Gewicht
Blutdruck
Frequenz
Rhythmus
Periph. O2-Sättigung
Selbsteinschätzung

signif. weniger:
ungeplante KH-Tage

Gesundheitspolitische Aktivitäten zum Thema Herzinsuffizienz - Telemedizin

G-BA-Beschluss: Zeitplan

Nach Beschluss der EBM Ziffern wird die Abrechenbarkeit von Telemonitoring in Q4 / 2021 erwartet



Festlegung EBM-Abrechnungsziffer durch Bewertungsausschuss steht noch aus

Therapie der systolische Herzinsuffizienz (HFrEF)

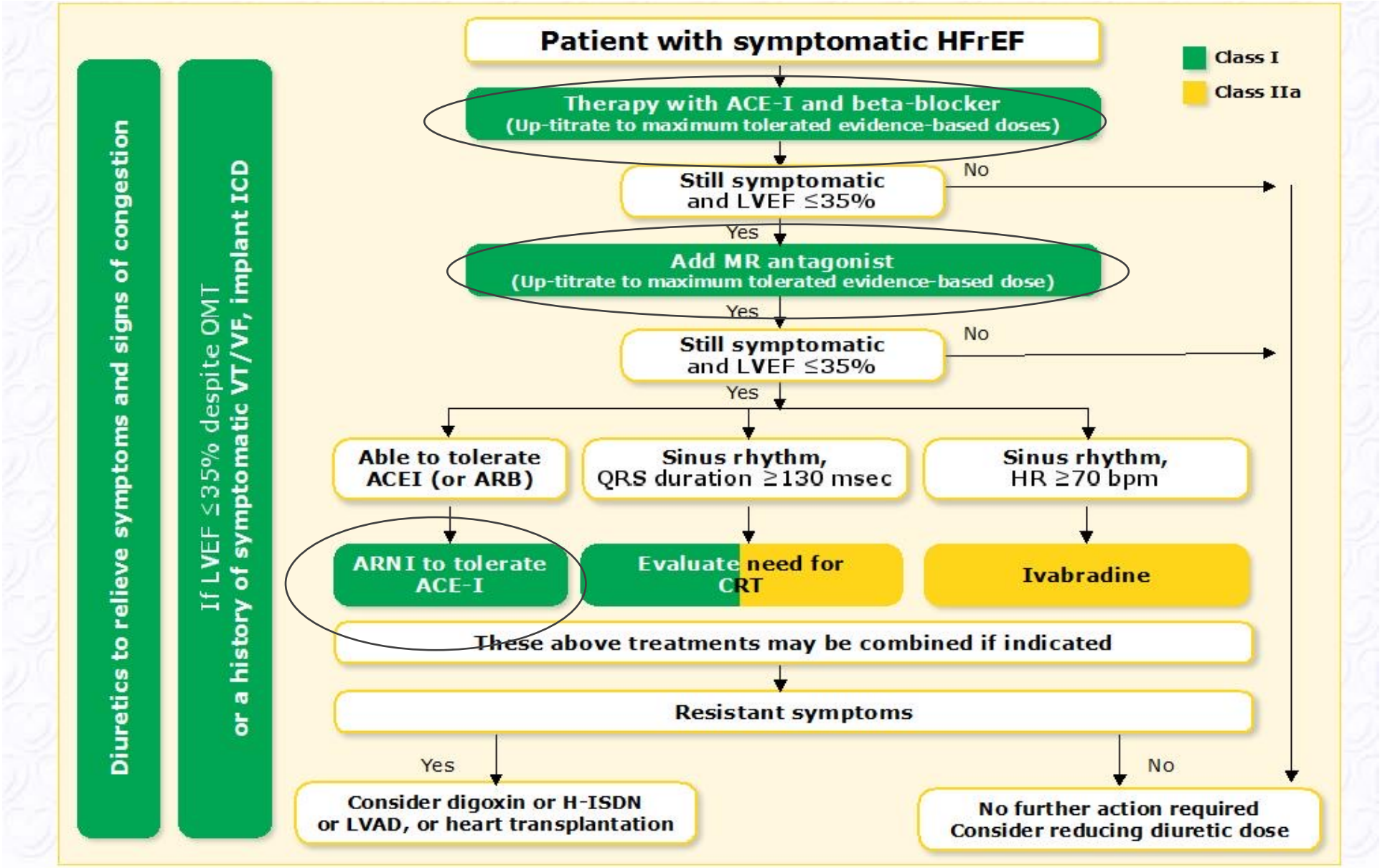
Definition of heart failure

With preserved (HFpEF), mid-range (HFmrEF) and reduced ejection fraction (HFrEF)

Type of HF		HFrEF	HFmrEF	PFpEF
CRITERIA	1	Symptoms ± Signs	Symptoms ± Signs	Symptoms ± Signs
	2	LVEF <40%	LVEF 40–49%	LVEF ≥50%
	3	–	1. Elevated levels of natriuretic peptides. 2. At least one additional criterion: a. relevant structural heart disease (LVF and/or LAE); b. diastolic dysfunction (for details see Section 4.3.2.).	1. Elevated levels of natriuretic peptides. 2. At least one additional criterion: a. relevant structural heart disease (LVF and/or LAE); b. diastolic dysfunction (for details see Section 4.3.2.).

European Heart Journal (2016) **37**, 2129-2200 - doi:10.1093/eurheartj/ehw 128
EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY®

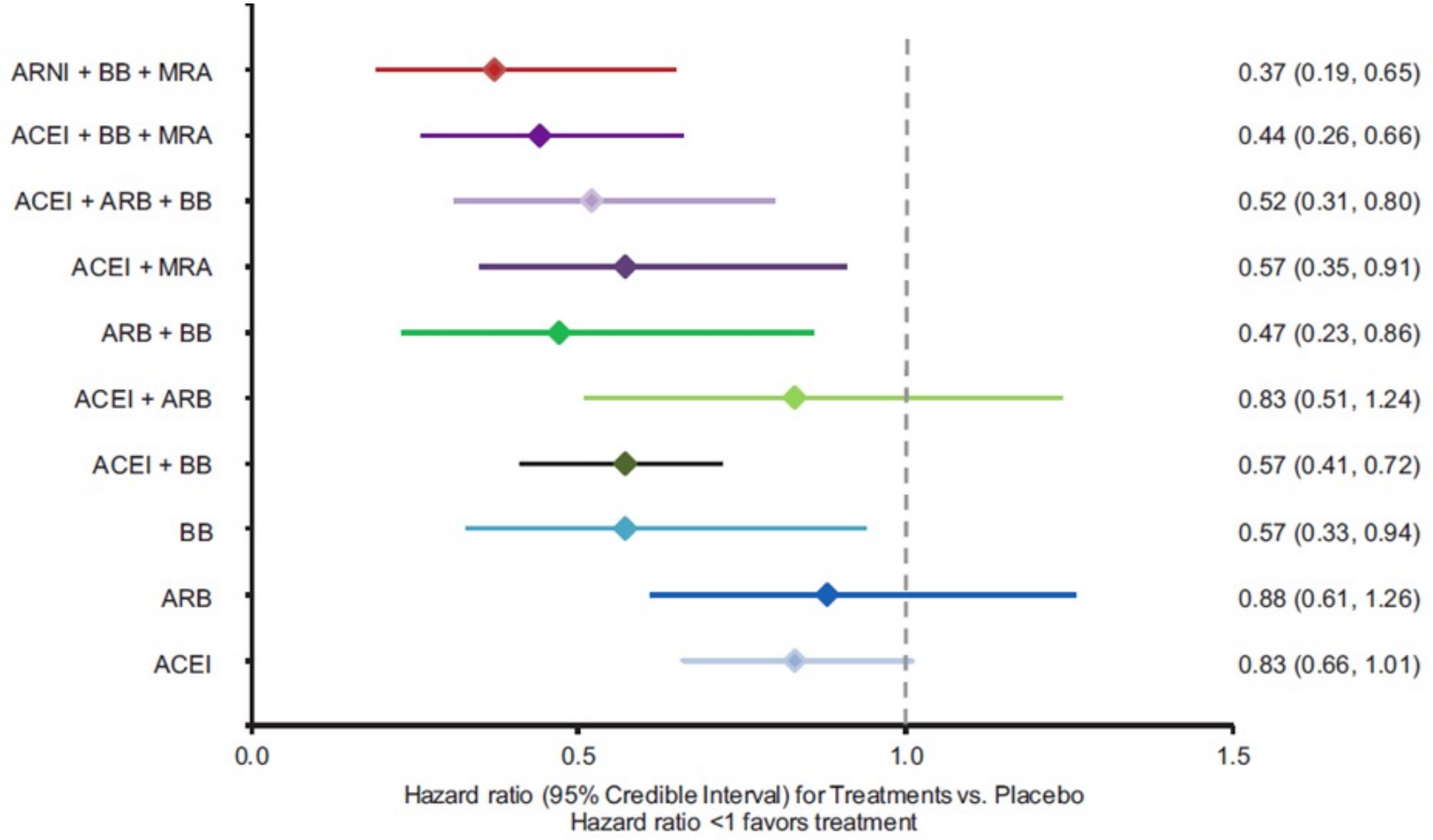
ESC-Leitlinie Herzinsuffizienz (2016):



Ponikowski P et al. Eur Heart J 2016; 37: 2129-2200

Die optimale Triple Therapie?

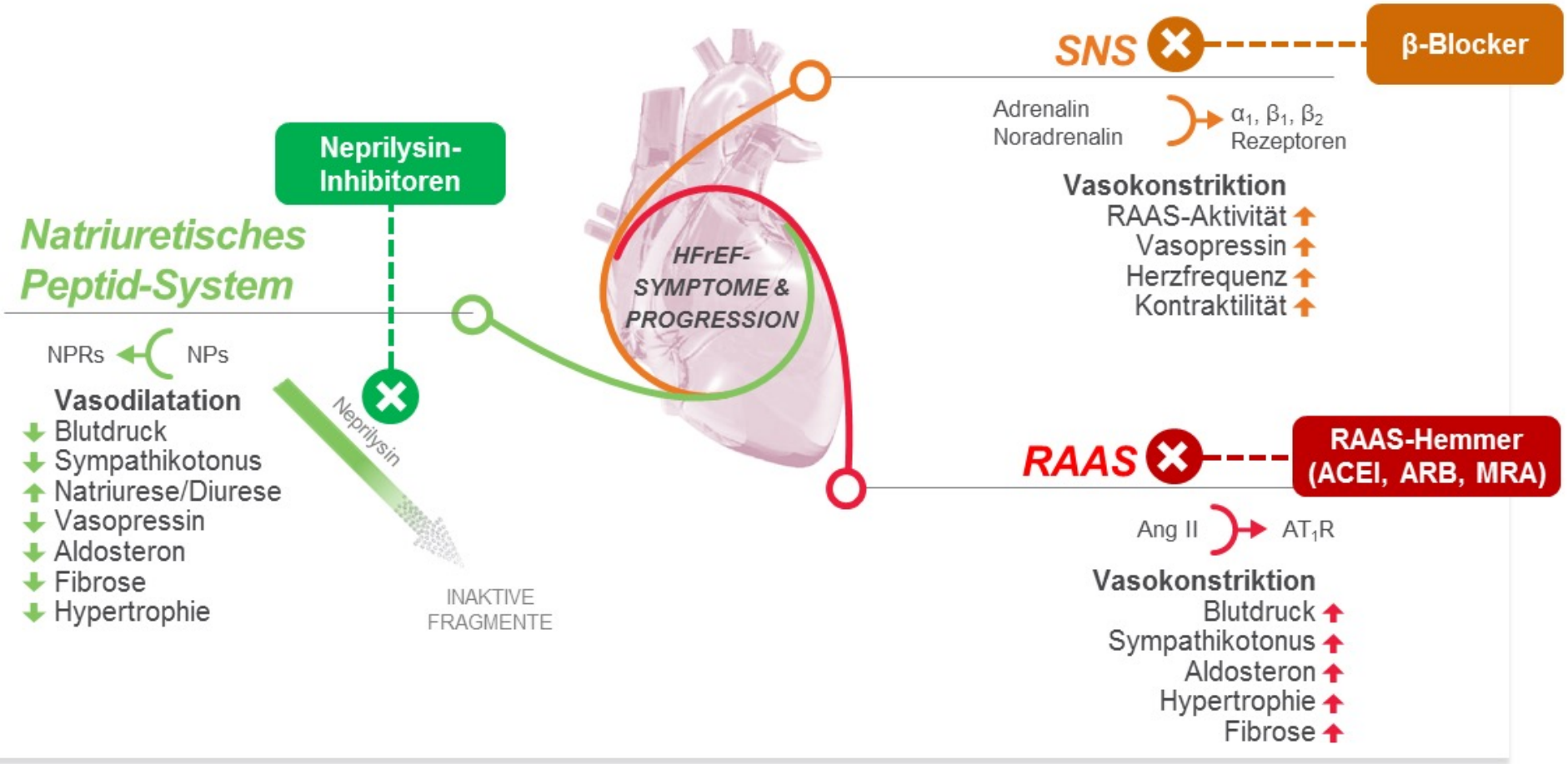
Netzwerk-Metaanalyse zur Reduktion der Gesamtsterblichkeit bei HFrEF-Patienten



Burnett H et al. Circ Heart Fail 2017; 10: doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003529

Neprilysin-Inhibition als effektive Strategie

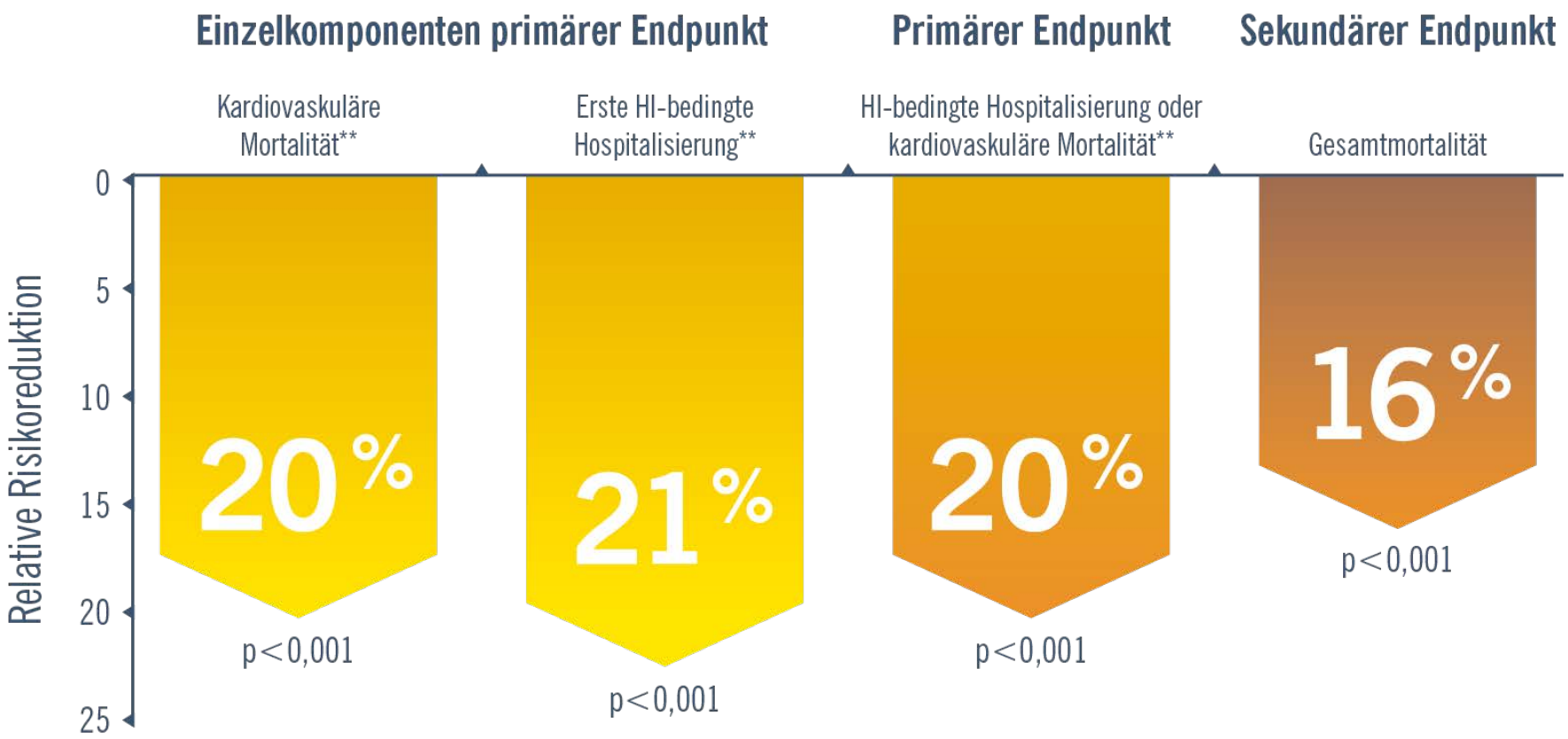
Die Effekte der natriuretischen Peptide wirken dem RAAS entgegen



- Neprilysin-Inhibitoren: Verstärken die Wirkung von natriuretischen und anderen vasoaktiven Peptiden

PARADIGM-HF-Studie

ENTRESTO® versus ACE-Hemmer



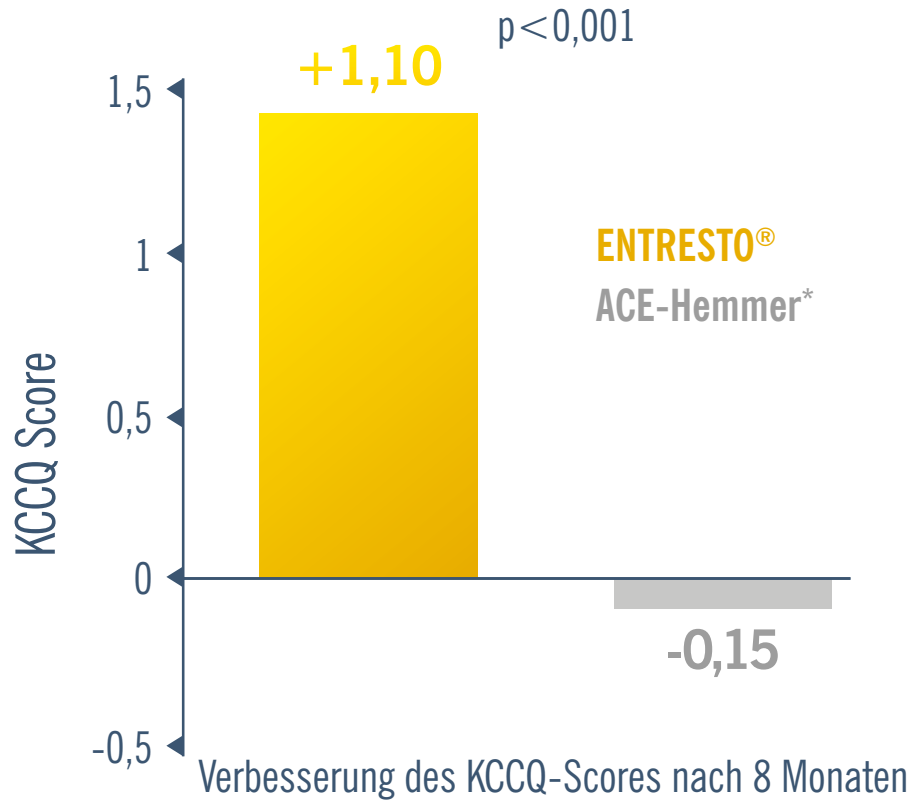
*Enalapril 10 mg 2x täglich als Vergleichsmedikation vs. ENTRESTO® 200 mg 2x täglich in der PARADIGM-HF-Studie (zusätzlich zur Standardmedikation). **Zeit bis zum kardiovaskulären Tod oder erster HI-bedingter Hospitalisierung[1] (primärer Endpunkt).**ACE:** angiotensin-converting enzyme; **HI:** Herzinsuffizienz

1. McMurray et al. N Engl J Med 2014;371(11):993–1004

PARADIGM-HF-Studie

ENTRESTO® versus ACE-Hemmer

Signifikant mehr Patienten mit Verbesserung des KCCQ-Scores nach 8 Monaten im Vergleich zu ACE-Hemmer*



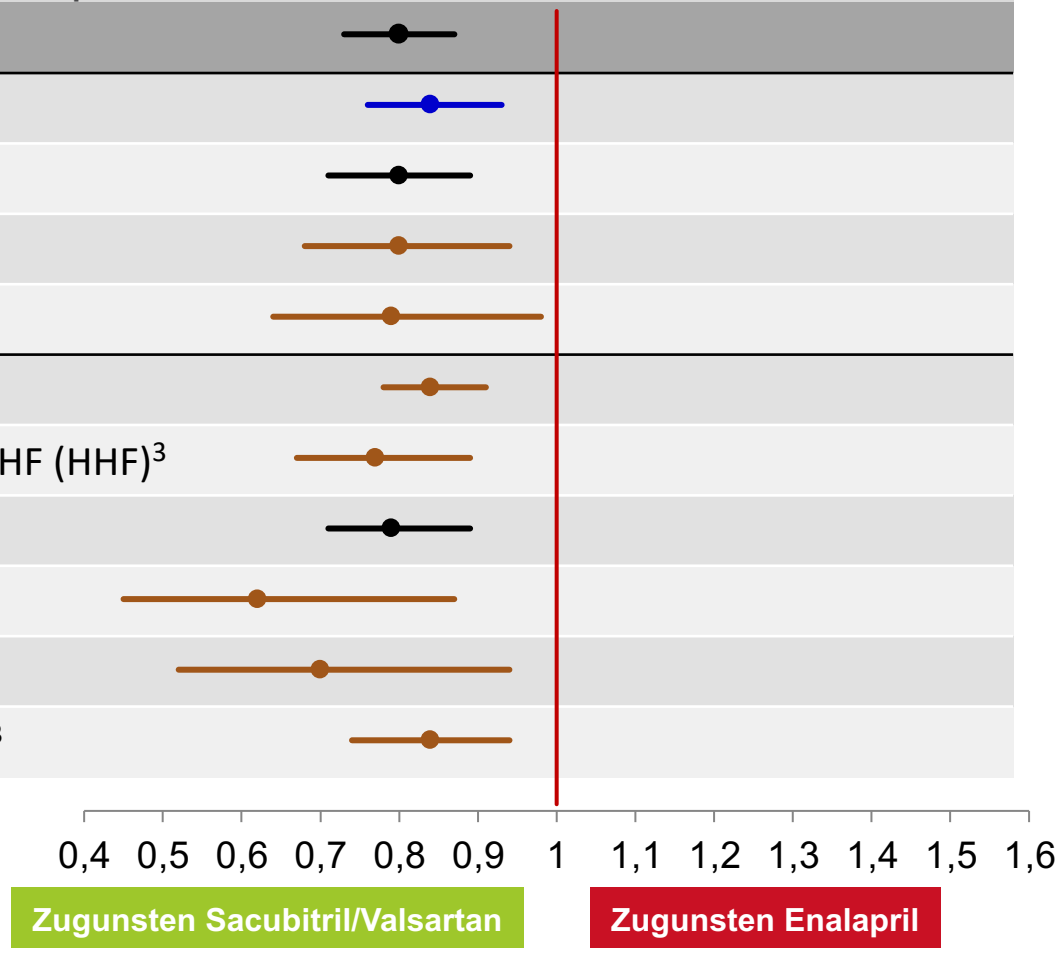
*Enalapril 10 mg 2x täglich als Vergleichsmedikation vs. ENTRESTO® 200 mg 2x täglich in der PARADIGM-HF-Studie (zusätzlich zur Standardmedikation).
ACE: angiotensin-converting enzyme

1. Lewis et al. Abstract 17912 presented at AHA 2015

Konsistenter Benefit für Sacubitril/Valsartan hinsichtlich Überleben und Morbidität

PARADIGM-HF: Forest plots zu **primären**, **sekundären** u. **explorativen** Endpunkten

Prim. EP	CV Tod / erste HHF[1]
Überleben	• Gesamttod[1]
	• CV Tod[1]
	• Plötzlicher Herztod[2]
	• Tod durch Pumpversagen[2]
Morbidität	• *Alle* Hospitalisierungen[3]
	• *Alle* Hospitalisierungen wg. HF (HHF)[3]
	• *Erste* HHF[1]
	• *Alle* 30 d HF-Readmission[4]
	• *Alle* Notaufnahmen wg. HF[3]
	• Intensivierung HF-Therapie[3]



. McMurray JJ et al. N Engl J Med 2014;371(11):993-1004; 2. Desai AS et al. Eur Heart J 2015;36:1990-7;
3. Packer et al. Circulation 2015;131(1):54-61; 4. Desai AS et al. J Am Coll Cardiol 2016;68(3):241-8

Praxisbesonderheit

Entresto wurde als Praxisbesonderheit für die folgenden Patienten anerkannt

Die Verordnung von Entresto® (Wirkstoff Sacubitril/Valsartan) ist im folgenden Anwendungsgebiet, für das der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) mit Beschluss vom 16.06.2016 einen Zusatznutzen festgestellt hat, als Praxisbesonderheit nach § 106b Abs. 5 SGB V ab dem ersten Behandlungsfall anzuerkennen.

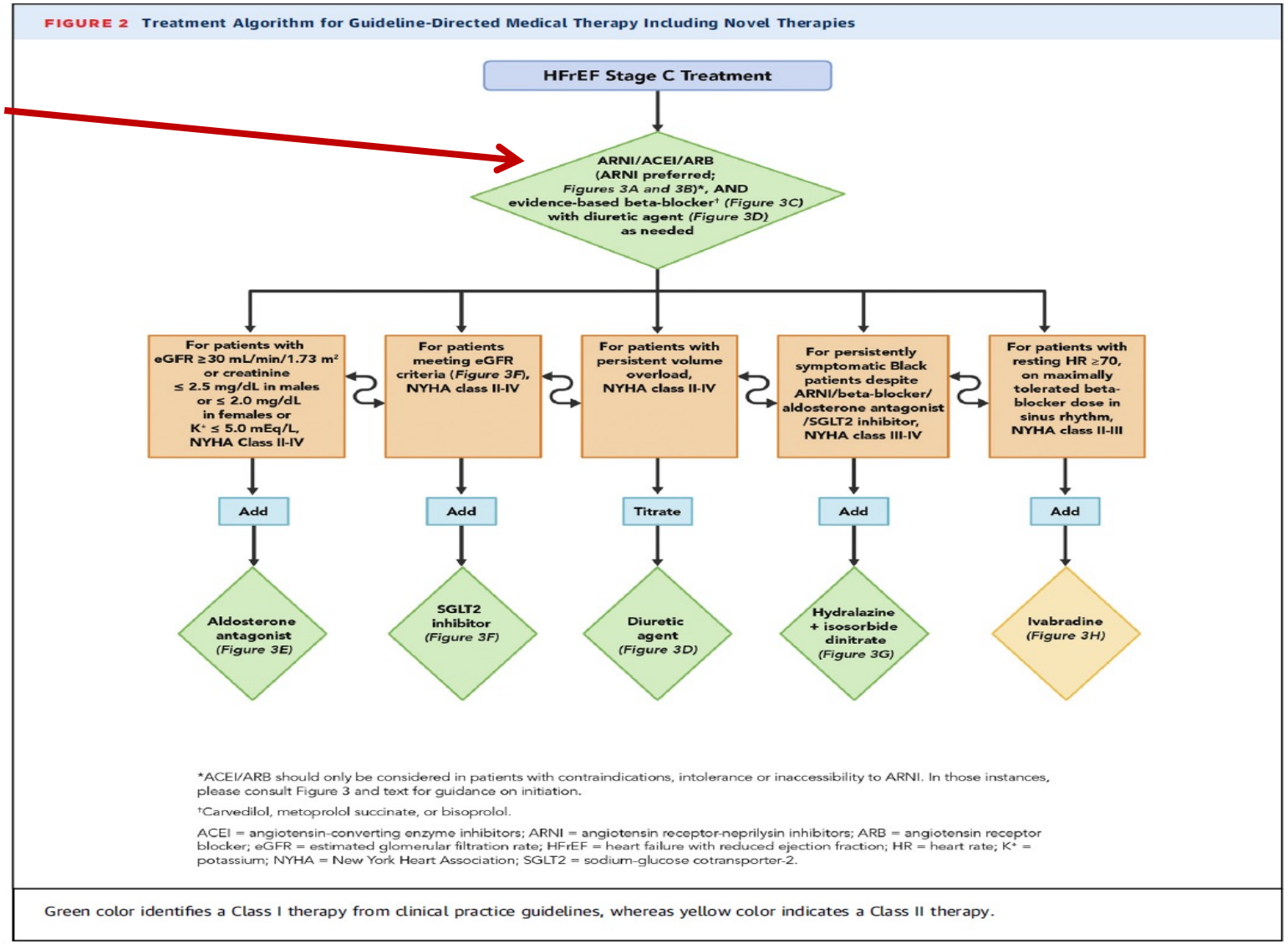
Das Anwendungsgebiet lautet:
„Entresto® wird bei erwachsenen Patienten zur Behandlung einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion angewendet (siehe Abschnitt 5.1).“

Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion, die zuvor nicht mit einem ACE-Hemmer oder einem AT1-Rezeptorblocker (ggf. in Kombination mit einem Betablocker und/oder Aldosteronantagonisten) vorbehandelt worden sind, wurden in der Zulassungsstudie PARADIGM-HF nicht untersucht. Die Verordnungen von Entresto® (Wirkstoff Sacubitril/Valsartan) bei diesen Patienten sind somit nicht von der Praxisbesonderheit umfasst.

Die Anerkennung als Praxisbesonderheit nach § 106b Abs. 5 SGB V gilt weiterhin nicht bei der Anwendung von Entresto® außerhalb der gesetzlich bestimmten Bedingungen im Rahmen eines nicht bestimmungsgemäßen Gebrauchs („off label use“).

Quelle: Gemeinsame Schiedsstelle nach § 130b Abs. 5 SGB V, Verfahren 130b-SSt. 17-16, Schiedsspruch vom 17.3.2017

Konsequenzen Leitlinien 2021? - USA



JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY VOL. ■, NO. ■, 2021
© 2021 BY THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY FOUNDATION
PUBLISHED BY ELSEVIER

EXPERT CONSENSUS DECISION PATHWAY

2021 Update to the 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment: Answers to 10 Pivotal Issues About Heart Failure With Reduced Ejection Fraction

A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee

Writing Committee
Thomas M. Maddox, MD, MSc, FACC, *Chair*
James L. Januzzi, Jr, MD, FACC, *Vice Chair*
Larry A. Allen, MD, MHS, FACC
Khadijah Breathett, MD, MS, FACC
Javed Butler, MD, MBA, MPH, FACC
Leslie L. Davis, PhD, RN, ANP-BC, FACC
Gregg C. Fonarow, MD, FACC
Nasrien E. Ibrahim, MD, FACC
JoAnn Lindenfeld, MD, FACC
Frederick A. Masoudi, MD, MSPH, FACC
Shweta R. Motiwala, MD, MPH
Estefania Oliveros, MD, MSc
J. Herbert Patterson, PharmD
Mary Norine Walsh, MD, MACC
Alan Wasserman, MD, FACC
Clyde W. Yancy, MD, MSc, MACC
Quentin R. Youmans, MD

Maddox TM, et al. JACC 2021; Jan 11, 2021 . • Epublished DOI: 10.1016/j.jacc.2020.11.022 .

Herzinsuffizienz – ACC Update 2021 - Entresto

5.1.3. Initiation of an ARNI De Novo Without Prior Exposure to an ACEI or ARB

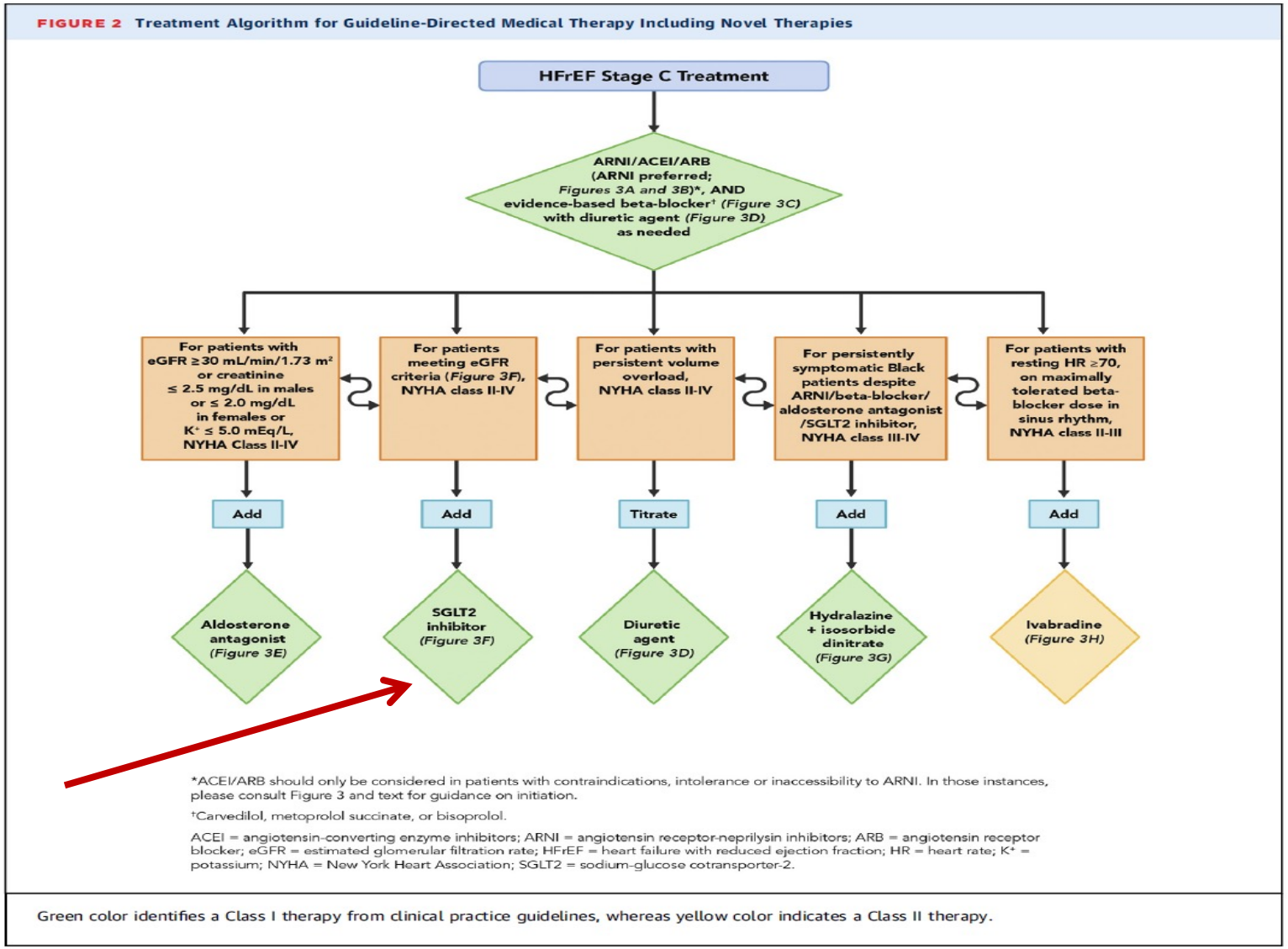
It is possible that a patient may be identified who meets all criteria for initiation of an ARNI but has not yet been treated with an ACEI or ARB. Recent data from clinical studies (7–9), along with aggregate clinical experience, suggest that directly initiating an ARNI, rather than a pretreatment period ACEI or ARB, is a safe and effective strategy. In a prospective study comparing the tolera-

PARADIGM-HF
PROVE-HF
PIONEER-HF
TITRATION

Because of this totality of data, a direct-to-ARNI approach is now recommended. When de novo initiation of ARNI is performed, close follow-up and serial assessments (blood pressure, electrolytes, and renal function) should be considered, and any such usage should consider concerns regarding the risk of angioedema or hypotension (**Figures 2 and 3, Tables 1 to 4**).

Maddox TM, et al. JACC 2021; Jan 11, 2021 . • Epublished DOI: 10.1016/j.jacc.2020.11.022 .

Konsequenzen Leitlinien 2021? - USA



JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY
© 2021 BY THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY FOUNDATION
PUBLISHED BY ELSEVIER
VOL. ■, NO. ■, 2021

EXPERT CONSENSUS DECISION PATHWAY

2021 Update to the 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment: Answers to 10 Pivotal Issues About Heart Failure With Reduced Ejection Fraction

A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee

Writing Committee
Thomas M. Maddox, MD, MSc, FACC, *Chair*
James L. Januzzi, Jr, MD, FACC, *Vice Chair*
Larry A. Allen, MD, MHS, FACC
Khadijah Breathett, MD, MS, FACC
Javed Butler, MD, MBA, MPH, FACC
Leslie L. Davis, PhD, RN, ANP-BC, FACC
Gregg C. Fonarow, MD, FACC
Nasrien E. Ibrahim, MD, FACC
JoAnn Lindenfeld, MD, FACC
Frederick A. Masoudi, MD, MSPH, FACC
Shweta R. Motiwala, MD, MPH
Estefania Oliveros, MD, MSc
J. Herbert Patterson, PharmD
Mary Norine Walsh, MD, MACC
Alan Wasserman, MD, FACC
Clyde W. Yancy, MD, MSc, MACC
Quentin R. Youmans, MD

Maddox TM, et al. JACC 2021; Jan 11, 2021 . • Epublished DOI: 10.1016/j.jacc.2020.11.022 .

Was können SGLT2-Inhibitoren?

In knappen Worten:

Diabetes - CV-Endpunktstudien (4 Studien)
- Senkung kardiovaskulärer Endpunkte (MACE)
- Senkung der Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz
- Senkung renaler Endpunkte

Herzinsuffizienz (2 Studien zu HFrEF, 1 Studie zu HFpEF)
- Senkung von kardiovaskulärem Tod und Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz
- Senkung renaler Endpunkte

Niereninsuffizienz (2 Studien)
- Senkung renaler Endpunkte
- Senkung der Mortalität

SGLT2-Inhibitoren und Herzinsuffizienz bei Diabetikern, Metaanalyse 2020

Time to first HHF

HHF

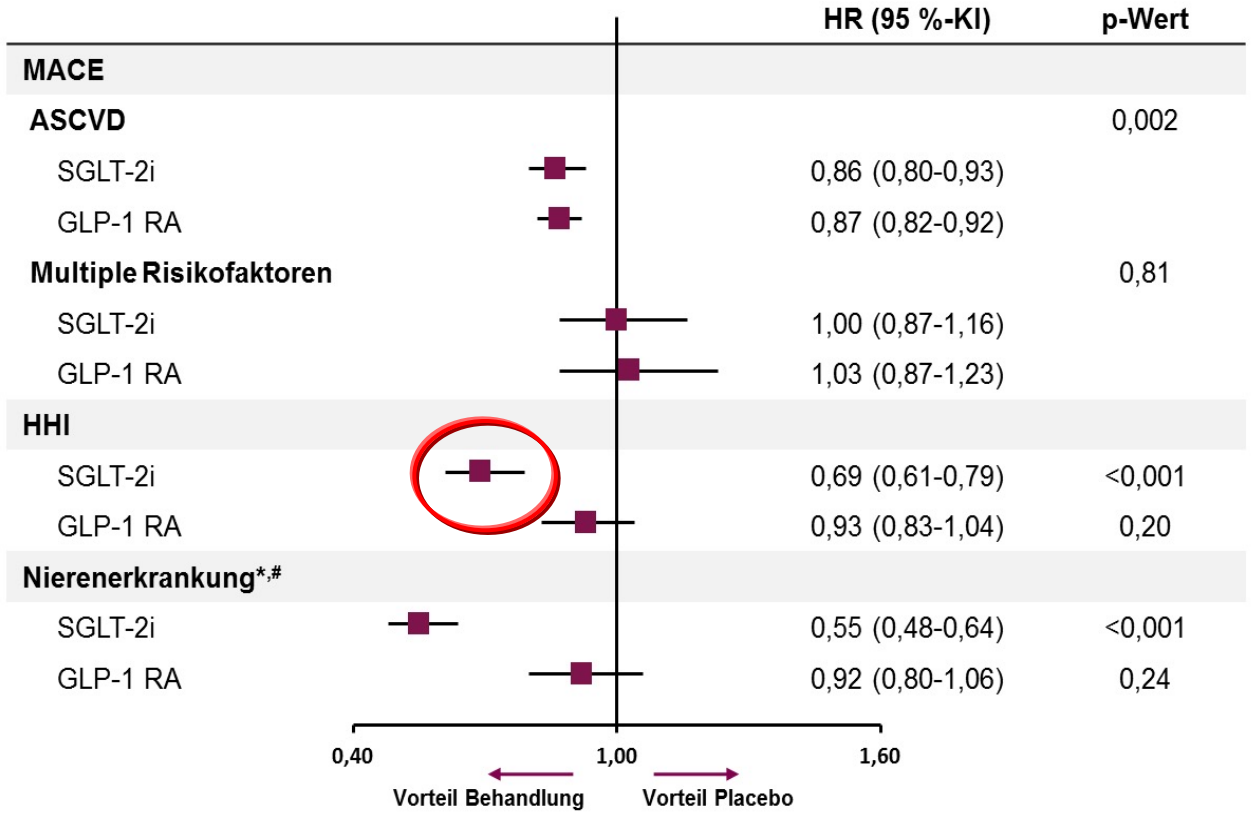
	Treatment Rate/1000 patient-years	Placebo Rate/1000 patient-years	Hazard ratio (95% CI)
EMPA-REG OUTCOME	9.4	14.5	0.65 (0.50-0.85)
CANVAS Program	5.5	8.7	0.67 (0.52-0.87)
DECLARE-TIMI 58	6.2	8.5	0.73 (0.61-0.88)
CREDENCE	15.7	25.3	0.61 (0.47-0.80)
VERTIS CV	7.3	10.5	0.70 (0.54-0.90)
Pooled estimate			**0.68 (0.61-0.76)**
(Q statistic P = 0.85; I^2= 0.0%)			



CI, confidence interval; HHF, hospitalization for heart failure.

Cherney D, ADA-Kongress 2020

GLP-1-RA und SGLT2-Inhibitoren im Vergleich



SGLT-2i und GLP-1 RA reduzierten MACE in ähnlichem Ausmaß; der Behandlungseffekt ist auf Patienten mit ASCVD beschränkt

SGLT-2i reduzieren das Risiko für HHI und renale Ereignisse. GLP-1 RA zeigen diesen Effekt nicht

*Nachhaltige Verdopplung des Serumkreatinins oder Verringerung der eGFR um ≥40 %, terminales Nierenversagen oder renaler Tod.
#Unter Ausschluss von Makroalbuminurie.
ASCVD, atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung; eGFR, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; GLP-1 RA, Glukagon-*like*-Peptid-1 Rezeptoragonist; HHI, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz; HR, Hazard-Ratio; MACE, schwerwiegendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis; SGLT-2i, Natrium-Glukose-Cotransporter-2 Inhibitor.

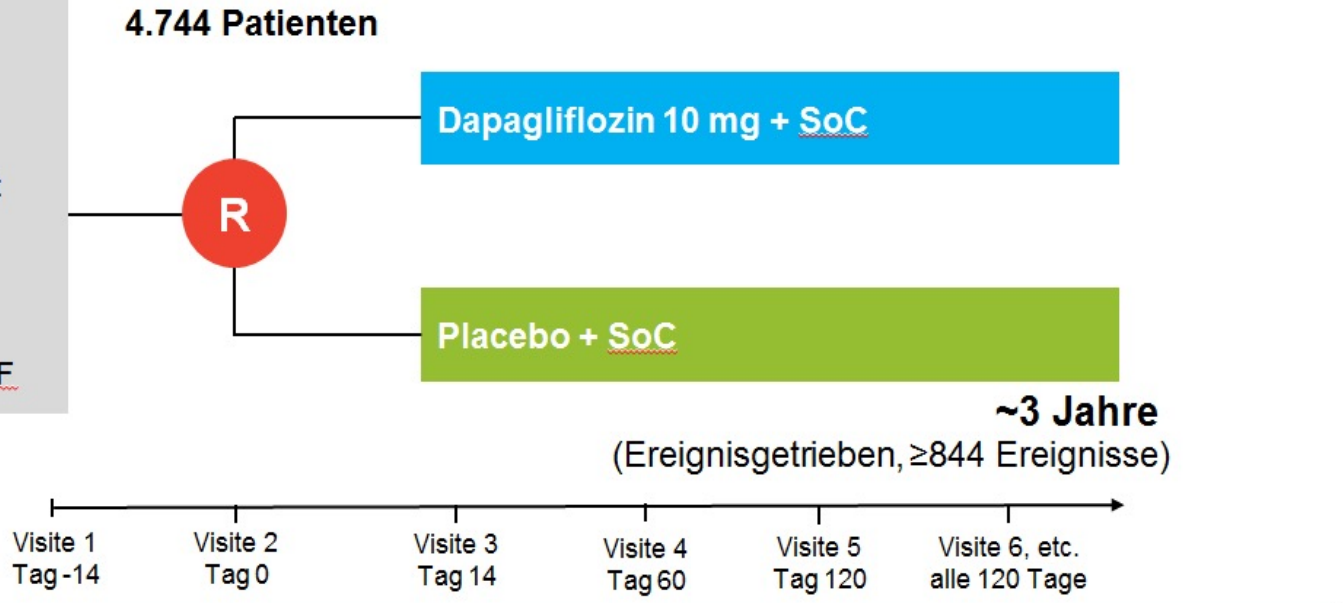
Modifiziert nach: Zelniker TA, et al. Circulation 2019; 139:2022-31.

DAPA-HF: Dapagliflozin bei Patienten mit chron. HI (EF<40%), mit oder ohne Diabetes

Studiendesign

DAPAHF

Einschlusskriterien:
- Alter ≥18 Jahre
- Patienten mit manifester Herzinsuffizienz (mit oder ohne Diabetes); ≥30% der Patienten mit T2DM
- **LVEF ≤40%**
- NT-proBNP ≥600 pg/mL#
- eGFR ≥30 mL/min/1,73m²*
- Stabile Standardtherapie für HFrEF



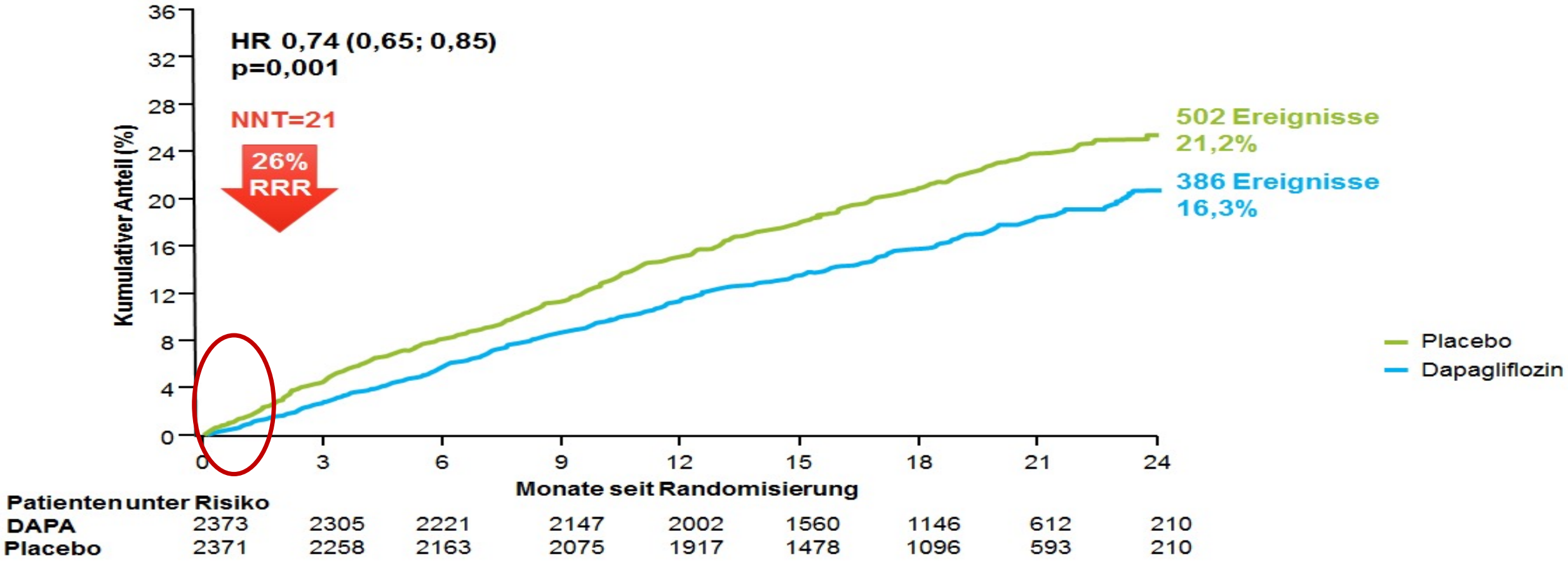
PRIMÄRER ENDPUNKT
- Zusammengesetzter Endpunkt aus CV-Tod, HHI oder notfallmäßigem Arztkontakt wegen HI

HHI, Hospitalisierung aufgrund von HI; HI, Herzinsuffizienz; NT-proBNP, N-terminales Pro-B-Typ natriuretisches Peptid; R, Randomisierung; SoC, Standardtherapie (*Standard-of-Care*); T2DM, Typ 2 Diabetes mellitus. *CKD-EPI Formel #falls HHI innerhalb der letzten 12 Monate NT-proBNP ≥400 pg/mL, bei begleitendem Vorhofflimmern oder Vorhofflattern während Studienvisite 1 muss NT-proBNP ≥900 pg/mL sein.

Modifiziert nach: McMurray JJV, et al. Eur J Heart Fail 2019; 21:665-75

DAPA-HF: Dapagliflozin bei Patienten mit chron. HI (EF<40%), mit oder ohne Diabetes

Primärer Endpunkt: CV-Tod, HHI oder notfallmäßiger Arztkontakt wegen HI

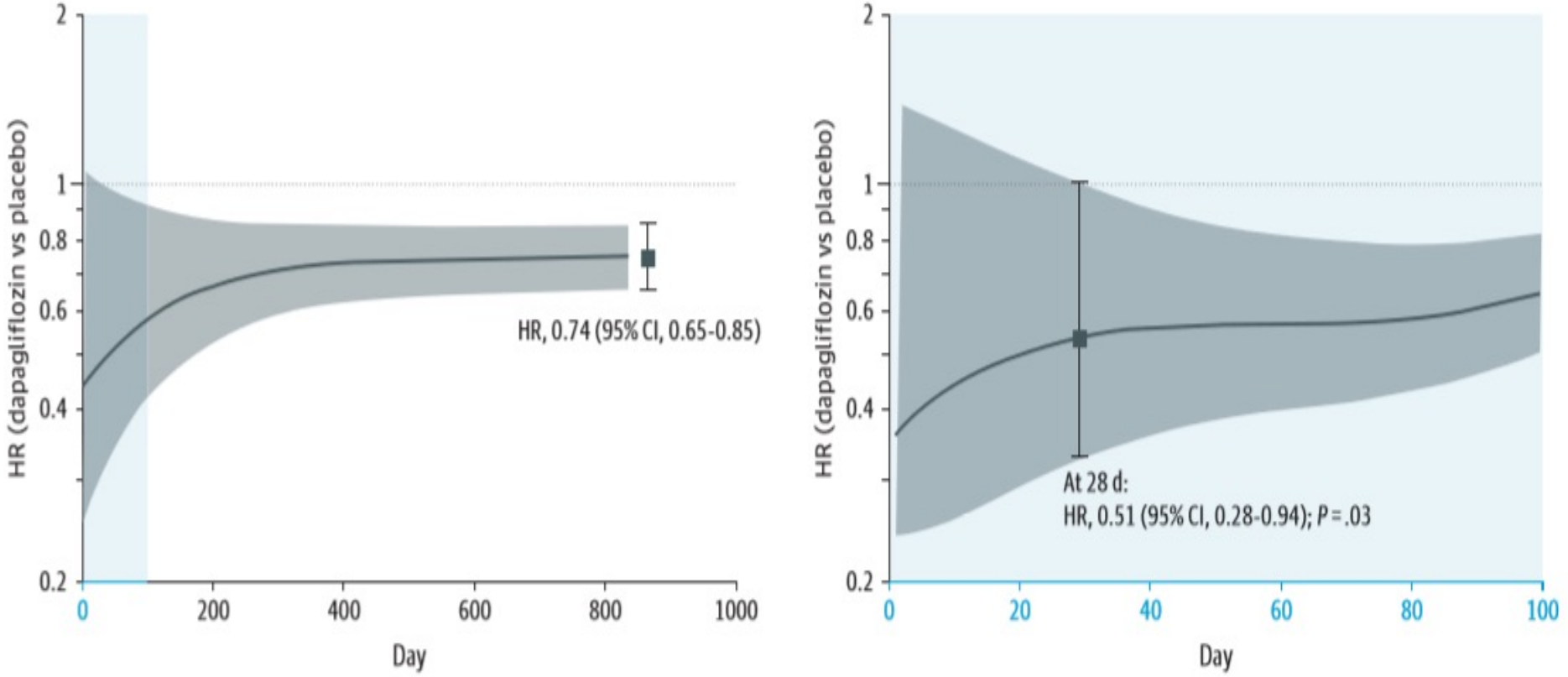


Modifiziert nach: 1. McMurray J. Präsentiert auf dem ESC Congress. 1. September, 2019; Paris, Frankreich; 2. McMurray JJV, et al. N Engl J Med 2019; 381:1995-2008

Zeit bis zum klinischen Benefit von Dapagliflozin

Timing of Onset of Clinical Benefit of Dapagliflozin
A reduction in the risk of the primary efficacy outcome of worsening HF event or cardiovascular death was rapidly apparent, as demonstrated by the early separation of the Kaplan-Meier curves. Specifically, the statistical significance of this benefit (ie,nominal P<.05) was sustained by 28 days after randomization (HR at 28 days,0.51[95%CI,0.28-0.94]; P=.03

Worsening HF event or cardiovascular death

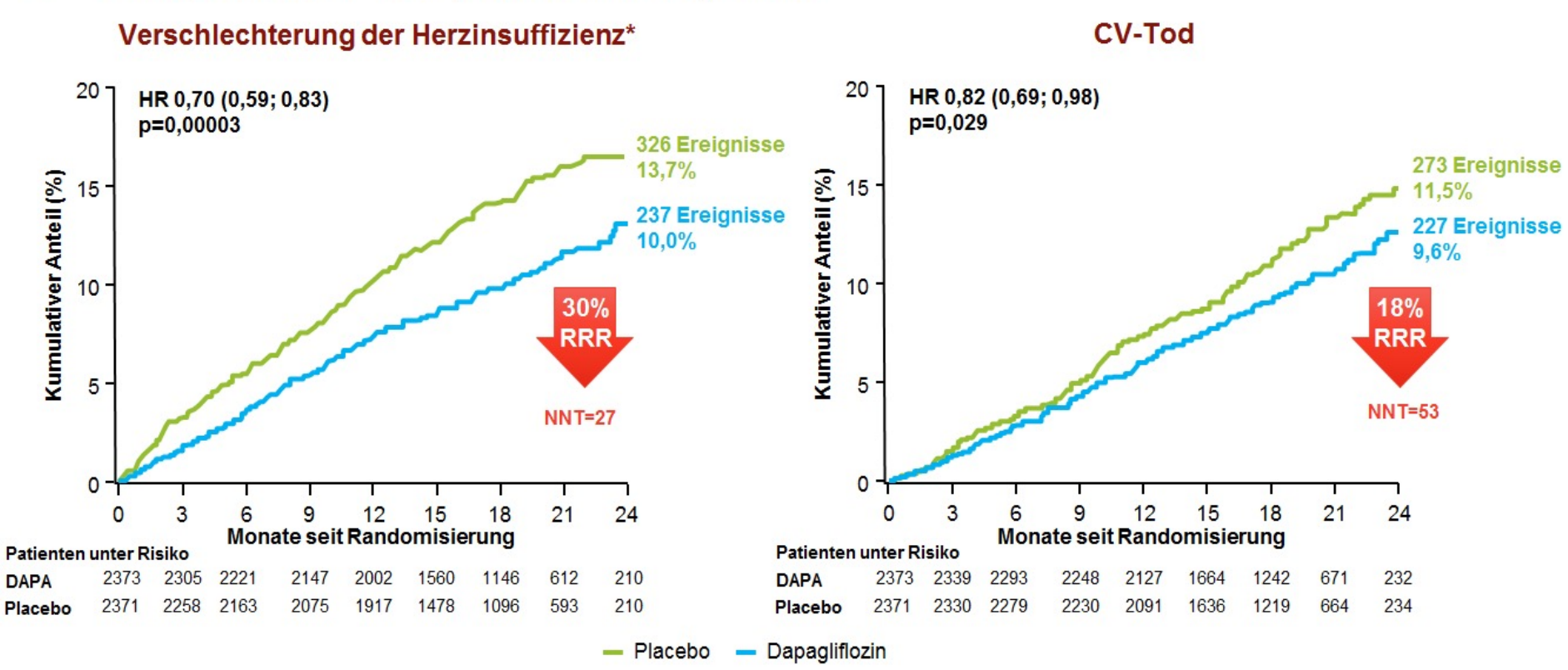


The upper confidence boundary of the HR remained below unity for the remainder of the trial

Berg DD et al., JAMA Cardiology 2021 (feb 17); doi: 10.100/jamacardio.2020.7585

DAPA-HF - Ergebnisse

Komponenten des Primären Endpunkts



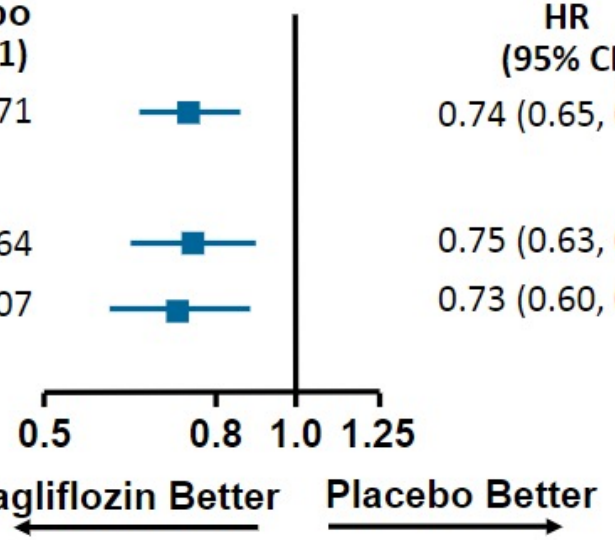
*HHI oder notfallmäßiger Arztkontakt wegen HI.
CV, kardiovaskulär; DAPA, Dapagliflozin; HI, Herzinsuffizienz; HR, Hazard-Ratio; RRR, relative Risikoreduktion.

Modifiziert nach: 1. McMurray J. Präsentiert auf dem ESC Congress. 1. September, 2019; Paris, Frankreich;
2. McMurray JJV, et al. N Engl J Med 2019; 381:1995-2008

DAPA-HF

Primärer Endpunkt nach Diabetes-Status

	Dapagliflozin (n=2373)	Placebo (n=2371)	HR (95% CI)
All patients	386/2373	502/2371	0.74 (0.65, 0.85)
Type 2 diabetes at baseline*			
Yes	215/1075	271/1064	0.75 (0.63, 0.90)
No	171/1298	231/1307	0.73 (0.60, 0.88)

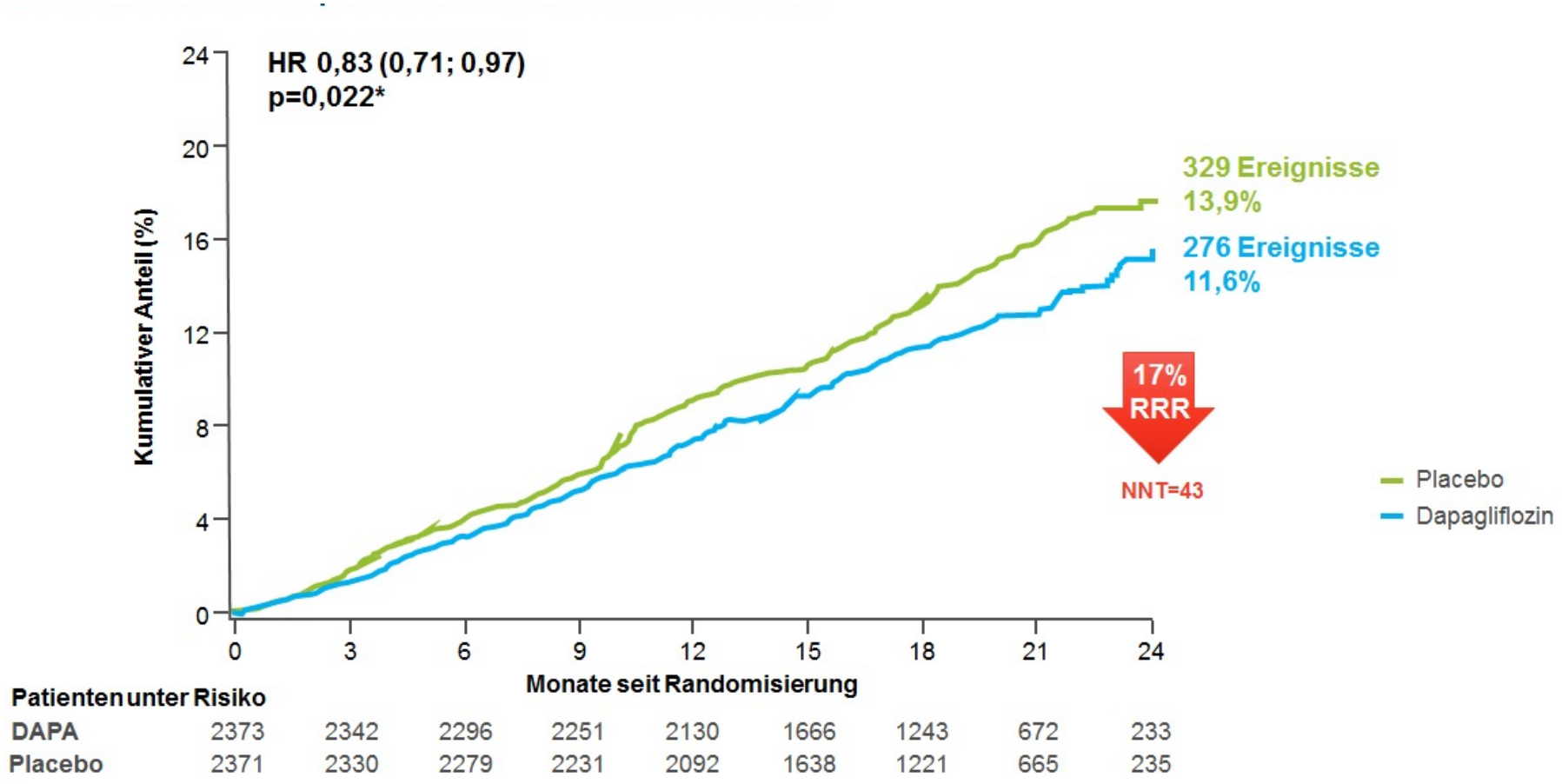


*Defined as history of type 2 diabetes or HbA1c ≥6.5% at **both** enrollment and randomization visits.

McMurray J et al. N Engl J Med 2019: 381: 1995-2008

DAPA-HF - Ergebnisse

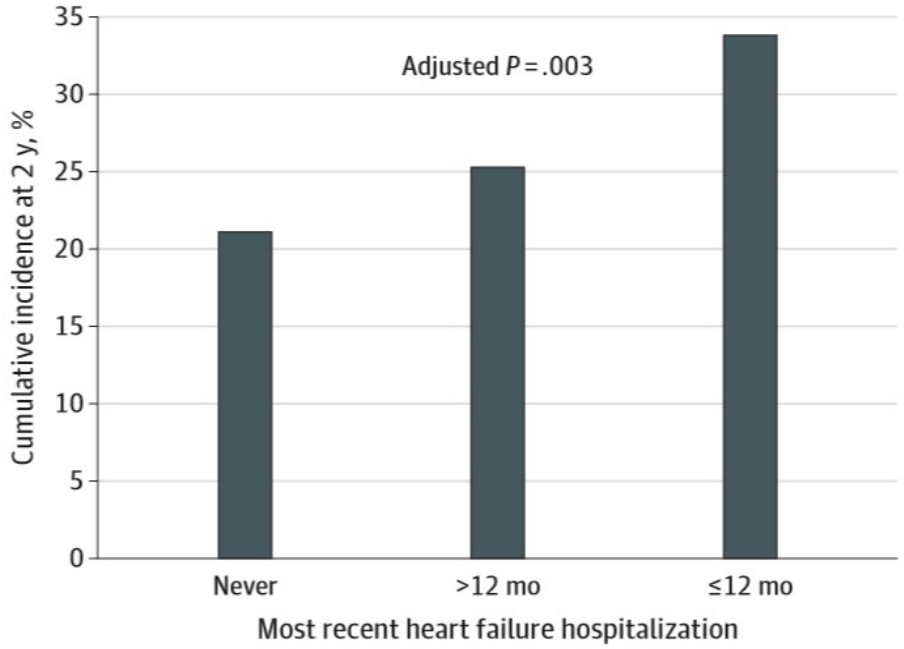
Sekundärer Endpunkt: Gesamtmortalität



Modifiziert nach: 1. McMurray J. Präsentiert auf dem ESC Congress. 1. September, 2019; Paris, Frankreich; 2. McMurray JJV, et al. N Engl J Med 2019; 381:1995-2008

Bedeutung vorheriger HI-Hospitalisierungen

Figure 2. Cumulative Incidence of Cardiovascular Death or Worsening Heart Failure Event at 2 Years by Timing of Most Recent Heart Failure Hospitalization Relative to Trial Enrollment



There was a stepwise gradient of risk for the primary efficacy outcome of cardiovascular death or worsening heart failure event according to timing of the most recent heart failure hospitalization. This risk gradient remained significant after adjusting for age, sex, race, left ventricular ejection fraction, baseline N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentration, and New York Heart Association class (compared with patients never hospitalized for HF, adjusted hazard ratios were 1.08 [95% CI, 0.90-1.29] and 1.30 [95% CI, 1.12-1.51] for those hospitalized >12 months ago and ≤12 months ago, respectively; $P = .003$).

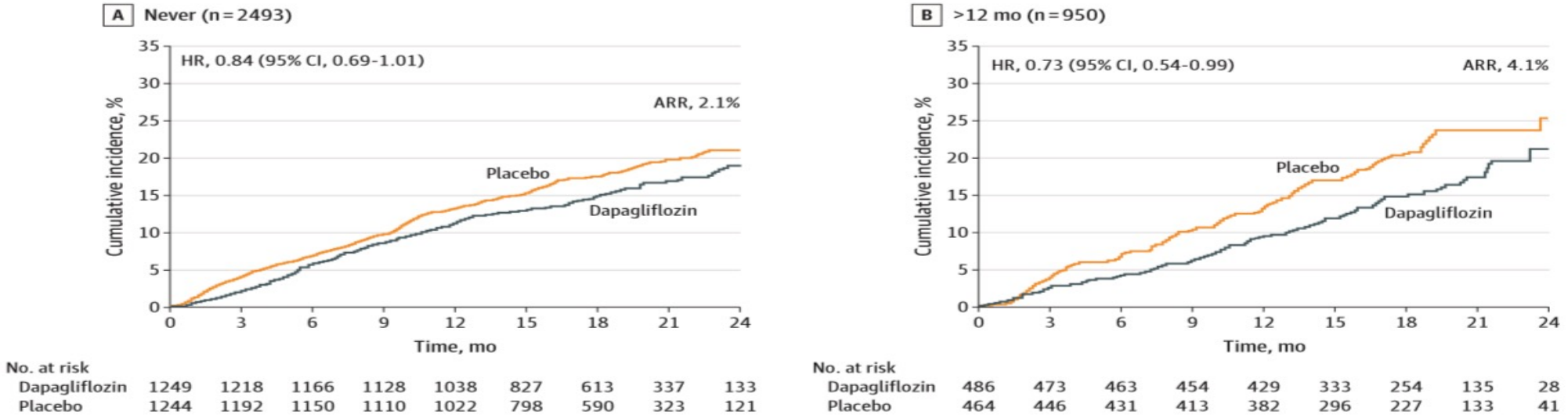
Of the 4744 patients,2251patients (47.4%) had been previously hospitalized for HF, and1301 (27.4%) had been so within the 12 months prior to enrollment.

Placebo arm

Berg DD et al., JAMA Cardiology 2021 (feb 17); doi: 10.100/jamacardio.2020.7585

Bedeutung vorheriger HI-Hospitalisierungen

Figure 3. Treatment Effect of Dapagliflozin on the Primary Composite Outcome by Timing of Most Recent Heart Failure (HF) Hospitalization Relative to Trial Enrollment



ARR: 10%

Berg DD et al., JAMA Cardiology 2021 (feb 17); doi: 10.100/jamacardio.2020.7585

DAPA-HF

Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse

Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation eingenommen haben	Dapagliflozin (n=2.368)	Placebo (n=2.368)	p-Wert
Unerwünschtes Ereignis (UE) von Interesse, n (%)			
Volumendepletion*	178 (7,5)	162 (6,8)	0,40
Renales UE#	153 (6,5)	170 (7,2)	0,36
Fraktur	49 (2,1)	50 (2,1)	1,00
Amputation	13 (0,5)	12 (0,5)	1,00
Schwere Hypoglykämie	4 (0,2)	4 (0,2)	-
Diabetische Ketoazidose	3 (0,1)	0,0	-
UE, das zum Behandlungsabbruch führt, n (%)	111 (4,7)	116 (4,9)	0,79
Jegliches schwerwiegendes UE (einschließlich Tod), %	895 (37,8)	994 (42,0)	<0,01

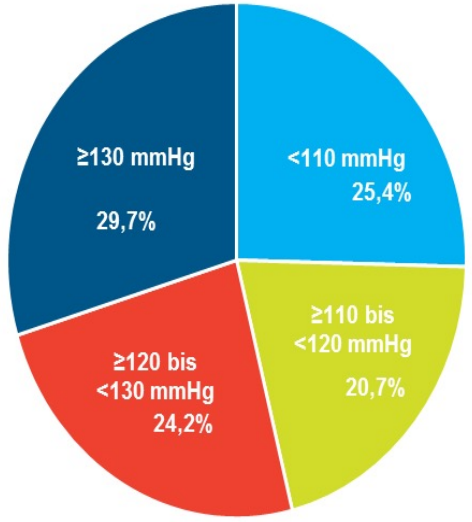
*Als schwerwiegendes UE bei 29 Patienten unter Dapagliflozin (1,2%) und 40 Patienten unter Placebo (1,7%); p=0,23. #Schwerwiegende renale UE bei 38 Patienten unter Dapagliflozin (1,6%) und 65 Patienten unter Placebo (2,7%); p=0,009.
UE, unerwünschtes Ereignis.

Modifiziert nach: 1. McMurray J. Präsentiert auf dem ESC Congress. 1. September, 2019; Paris, Frankreich;
2. McMurray JJV, et al. N Engl J Med 2019; 381:1995-2008

DAPA-HF – Effekt auf den Blutdruck

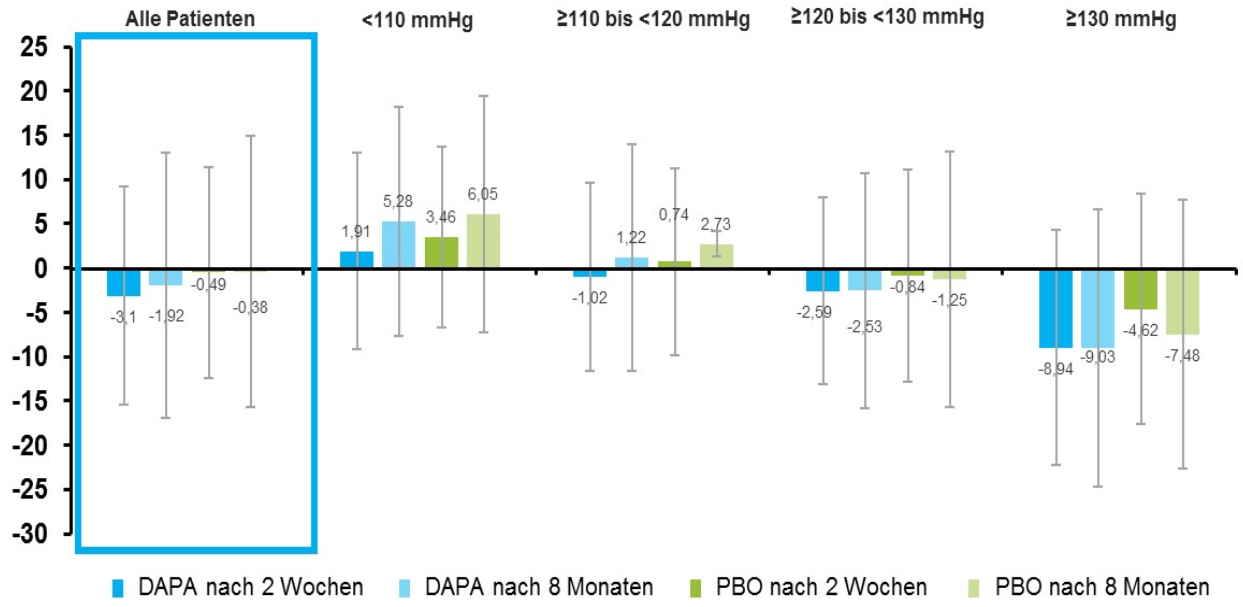
Veränderung des mittleren SBD nach 2 Wochen und 8 Monaten über alle Subgruppen

Patientenverteilung nach SBD



N=4744

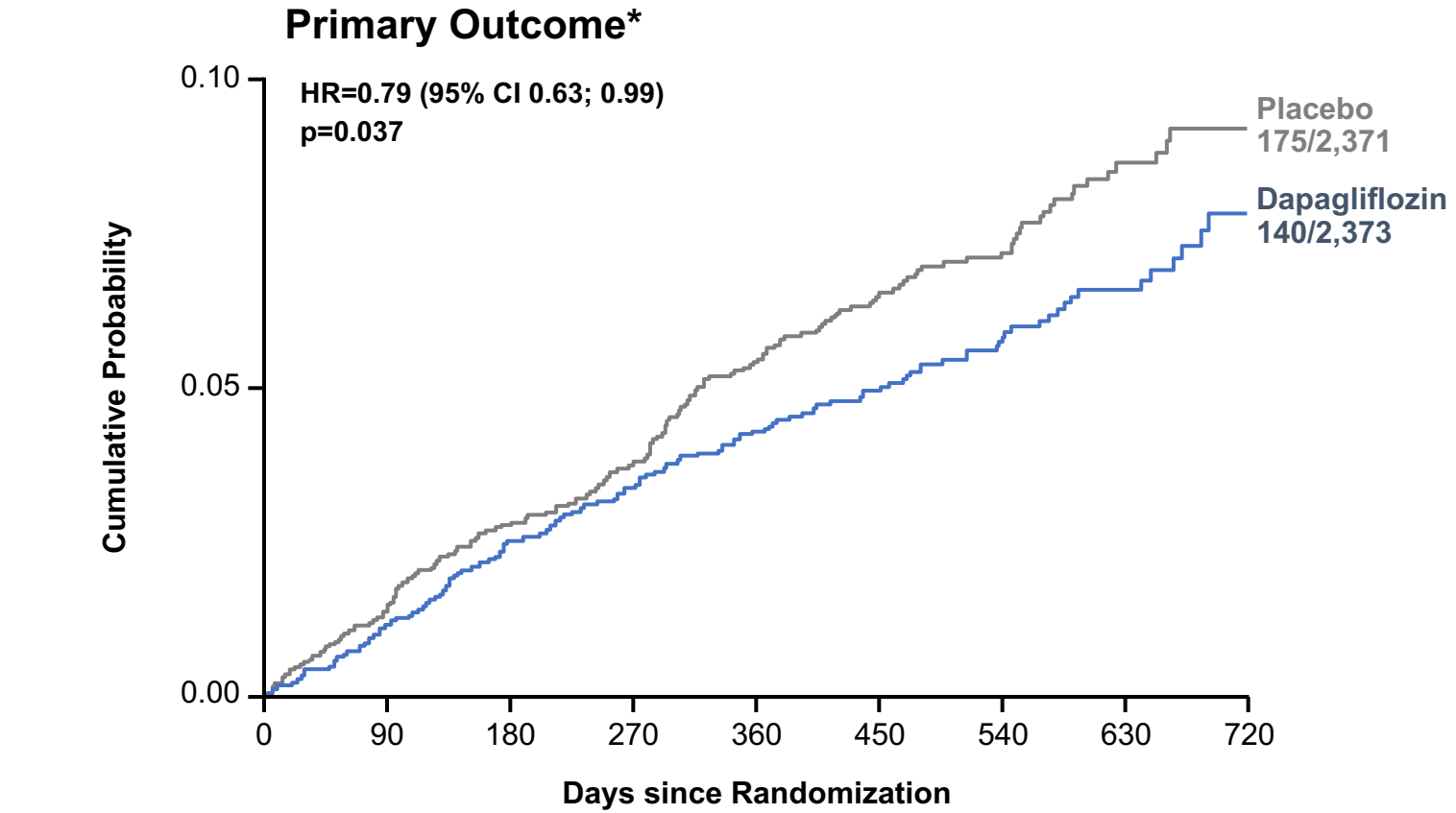
Veränderung des mittleren SBD nach SBD-Subgruppen



Im zeitlichen Verlauf steigen niedrige Ausgangs-Blutdrücke wohingegen hohe Blutdrücke sinken.
Der SBD <110 mmHg zu Studienbeginn steigt stärker im Vergleich zu anderen Quartilen

Modifiziert nach: Serenelli M, et al. Eur Heart J 2020; 41:3402-18.

Dapa-HF: ventrikuläre Rhythmusstörungen



Number at risk

Placebo	2,371	2,317	2,257	2,202	2,047	1,599	1,196	646	223
Dapagliflozin	2,373	2,329	2,273	2,223	2,098	1,639	1,218	653	227

*Serious ventricular arrhythmia, resuscitated cardiac arrest or sudden death.

Curtain JP, et al. Eur Heart J 2021; doi 10.1093/eurheartj/ehab560; [Epub ahead of print].

EMPEROR-Reduced: Empagliflozin bei Patienten mit chronischer systolischer Herzinsuffizienz

Primärer Endpunkt: Kardiovaskulärer Tod oder Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz

eGFR >20 ml/min/1.73 m^2



Patients at risk										
Placebo	1867	1715	1612	1345	1108	854	611	410	224	109
Empagliflozin	1863	1763	1677	1424	1172	909	645	423	231	101

RRR 25%

ARR 5.2%

NNT = 19 over 16 months

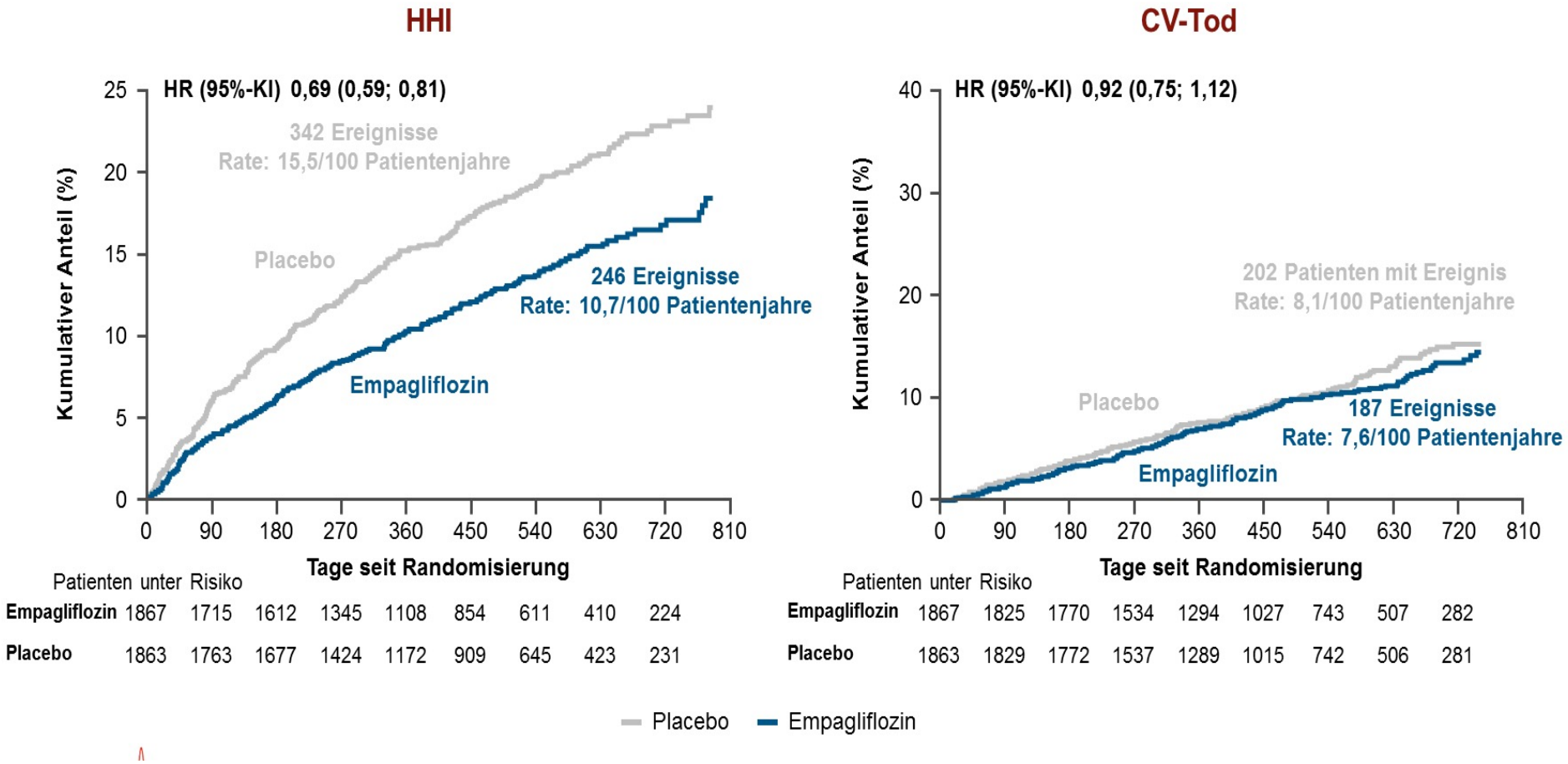
HR 0.75
(95% CI 0.65, 0.86)
p<0.001

Empagliflozin:
361 patients with event
Rate: 15.8/100 patient-years
Placebo:
462 patients with event
Rate: 21.0/100 patient-years

Cox regression model including covariates age, baseline eGFR, geographic region, baseline diabetes status, sex, LVEF and treatment
CV, cardiovascular; eGFR, estimated glomerular filtration rate; LVEF, left ventricular ejection fraction; ARR, absolute risk reduction; RRR, relative risk reduction.
Empagliflozin ist zugelassen im Rahmen der Therapie des Typ-2-Diabetes gemäß Fachinformation

Packer M et al. ESC online 2020, N Engl J Med 2020, Aug. 30, Packer M et al. 2020 NEJM, DOI: 10.1056/NEJMoa2022190

EMPEROR-Reduced Komponenten des Primären Endpunkts



CV, kardiovaskulär; HHI, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz; HR, Hazard-Ratio; KI, Konfidenzintervall.

Modifiziert nach: Packer M, et al. N Engl J Med 2020; 383: 1413-24. Supplementary Appendix

DAPA-HF im Vergleich mit EMPEROR-Reduced

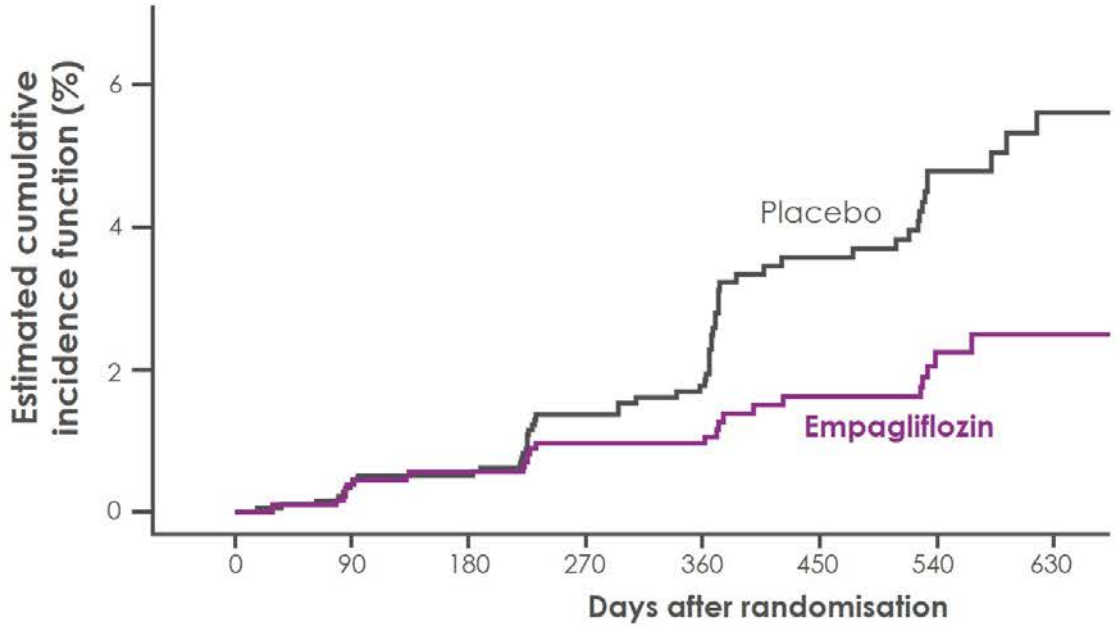
	DAPA-HF	EMPEROR-Reduced
	Dapagliflozin (n=2373)	Empagliflozin (n=1863)
Mittleres Alter, Jahre (SD)	66,2 (11,0)	67,2 (10,8)
NYHA-Funktionsklasse, n (%)		
II	1.606 (67,7)	1.399 (75,1)
III	747 (31,5)	455 (24,4)
IV	20 (0,8)	9 (0,5)
Mittlere LVEF, % (SD)	31,2 (6,7)	27,7 (6,0)
NT-proBNP, pg/mL (IQR)	1428 (857–2655)	1887 (1077–3429)
Medizinische Vorgeschichte, n (%)		
HHI*	1.124 (47,4)	577 (31,0)
T2DM†	1.075 (45,3)	927 (49,8)
Mittlere eGFR, mL/min/1,73 $m^{2‡}$ (SD)	66,0 (19,6)	61,8 (21,7)
HI-Medikation, n (%)		
ACEi	1.332 (56,1)	867 (46,5)
ARB	675 (28,4)	451 (24,2)
MRA	1.696 (71,5)	1.306 (70,1)
ARNI	250 (10,5)	340 (18,3)

Empagliflozin ist nicht zugelassen zur Therapie der HFrEF.
*Für EMPEROR-Reduced galten die vorhergehenden 12 Monate. †Festgelegt mittels einer Kombination der medizinischen Vorgeschichte und des HbA1c-Wertes vor der Behandlung. ‡Formel der Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration.
ACEi, Angiotensin-Converting-Enzyme-Inhibitor; ARB, Angiotensin-Rezeptor-Blocker; ARNI, Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitor; CRT-D, Kardiale Resynchronisationstherapie - Defibrillator; CRT-P, Kardiale Resynchronisationstherapie - Herzschrittmacher; HHI, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz; HI, Herzinsuffizienz; ICD, implantierbarer Kardioverter-Defibrillator; IQR, Interquartilsabstand; LVEF, linksventrikuläre Ejektionsfraktion; MRA, Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonist; NT-proBNP, N-terminales Pro-B-Typ natriuretisches Peptid; NYHA, New York Heart Association; SD, Standardabweichung.

Modifiziert nach: Zannad F, et al. Lancet 2020; 396:819-29

EMPEROR-Reduced

Composite renal endpoint (end-stage kidney disease or sustained profound decrease in eGFR)



Patients at risk								
Placebo	1867	1592	1501	1136	1058	681	357	259
Empagliflozin	1863	1599	1532	1155	1062	687	391	276

RRR 50%

ARR 1.5%

HR 0.50
(95% CI 0.32, 0.77)

Empagliflozin:
30 patients with event
Rate: 1.6/100 patient-years
Placebo:
58 patients with event
Rate: 3.1/100 patient-years

Composite renal endpoint is defined as chronic dialysis, renal transplant, sustained reduction of ≥40% eGFR or sustained eGFR <15 ml/min/1.73 m² for patients with eGFR ≥30 ml/min/1.73 m² at baseline (<10 ml/min/1.73 m² for patients with eGFR <30 ml/min/1.73 m² at baseline). Dialysis is regarded as chronic if the frequency of dialysis is twice or more per week for at least 90 days. Cox regression model including covariates age, baseline eGFR (CKD-EPI), region, baseline diabetes status, sex, and baseline LVEF. CKD-EPI, Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; eGFR, estimated glomerular filtration rate; LVEF, left ventricular ejection fraction; PY, patient years. ARR, absolute risk reduction; RRR, relative risk reduction

Packer M et al. ESC online 2020, N Engl J Med 2020, Aug. 30,
Packer M et al. 2020 NEJM, DOI: 10.1056/NEJMoa2022190

SGLT2-Inhibitoren und kardiale Protektion

Potenzielle Mechanismen zur Reduktion der CV-Mortalität unter SGLT-2 Inhibitoren

„*Super Fuel*"-Theorie[1,2]
Fett- und Glukose-Verbrennung
⬇
Verbrennung von Ketonkörper
→ ATP-Synthese mit reduziertem O_2-Verbrauch

Körpergewicht↓[4]

Arterieller Blutdruck↓
Sympathiko-Tonus↓[3]



Inhibition des SGLT1/SMIT1/gp91phox NADPH-Oxidase-Komplex[4]
→ ROS-Entwicklung↓
→ Oxidativer Stress in ischämischen Geweben↓

Veränderung zellulärer Signalwege (z.B. PI3K/AKT, SERCA2a, etc.)
→ Verbesserung des Ca-Haushalts + Reduktion der diastolischen Dysfunktion[4]

Arterielle Gefäßsteifigkeit↓[3]

Inhibition des Na/H-Austauschers[4]
→ Na-Akkumulation in Myozyten↓
→ Ca-Akkumulation im Cytosol↓
→ Mitochondriales Ca↑ + Öffnung der MPTP /Zelltod↓

Diurese↑
Extrazelluläres Flüssigkeitsvolumen↓[3]

„schonende" Diurese?
(Mobilisierung von interstitiellem Volumen ohne neurohumorale Gegenregulation)

Unterschiedliche Mechanismen wurden diskutiert, bisher jedoch nicht klinisch bewiesen

AKT, Proteinkinase B; ATP, Adenosintriphosphat; Ca, Kalzium; CV, kardiovaskulär; H, Wasserstoff; HI, Herzinsuffizienz; MPTP, mitochondriale Permeabilitäts-Transitions-Pore; Na, Natrium; NADPH, Nicotinamidadenindinukleotidphosphat; PI3K, Phosphoinositid-3-Kinasen; ROS, *Reactive oxygen species*; SERCA2a, Calciumpumpe des sarcoplasmatischen und endoplasmatischen Reticulums 2a; SMIT1, *sodium-myoinositol co-transporter-1*.

Modifiziert nach: 1. Mudaliar S, et al. Diabetes Care 2016; 39:1115-22; 2. Ferrannini E, et al. Diabetes Care 2016; 39:1108-14; 3. Abdul-Ghani M, et al. Diabetes Care 2016; 39:717-25; 4. Bell RM, Yellon DM. Lancet Diabetes Endocrinol 2018; 6:435-7.

SGLT2-Inhibitoren und Reverse Remodelling/ andere Effekte

	ACEi/ ARB[1,2]	ARNI[3–5]	Beta-blockers[6]	MRAs[7,8]	Diuretics[3]	SGLT2 inhibitor[9]
Reverse remodelling	✓	✓	✓			✓
Preload, afterload, LV wall stress	✓	✓	✓	✓		✓
Na^+ natriuresis	✓	✓		✓	✓	✓
Kidney function, cardiorenal physiology	✓	✓				✓
Interstitial oedema					✓	✓

1. López-Sendón J et al. Eur Heart J. 2004;25:1454, 2. Schmieder RE. Am J Hypertens. 2005;18:720, 3. Ponikowski P et al. Eur J Heart Fail. 2016;18:891, 4. Damman K et al. J Am Coll Cardiol. 2018;6:489, 5. Januzzi JL et al. JAMA. 2019;322:1085
6. López-Sendón J et al. Eur Heart J. 2004;25:1341, 7. Pitt B et al. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother. 2017;3:48
8. Vizzardi E et al. Int J Cardiol Heart Vessel. 2014;3:6, 9. Farkouh ME, Verma S. J Am Coll Cardiol. 2018;71:2507

Herzinsuffizienz – ACC Update 2021 – SGLT2

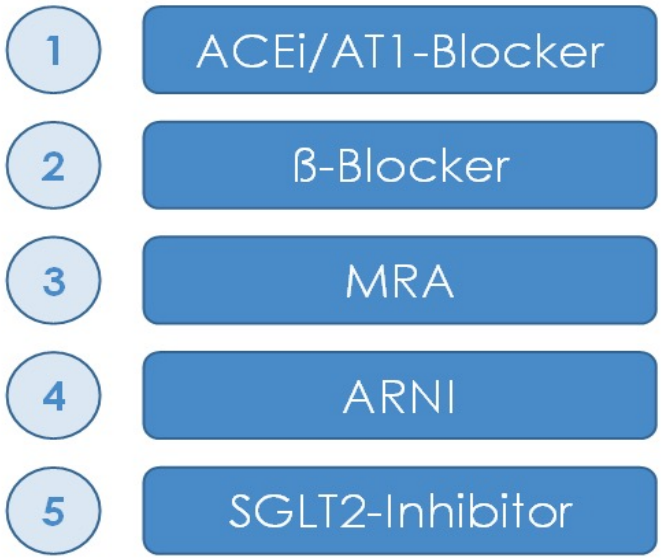
SGLT2 inhibitors are added in as part of the therapy for patients with chronic HFrEF who are already receiving beta-blockers, an ARNI/ACEI/ARB, and aldosterone antagonists, if not contraindicated. There is little data addressing the combination of an ARNI and an SGLT2 inhibitor. However, in both DAPA-HF and EMPEROR-Reduced, the benefit of SGLT2 inhibition was consistent in patients already treated with an ARNI, and a meta-

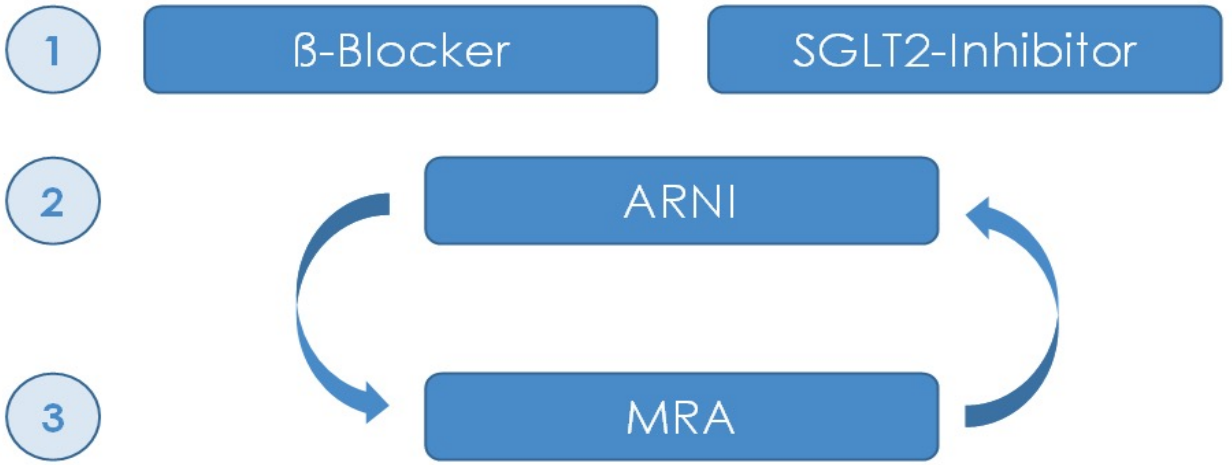
DAPA-HF
EMPEROR-HF

Achieving target or maximally tolerated doses of other drugs is not necessary before adding SGLT2 inhibitors. The loop diuretic dose may need to be adjusted based on close monitoring of weight and symptoms (46). In pa-

Maddox TM, et al. JACC 2021; Jan 11, 2021 . • Epublished DOI: 10.1016/j.jacc.2020.11.022 .

Früher Einsatz von SGLT2-Inhibitoren?





Reihenfolge nach „historischer Abfolge“

- **Titration zur Zieldosis bei jedem Schritt**
- **Übliche Zeitdauer > 6 Monate**

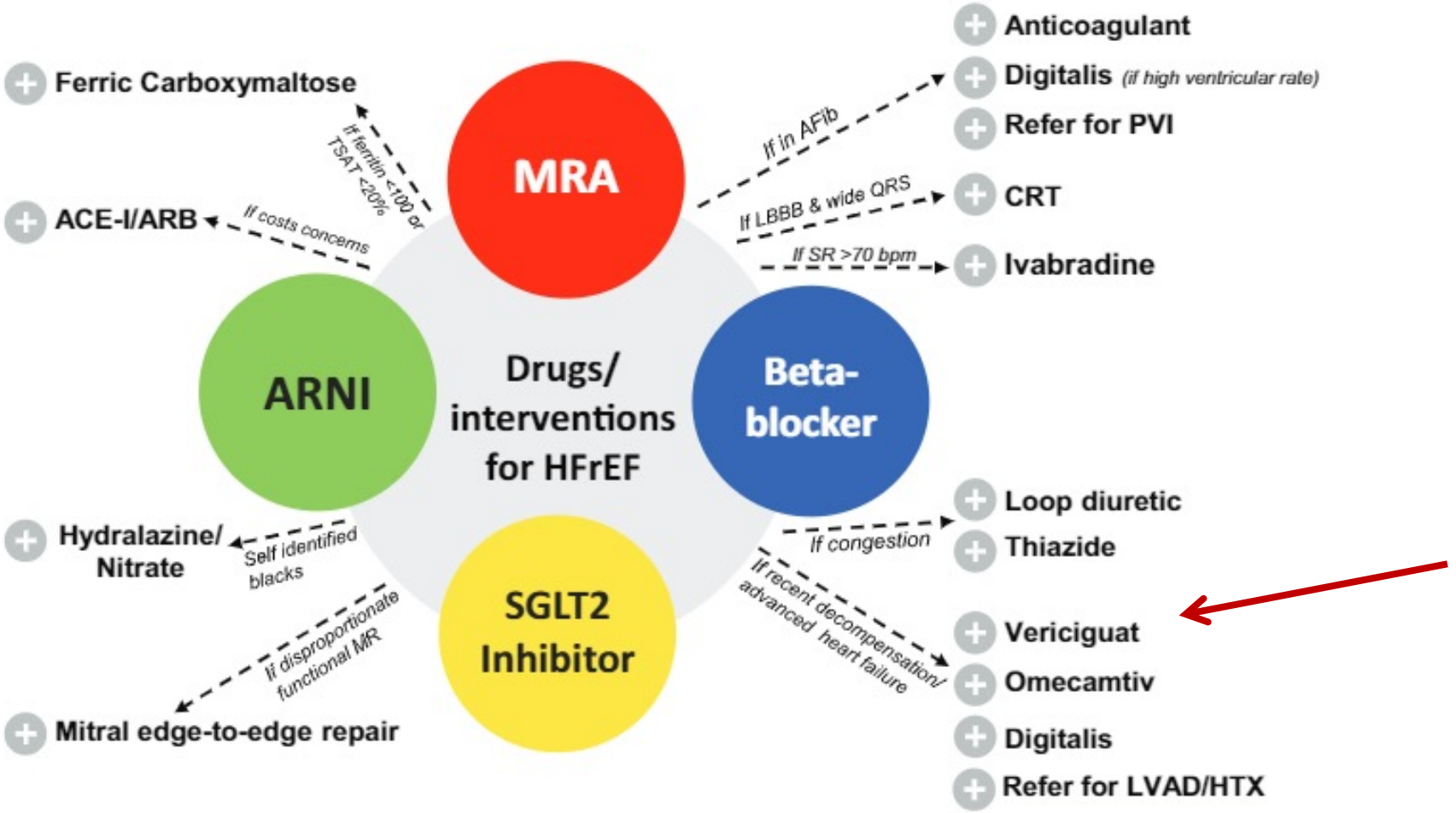
Reihenfolge nach „Sinnhaftigkeit“

- **Alle drei Schritte innerhalb von 4 Wochen empfohlen**
- **Titration zur Zieldosis erst nach Initiierung aller Medikationen**
- **Nicht die exakte Sequenz ist wichtig, sondern, in kurzer Zeit alle 4 Therapien zu implementieren**

McMurray J, Packer M, Circulation 2020; 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.052926.

Therapiebausteine bei Herzinsuffizienz

„The fantastic Four“

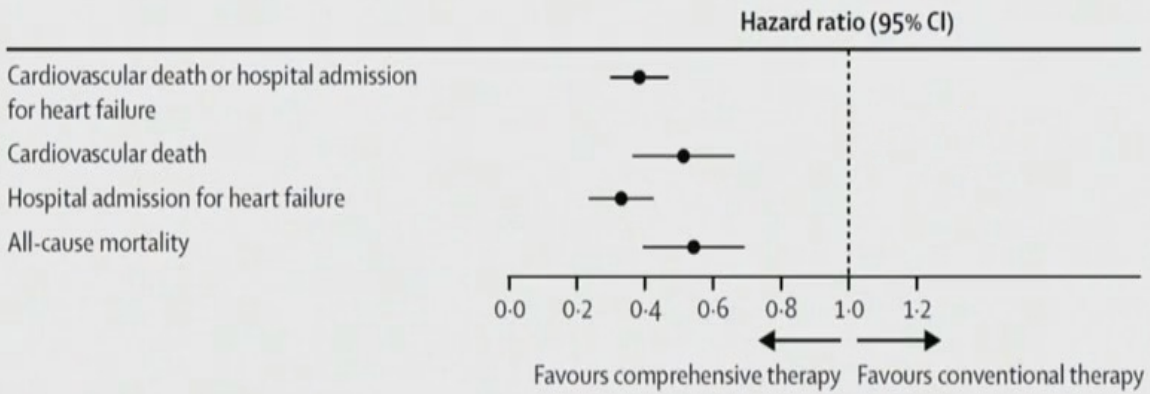


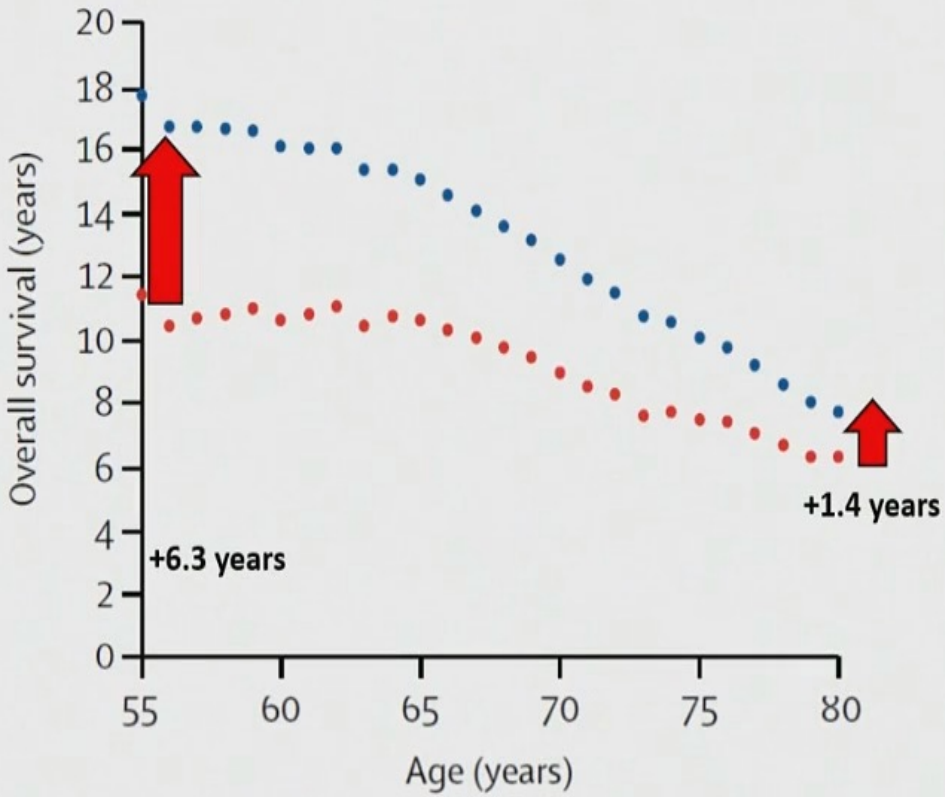
Bauersachs J, Eur Heart J 2021; doi:10.1093/eurheartj/ehaa1012

Herzinsuffizienz: Therapie-Optimierung

Estimation of lifetime benefits of comprehensive medical heart failure treatment

	EMPHASIS-HF[6] (n=2737)	PARADIGM-HF[9] (n=8399)	DAPA-HF[8] (n=4744)
Comparison	Eplerenone vs placebo	Sacubitril–valsartan vs enalapril	Dapagliflozin vs placebo
Enrolment period	2006–10	2009–12	2017–18
Median follow-up, months	21 (10–33)	27 (19–36)	18 (13–21)
Age, years	69 (8)	64 (11)	66 (11)





comprehensive pharmacological therapy (ARNI, β blocker, MRA, and SGLT2 inhibitor) versus conventional therapy (ACEi / ARB and β blocker)

Vaduganathan M et al, Lancet 2020, doi:1016/S0140-6736(20) 30748-0

Vericiguat - Stimulator der Guanylatcyclase

NEWS

VICTORIA Trial of Vericiguat for Worsening HF Meets Primary Endpoint

Top-line results indicate that the investigational drug reduced the risk of CV death/heart failure hospitalization.



By Todd Neale | November 20, 2019



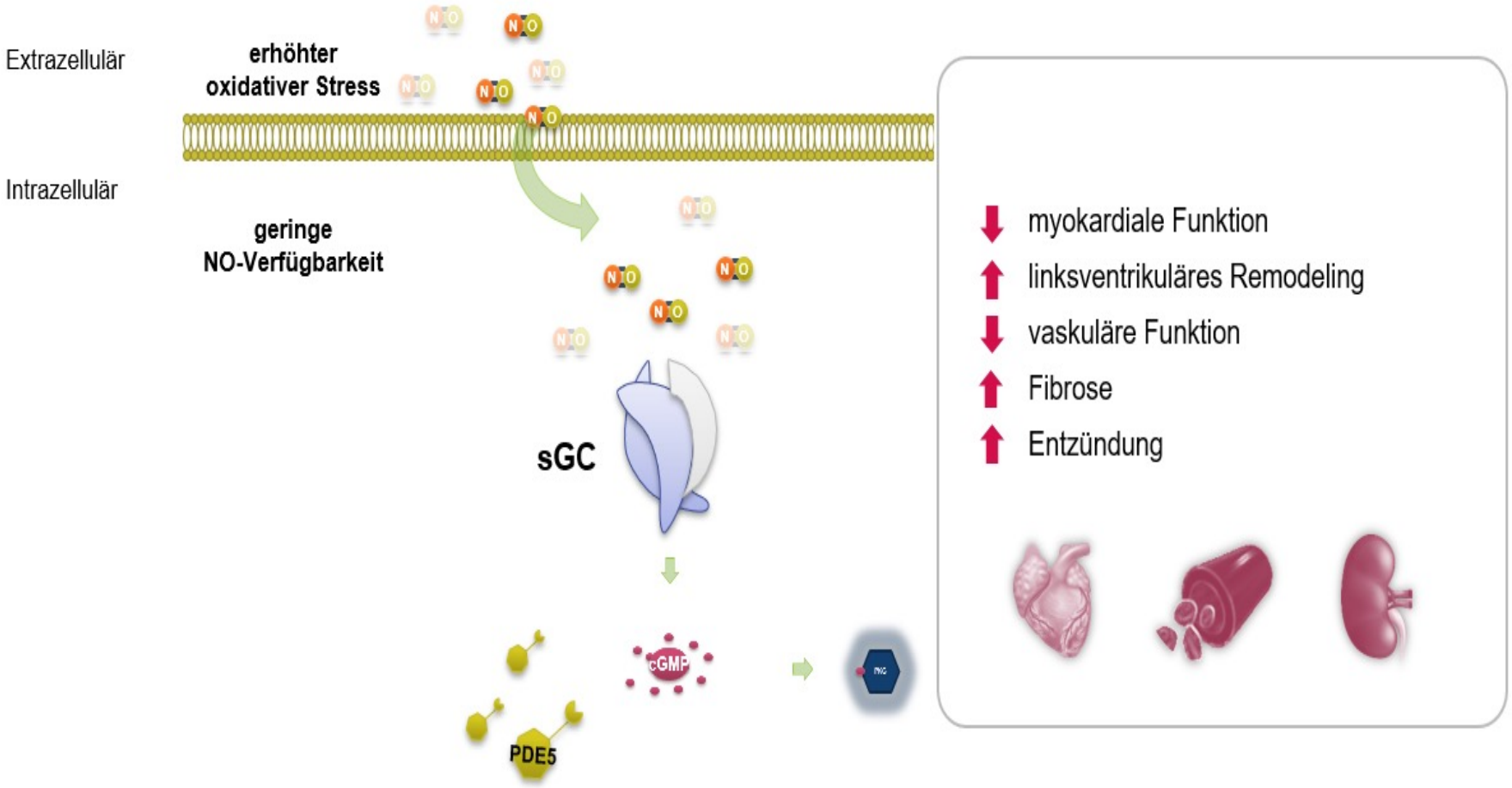
The phase III VICTORIA trial of vericiguat, an investigational drug for patients worsening chronic heart failure and reduced ejection fraction, met its primary endpoint, drugmakers Merck and Bayer AG announced on Monday.

The soluble guanylate cyclase stimulator reduced the composite endpoint of CV death or heart failure hospitalization compared with placebo when given on top of standard therapies, according to a press release. No additional details were provided.

VICTORIA, conducted in more than 600 centers in 42 countries, enrolled 5,050 patients with a history of chronic heart failure before a qualifying decompensation

TCT-MD/the heart beat, Nov. 2019

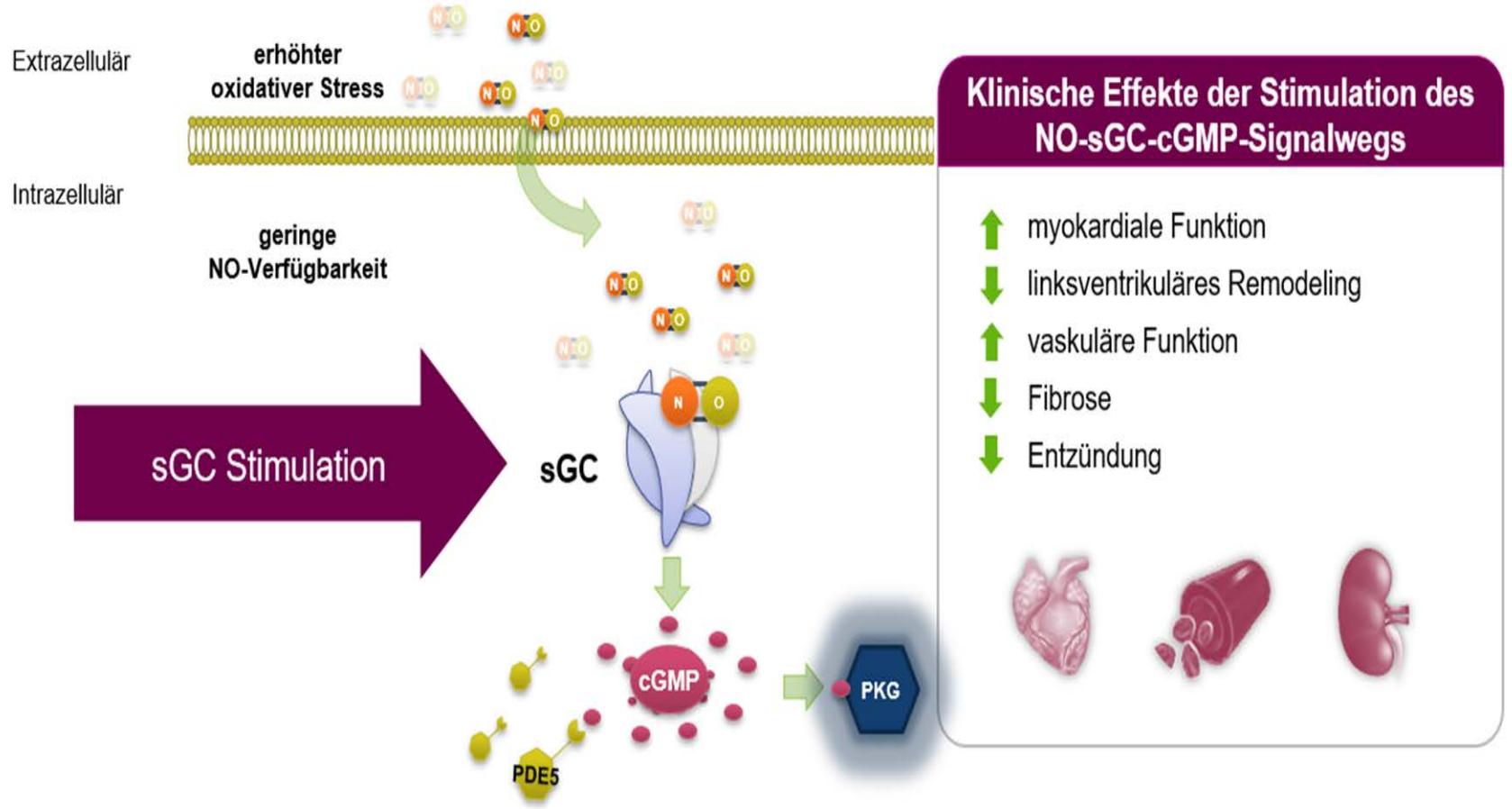
Der NO-sGC-cGMP-Signalweg wurde bisher bei Herzinsuffizienz medikamentös nicht adressiert[1-4]



cGMP = zyklisches Guanosinmonophosphat; HF = Herzinsuffizienz; NO=Stickoxid; PDE5 = Phosphodiesterase Typ 5; sGC = lösliche Guanylatcyclase; PKG: Protein Kinase G

1. Breitenstein S et al. *Handb Exp Pharmacol*. 2017; 243:225-47. 2. Buys ES et al. *Cardiovasc Res.* 2008; 79:179-86. 3. Gheorghiade M et al. *Heart Fail Rev*. 2013; 18:123-34. 4. Armstrong PW et al. *JACC Heart Fail*. 2018; 6:96-104.

Der NO-sGC-cGMP-Signalweg wurde bisher bei Herzinsuffizienz medikamentös nicht adressiert[1-4]



Vericiguat stimuliert die sGC direkt und selektiv. Auf diese Weise wird die cGMP-Produktion auch unter Bedingungen mit niedrigen NO-Spiegeln bei HF erhöht.[4]

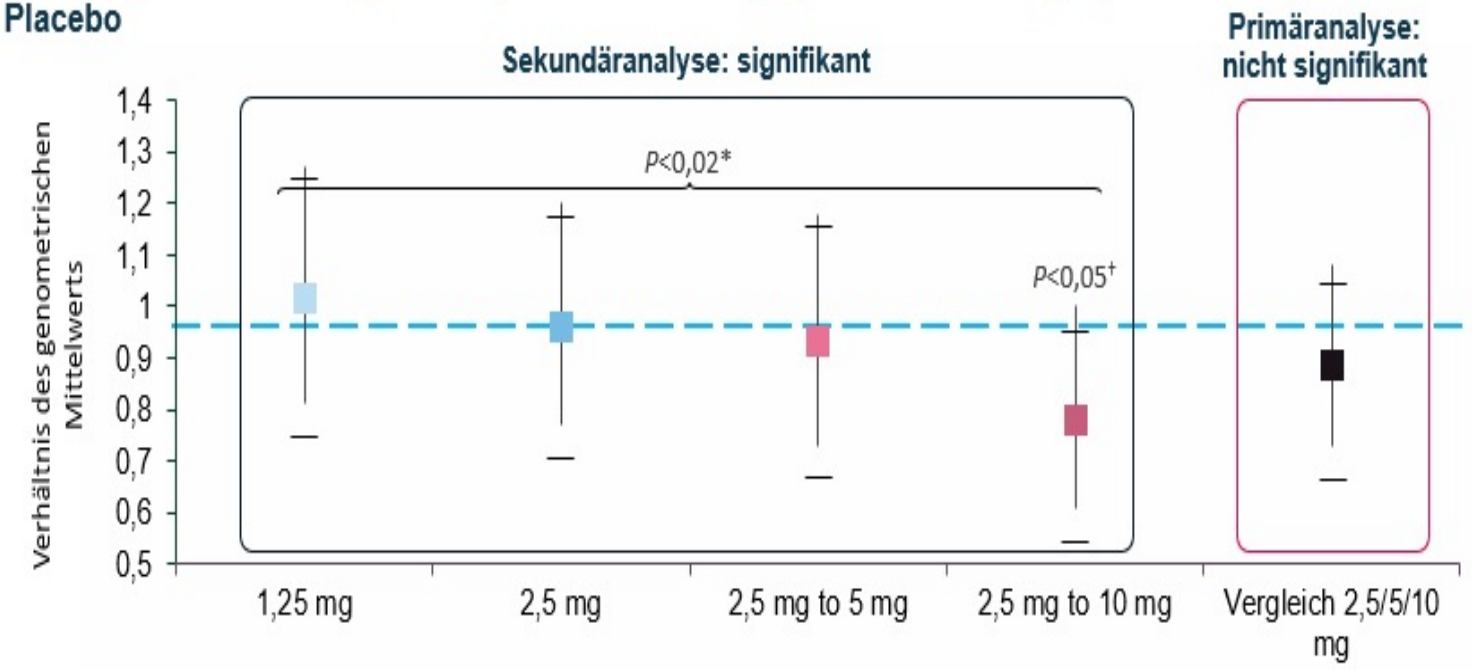
cGMP = zyklisches Guanosinmonophosphat; HF = Herzinsuffizienz; NO=Stickoxid; PDE5 = Phosphodiesterase Typ 5; sGC = lösliche Guanylatcyclase; PKG: Protein Kinase G

1. Breitenstein S et al. *Handb Exp Pharmacol*. 2017; 243:225-47. 2. Buys ES et al. *Cardiovasc Res.* 2008; 79:179-86. 3. Gheorghiade M et al. *Heart Fail Rev*. 2013; 18:123-34. 4. Armstrong PW et al. *JACC Heart Fail*. 2018; 6:96-104.

SOCRATES-REDUCED

Phase 2 Studie zur Dosisfindung und Untersuchung der Wirkung von Vericiguat in HFrEF

Primärer Endpunkt: Änderung des NT-proBNP-Niveaus gegenüber dem Ausgangswert im Vergleich von Vericiguat und Placebo



Während es keinen signifikanten Unterschied in den NT-proBNP-Werten zwischen der gepoolten Vericiguat- und der Placebo-Gruppe gab, waren höhere Dosen von Vericiguat mit niedrigeren NT-proBNP-Werten verbunden

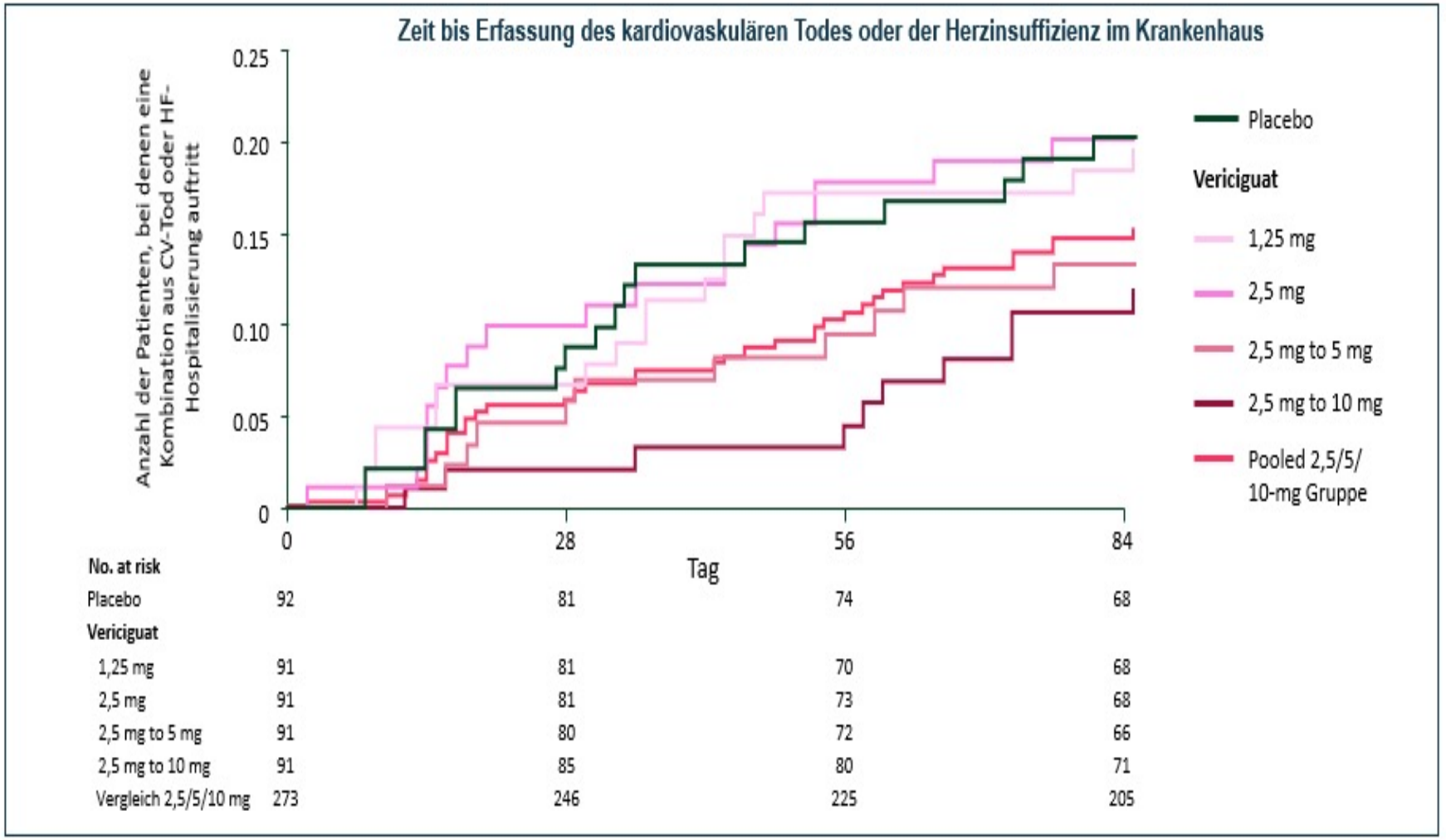
Fehlerbalken geben 90% Konfidenzintervalle an. *Explorative Analyse der abnehmenden Steigerung unter den Vericiguat-Gruppen. †Explorativer paarweiser Vergleich der 10-mg Zieldosisgruppe mit Placebo; 1-seitiger Test.

NT-proBNP=N-terminales natriuretisches Peptid vom Pro-B-Typ

Gheorghiade M et al. *JAMA*. 2015;314(21):2251-2262.

SOCRATES-REDUCED

CV Tod und HF Hospitalisierung waren bei höheren Dosen von Vericiguat reduziert numerisch



No. at risk				
Placebo	92	81	74	68
Vericiguat				
1,25 mg	91	81	70	68
2,5 mg	91	81	73	68
2,5 mg to 5 mg	91	80	72	66
2,5 mg to 10 mg	91	85	80	71
Vergleich 2,5/5/10 mg	273	246	225	205

CV= kardiovaskulär; HF=Herzinsuffizienz; NT-proBNP=N-terminals natriuretisches Peptid vom Pro-B-Typ

Gheorghiade M et al. *JAMA*. 2015;314(21):2251-2262.

VICTORIA-Studie

Vericiguat bei systol. Herzinsuffizienz

VICTORIA untersuchte gezielt Patienten mit sich verschlechternder chronischer HF[1–3]

Symptomatische chronische HF

- NYHA Klasse II–IV
- LVEF <45%
- aktuelle HF Therapie

&

HF-Verschlechterungs-ereignis

- kürzlich HF Dekompensation
  - HF Hospitalisierung
  - i.v.- Diuretika Gabe
- Erhöhte natriuretische Peptide

Patienten konnten ambulant oder stationär randomisiert werden, mussten aber klinisch stabil sein (z.Bsp. SBP ≥100 mmHg, keine i.v.-Medikation ≥ 24h)

Keine *run-in* Phase

HF: Herzinsuffizienz; i.v.: intravenös; LVEF: links ventrikuläre Auswurffraktion; NYHA: New York Heart Association; SBP: systolischer Blutdruck.

1. Armstrong PW et al. *JACC Heart Fail.* 2018;6:96–104; 2. Hicks KA et al. *Circulation.* 2015;132:302–361; 3. EMA. CPMP/EWP/235/95, Rev.2. Accessed July 23, 2019.

VICTORIA-Studie

Vericiguat bei systol. Herzinsuffizienz

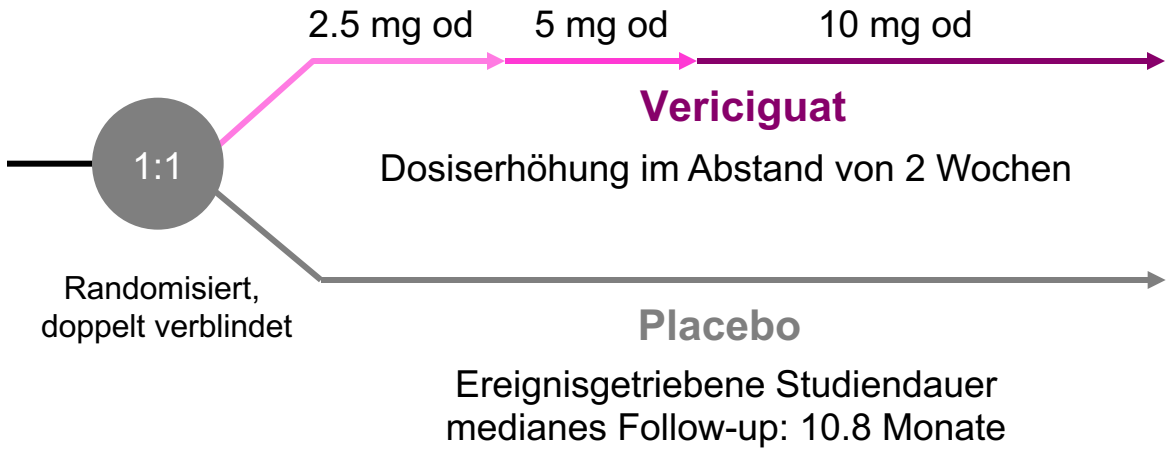
Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Vericiguat vs. Placebo vor dem Hintergrund der üblichen HF- Standardbehandlung bei Patienten mit sich verschlechternder chronischer Herzinsuffizienz (EF<45%)

N=5050

Einschlusskriterien:

- EF <45%
- NYHA Klasse II–IV
- Aktuelle HF Therapie
- **Vorherige HFH innerhalb 6 Monate** oder ambulante i.v. Diuretika Gabe aufgrund von HF innerhalb 3 Monate
- Erhöhte natriuretische Peptide
- SBP ≥100 mmHg
- eGFR ≥15 ml/min/1.73 m^2

VICTORIA Phase III: Studiendesign[1,2]



Primärer Endpunkt: Zeit bis zum ersten Auftreten des kombinierten Endpunktes aus CV Tod und HFH

Sekundäre Endpunkte:

- Zeit bis zum CV Tod
- Zeit bis zur ersten HFH
- Zeit bis zur ersten und zu weiteren HFH
- Zeit bis zum ersten Auftreten des kombinierten Endpunktes aus Tod jeglicher Ursache und HFH
- Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache
- Sicherheit und Verträglichkeit

Alle Probanden erhielten eine Standard HF-Therapie auf der Basis von relevanten Leitlinien ("ACCF/AHA" und "ESC Guidelines for the Management of Heart Failure")

ACCF: American College of Cardiology Foundation; AHA: American Heart Association; CV: kardiovaskulär; EF: Ejektiosnfraktion; eGFR: estimated glomerular filtration rate; ESC: European Society of Cardiology; FDA: Food and Drug Administration; HF: Herzinsuffizienz; HFH: Herzinsuffizienz Hospitalisierung; i.v.: intravenös; od: einmal täglich; NT-proBNP: N-terminals pro B-type natriuretisches Peptid; SBP: systolischer Blutdruck.

1. Armstrong PW et al. *JACC Heart Fail.* 2018;6:96–104; 2. Armstrong PW et al. *N Engl J Med.* 2020; doi:10.1056/NEJMoa1915928.

VICTORIA-Studie

Vericiguat bei systol. Herzinsuffizienz

Baseline characteristics[1,2]

	Vericiguat (n=2526)	Placebo (n=2524)
Mean age (SD)	**67.5 (12.2)**	**67.2 (12.2)**
Female sex, n (%)	**605 (24.0)**	**603 (23.9)**
Index event at randomization, n (%)		
HF hospitalization <3 months	**1673 (66.2)**	**1705 (67.6)**
HF hospitalization 3 to 6 months	**454 (18.0)**	**417 (16.5)**
IV diuretic for HF <3 months (no hospitalization)	**399 (15.8)**	**402 (15.9)**
EF, % (SD)	**29.0 (8.3)**	**28.8 (8.3)**
NYHA class III-IV baseline, n (%)	**1045 (41.4)**	**1024 (40.6)**
NT-proBNP, median (25^{th}-75^{th}) pg/mL	**2804 (1572 – 5380)**	**2821 (1548 – 5206)**
Triple guide-based therapy*, n (%)	**1480 (58.7)**	**1529 (60.7)**
ICD, BV pacemaker (or both)*, n (%)	**813 (32.2)**	**802 (31.8)**

DAPA-HF

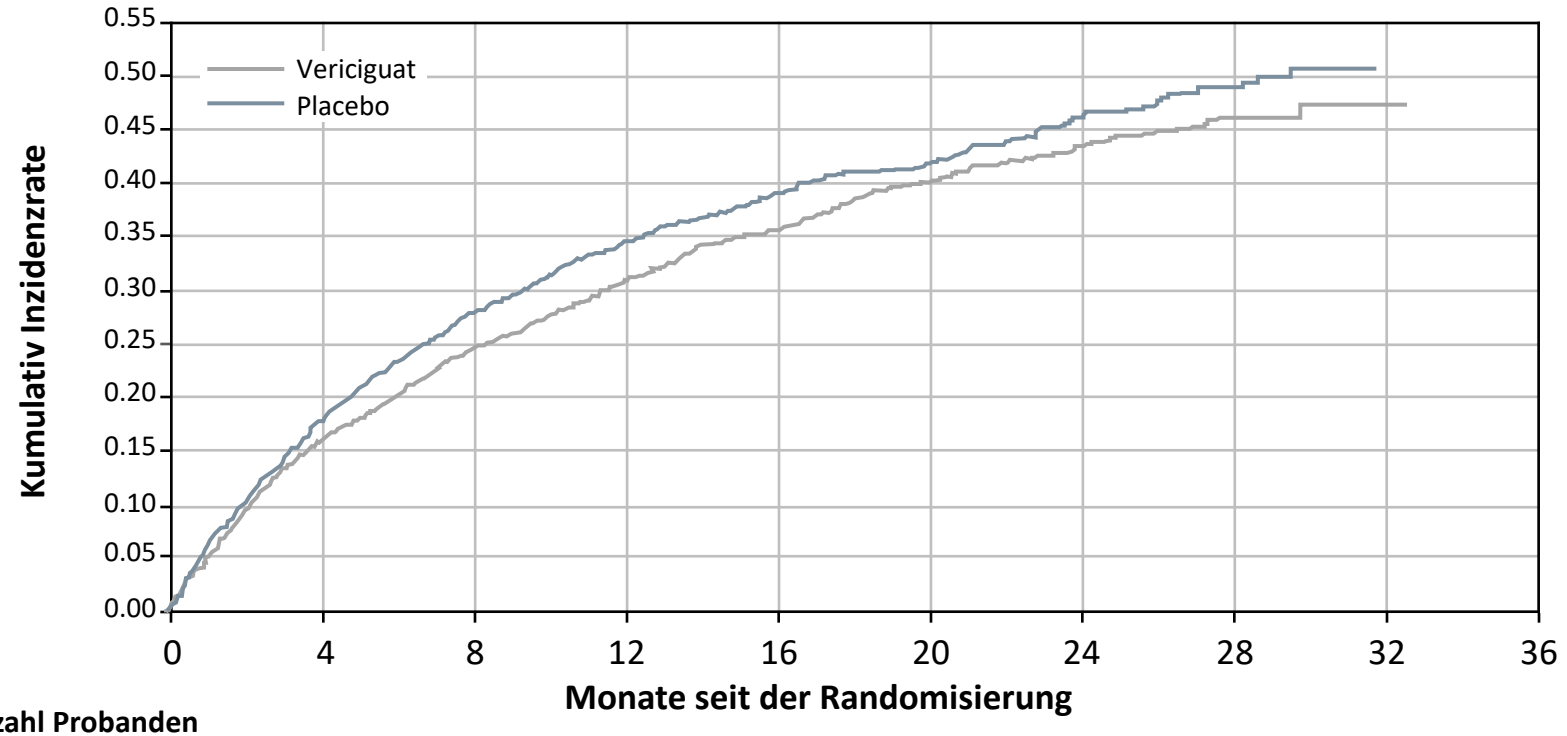
1428 (857–2655)

***For vericiguat / placebo %'s are of n's 2521 & 2519**
BV, biventricular; ICD, implantable cardioverter defibrillator

1. Armstrong PW, et al. N Engl J Med 2020; doi 10.1056/NEJMoa1915928; [Epub ahead of print]; 2. Butler J, et al. Circulation 2020; doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047086; [Epub ahead of print].

VICTORIA – Primärer Endpunkt

Zeit bis zum kardiovaskulären Tod oder erster HF-Hospitalisierung



Anzahl Probanden										
Vericiguat	2526	2099	1621	1154	826	577	348	125	1	0
Placebo	2524	2053	1555	1097	772	559	324	110	0	0

Mediane Behandlungs-dauer für primären Endpunkt: 10,8 Monate

Ereignisse pro 100 Patientenjahre
Vericiguat vs. Placebo
33.6% vs. 37.8%

***P*= 0,02**

HR: 0,90 (95% CI: 0,82-0,98)
ARR: 4,2%*
Jährliche NNT: 24†

*annualisierte ARR: 37.8 – 33.6 = 4.2 † Jährliche NNT: 100 / 4.2 = 24.

ARR, Absolute Risiko Reduktion; CI, Konfidenzintervall; HF, Herzinsuffizienz; HFH, Herzinsuffizienz Hospitalisierung; NNT, number needed to treat.

1. Armstrong PW, et al. Vericiguat in patients with heart failure with reduced ejection fraction. N Engl J Med. DOI: 10.1056/NEJMoa1915928.

VICTORIA-Studie

Vericiguat bei systol. Herzinsuffizienz

Primary and secondary outcomes

ARR=4.2%
NNT=24

	Vericiguat (n=2526)		Placebo (n=2524)		Treatment comparison	
	%	Events/ 100 pt-yrs	%	Events/ 100 pt-yrs	HR (95%)*	p-value†
Primary composite outcome	35.5	**33.6**	38.5	**37.8**	0.90 (0.82-0.98)	0.02
HF hospitalization	27.4		29.6			
Cardiovascular death‡	8.2		8.9			
Secondary outcomes						
Cardiovascular death	16.4	**12.9**	17.5	**13.9**	0.93 (0.81-1.06)	0.269
HF hospitalization	27.4	**25.9**	29.6	**29.1**	0.90 (0.81-1.00)	0.048
Total HF hospitalization		**38.3**		**42.4**	0.91 (0.84-0.99)	0.02
Secondary composite outcome	37.9	**35.9**	40.9	**40.1**	0.90 (0.83-0.98)	0.02
HF hospitalization	27.4		29.6			
All-cause mortality	10.5		11.3			
All-cause mortality	20.3	**16.0**	21.2	**16.9**	0.95 (0.84-1.07)	0.38

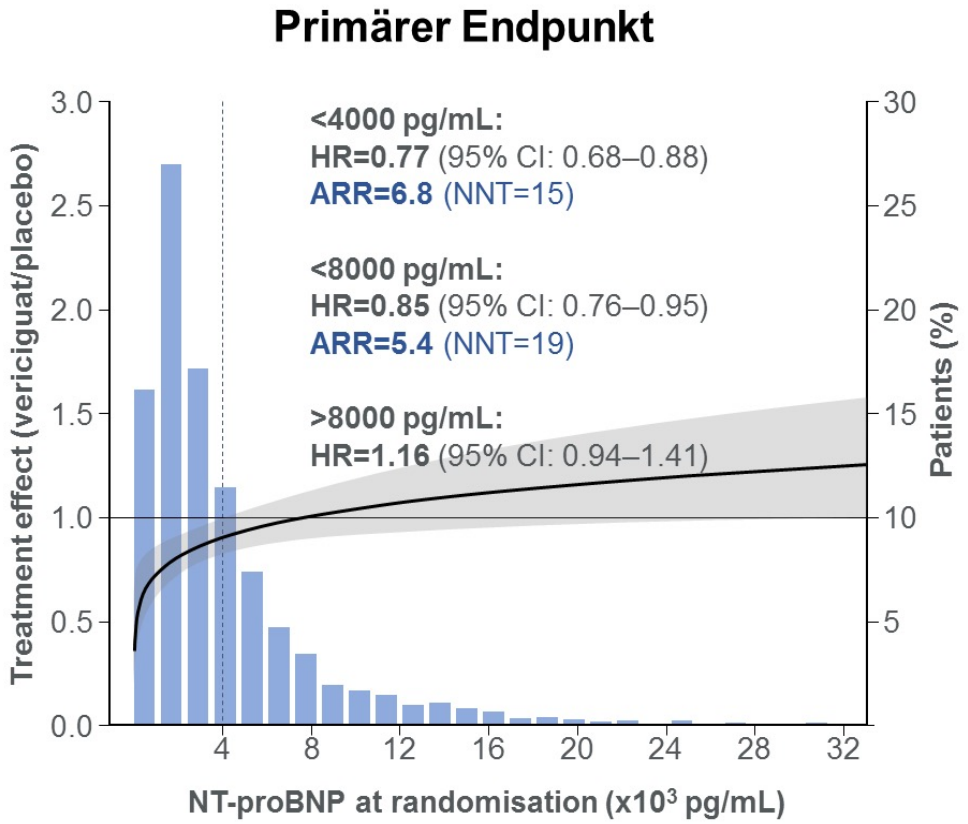
For patients with multiple events, only the first event contributing to the composite endpoint is counted in the table.
*Hazard ratio (Vericiguat over placebo) and confidence interval from Cox proportional hazard model controlling for stratification factors (defined by region and race). †From log-rank test stratified by the stratification factors defined by region and race. ‡Mortality components of the primary and secondary composite outcomes were not preceded by a heart failure hospitalization. Based on data up to the primary analysis cutoff date (18 Jun 2019).

1. Armstrong PW, et al. N Engl J Med 2020; doi 10.1056/NEJMoa1915928; [Epub ahead of print]; 2. Butler J, et al. Circulation 2020; doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047086; [Epub ahead of print].
Armstrong PW | 402 LBCT 1. ACC 2020.

VICTORIA-Studie

Vericiguat bei systol. Herzinsuffizienz

Über das gesamte Spektrum der NT-proBNP-Spiegel hinweg war ein Behandlungseffekt mit Vericiguat bis zu 8000 pg/ml klar ersichtlich



Der Behandlungseffekt von Vericiguat im Vergleich zu Placebo war:

- **Evident** in den 86% der VICTORIA Studienpopulation mit NTproBNP <8000 pg/mL
- **Weiter verstärkt** in den 65% der VICTORIA Studienpopulation mit NTproBNP <4000 pg/mL

Post-hoc Analyse

CI, confidence interval; CV, cardiovascular; HF, heart failure; HR, hazard ratio; NT-proBNP, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide
Ezekowitz JA et al. Oral Presentation at *HFA Discoveries* 2020, Ezekowitz JA et al. *JACC HF 2020 in press*.

Welcher Patient ist für die Behandlung mit Vericiguat geeignet?

Verquvo (Vericiguat) ist in folgenden Szenarien denkbar:

- **Postakutphase nach kardialer Dekompensation (noch stationär oder früh ambulant)**
- **Verschlechterung: vorherige Dekompensation und dann wiederkehrende Symptomatik**

ESC Herzinsuffizienz-Leitlinie 2021

ESC European Society of Cardiology

European Heart Journal (2021) **00**, 1–128
doi:10.1093/eurheartj/ehab368

ESC GUIDELINES

2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure

Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC)

With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC

Authors/Task Force Members: Theresa A. McDonagh* (Chairperson) (United Kingdom), Marco Metra * (Chairperson) (Italy), Marianna Adamo (Task Force Coordinator) (Italy), Roy S. Gardner (Task Force Coordinator) (United Kingdom), Andreas Baumbach (United Kingdom), Michael Böhm (Germany), Haran Burri (Switzerland), Javed Butler (United States of America), Jelena Čelutkienė (Lithuania), Ovidiu Chioncel (Romania), John G.F. Cleland (United Kingdom), Andrew J.S. Coats (United Kingdom), Maria G. Crespo-Leiro (Spain), Dimitrios Farmakis (Greece), Martine Gilard (France), Stephane Heymans

Downloaded from https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article/doi/10

Mc Donagh TA et al. Europ Heart J. 2021; doi:10.1093/eurheartj/ehab368

ESC Herzinsuffizienz-Leitlinie 2021

New recommendations

Recommendations	Class
Recommendations for treatment of chronic HF	
HFrEF	
Dapagliflozin or empagliflozin are recommended for patients with HFrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death.	I
Vericiguat may be considered in patients in NYHA class II–IV who have had worsening HF despite treatment with an ACE-I (or ARNI), a beta-blocker and an MRA to reduce the risk of CV mortality or HF hospitalization.	IIb

Mc Donagh TA et al. Europ Heart J. 2021; doi:10.1093/eurheartj/ehab368

ESC Herzinsuffizienz-Leitlinie 2021

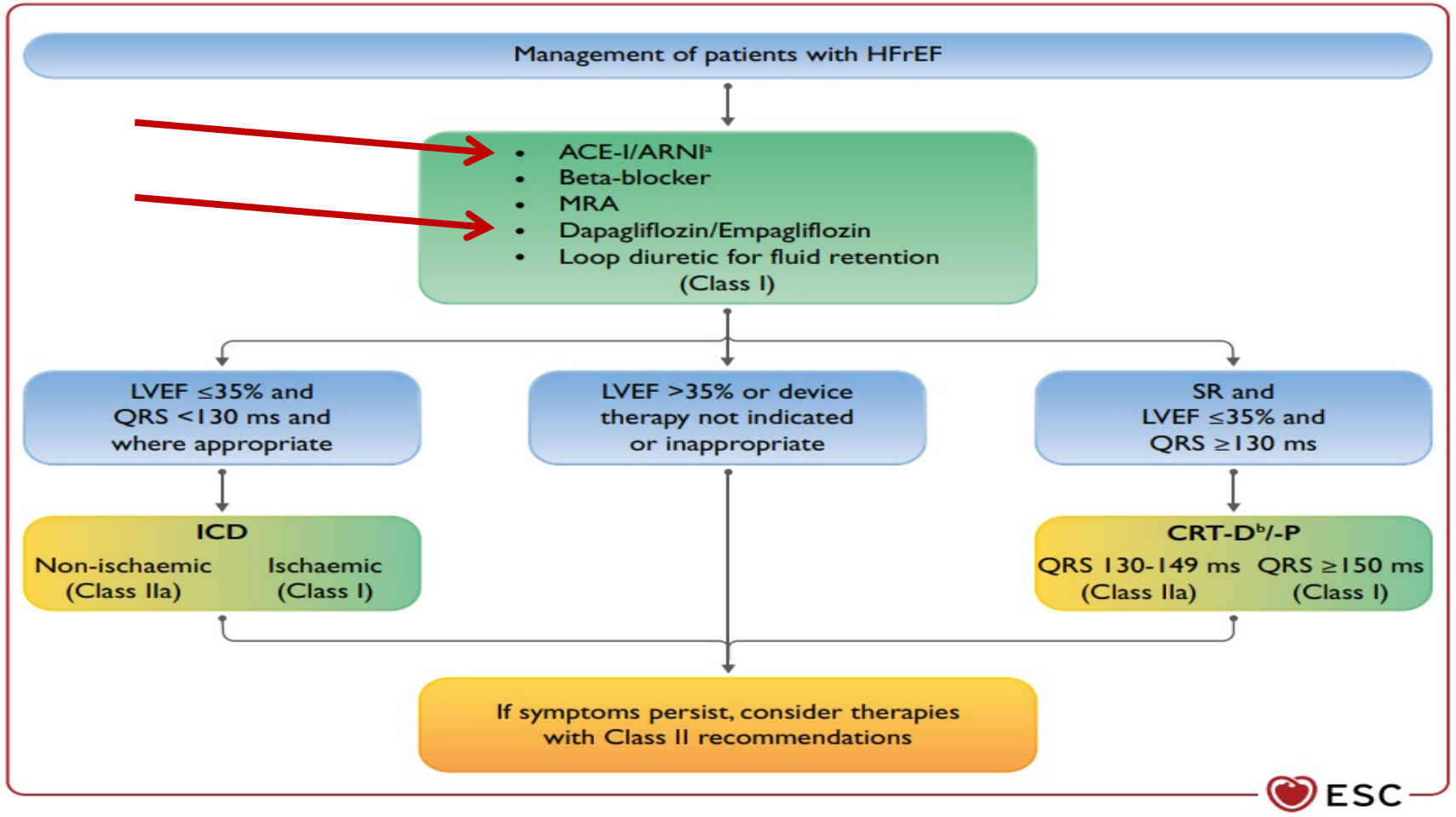


Figure 2 Therapeutic algorithm of Class I Therapy Indications for a patient with heart failure with reduced ejection fraction. ACE-I = angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARNI = angiotensin receptor-neprilysin inhibitor; CRT-D =cardiac resynchronization therapy with defibrillator; CRT-P = cardiac resynchronization therapy with pacemaker; ICD = implantable cardioverter-defibrillator; HFrEF = heart failure with reduced ejection fraction; MRA = mineralocorticoid receptor antagonist; QRS = Q, R, and S waves (on a 12-lead electrocardiogram); SR = sinus rhythm. [a]As a replacement for ACE-I. [b]Where appropriate. Class I = green. Class IIa = Yellow.

Mc Donagh TA et al. Europ Heart J. 2021; doi:10.1093/eurheartj/ehab368

ESC Herzinsuffizienz-Leitlinie 2021

5.3 Drugs recommended in all patients with heart failure with reduced ejection fraction

Pharmacological treatments indicated in patients with (NYHA class II–IV) heart failure with reduced ejection fraction (LVEF ≤40%)

Recommendations	Class[a]	Level[b]
An ACE-I is recommended for patients with HFrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death.[110–113]	I	A
A beta-blocker is recommended for patients with stable HFrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death.[114–120]	I	A
An MRA is recommended for patients with HFrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death.[121,122]	I	A
Dapagliflozin or empagliflozin are recommended for patients with HFrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death.[108,109]	I	A
Sacubitril/valsartan is recommended as a replacement for an ACE-I in patients with HFrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death.[105]	I	B

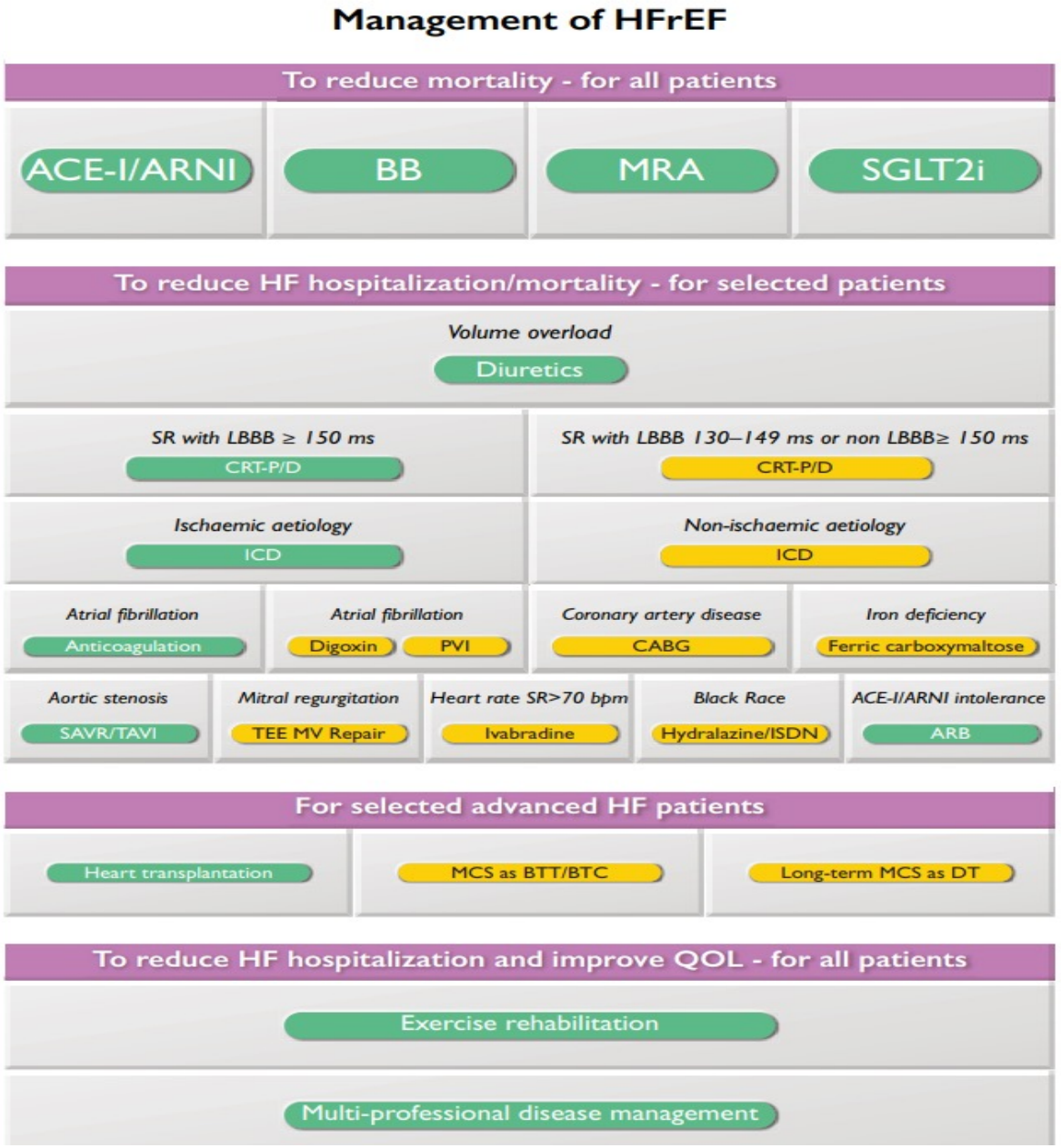
©ESC 2021

ACE-I = angiotensin-converting enzyme inhibitor; HF = heart failure; HFrEF = heart failure with reduced ejection fraction; LVEF = left ventricular ejection fraction; MRA = mineralocorticoid receptor antagonist; NYHA = New York Heart Association.
[a]Class of recommendation.
[b]Level of evidence.

Initiation of sacubitril/valsartan in ACEi-naïve (i.e. de novo) patients with HFrEF may be considered (class of recommendation IIb, level of evidence B).

Mc Donagh TA et al. Europ Heart J. 2021; doi:10.1093/eurheartj/ehab368

ESC Herzinsuffizienz-Leitlinie 2021



Komorbiditäten

Mc Donagh TA et al. Europ Heart J. 2021;
doi:10.1093/eurheartj/ehab368

Differentialtherapie der Herzinsuffizienz?

Grundlegende Therapieziele

Reduktion der Mortalität

Verhinderung von Hospitalisierungen aufgrund von HI

Verbesserung des klinischen Status, körperlicher Leistungsfähigkeit und Lebensqualität

Standardtherapie für alle Patienten (NYHA II-IV) mit HFrEF (LVEF ≤40%) zur Reduktion der Mortalität (Klasse I – Empfehlung)

ACEi/ ARNI	MRA	ß-Blocker	SGLT2i (mit und ohne T2D)

Weitere pharmakologische Therapieoptionen für ausgewählte Patienten

Diuretika bei Symptomen/Anzeichen für Volumenüberlastung

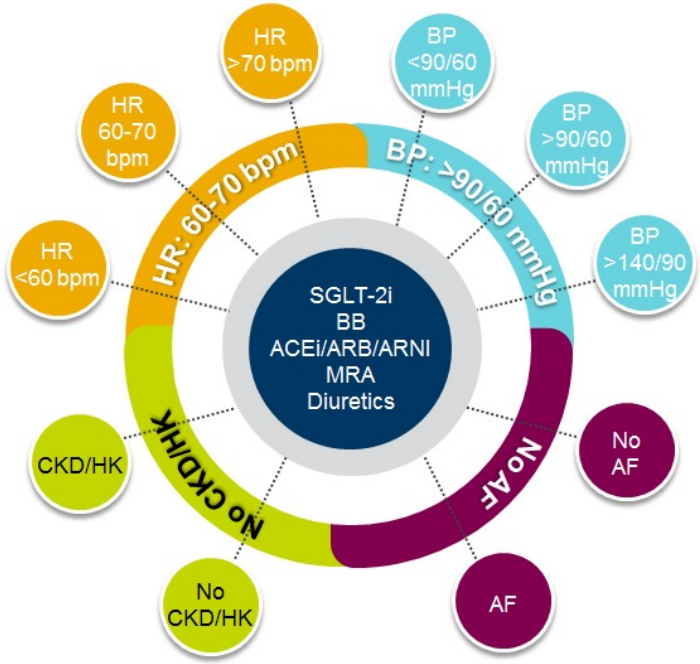
AT1-Blocker bei ACEi/ARNI-Unverträglichkeit	Ivabradin bei LVEF ≤35% und Herzfrequenz > 70 bpm:
Vericiguat bei Verschlechterung der HI trotz Therapie mit ACEi/ARNI, MRA, ß-Blocker	Hydralazin/ISDN bei Patienten mit schwarzer Ethnie* und ggf. bei Unverträglichkeit von ACEi/AT1-Blocker/ARNI
Digoxin, Antikoagulation, PVI bei Patienten mit Vorhofflimmern	Eisencarboxymaltose (i.v.) bei Eisenmangel

Mc Donagh TA et al. Europ Heart J. 2021; doi:10.1093/eurheartj/ehab368

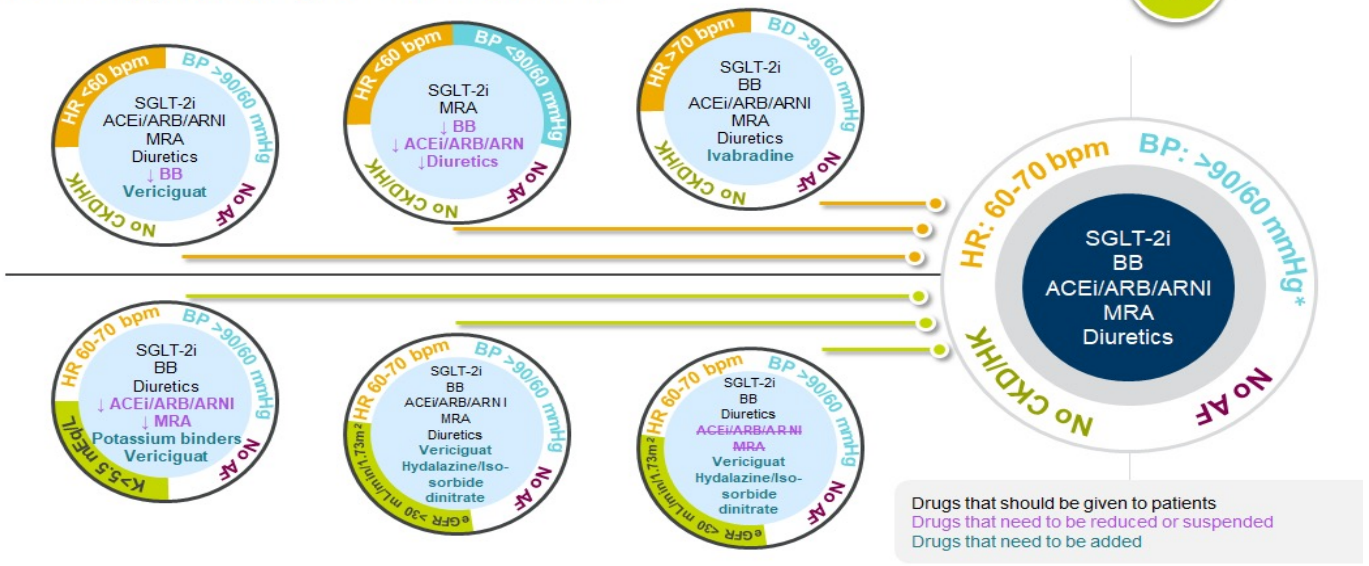
Differentialtherapie der Herzinsuffizienz?

Möglichst alle der Empfehlungsklasse I („the magic 4“)

- Herzrhythmusstörungen/VHF/Tachykardie: ß-Blocker
- Hypertonie: ACE-Hemmer/Sartan/ARNI
- Hypotonie: SGLT-2-Hemmer
- Niereninsuffizienz, Diabetes: SGLT-2-Hemmer
- Hyperkaliämie: ARNI
- Volumenüberlastung: Diuretika,SGLT-2-Hemmer
- Verschlechterungsereignis trotz Standardtherapie: Vericiguat



Congestion



Differentialtherapie der Herzinsuffizienz?

Anämie

Recommendations	Class of recommendation	Level of evidence
It is recommended that all patients with HF be periodically screened for anemia and iron deficiency with a full blood count, serum ferritin concentration and TSAT.	I	C
Intravenous iron supplementation with ferric carboxymaltose should be considered in symptomatic patients with LVEF ≤45% and iron deficiency, defined as serum ferritin <100 ng/mL or serum ferritin 100-299 ng/mL with TSAT <20%, to alleviate HF symptoms, improve exercise capacity and QoL. Ferinject	IIa	A
Intravenous iron supplementation with ferric carboxymaltose should be considered in symptomatic HF patients recently hospitalized for HF and with LVEF <50% and iron deficiency, defined as serum ferritin <100 ng/mL or serum ferritin 100-299 ng/mL with TSAT <20%, to reduce the risk of heart failure hospitalization.	IIa	B
Treatment of anemia in HF with erythropoietin-stimulating agents is not recommended in the absence of other indications for this therapy.	III	B

Amyloidose (Trans-Thyretin-Amyloidose)

Recommendations	Class of recommendation	Level of evidence
Tafamidis is recommended in patients with genetic testing proven hereditary hTTR-CMP and NYHA class I or II symptoms to reduce symptoms and CV hospitalization and mortality.	I	B
Tafamidis is recommended in patients with wtTTR-CA and NYHA class I or II symptoms to reduce symptoms and CV hospitalization and mortality.	I	B

Mc Donagh TA et al. Europ Heart J. 2021; doi:10.1093/eurheartj/ehab368

ESC Herzinsuffizienz-Leitlinie 2021

Pharmacological treatments to be considered in patients with (NYHA class II–IV) heart failure with mildly reduced ejection fraction

Recommendations	Class[a]	Level[b]
Diuretics are recommended in patients with congestion and HFmrEF in order to alleviate symptoms and signs.[137]	I	C
An ACE-I may be considered for patients with HFmrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death.[11]	IIb	C
An ARB may be considered for patients with HFmrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death.[245]	IIb	C
A beta-blocker may be considered for patients with HFmrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death.[12,119]	IIb	C
An MRA may be considered for patients with HFmrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death.[246]	IIb	C
Sacubitril/valsartan may be considered for patients with HFmrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death.[13,247]	IIb	C

© ESC 2021

ACE-I = angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB = angiotensin-receptor blocker; HF = heart failure; HFmrEF = heart failure with mildly reduced ejection fraction; MRA = mineralocorticoid receptor antagonist; NYHA = New York Heart Association.
[a]Class of recommendation.
[b]Level of evidence.

HFmrEF

Mc Donagh TA et al. Europ Heart J. 2021;
doi:10.1093/eurheartj/ehab368

ESC Herzinsuffizienz-Leitlinie 2021

Recommendations for the treatment of patients with heart failure with preserved ejection fraction

Recommendations	Class[a]	Level[b]
Screening for, and treatment of, aetiologies, and cardiovascular and non-cardiovascular comorbidities is recommended in patients with HFpEF (see relevant sections of this document).	I	C
Diuretics are recommended in congested patients with HFpEF in order to alleviate symptoms and signs.[137]	I	C

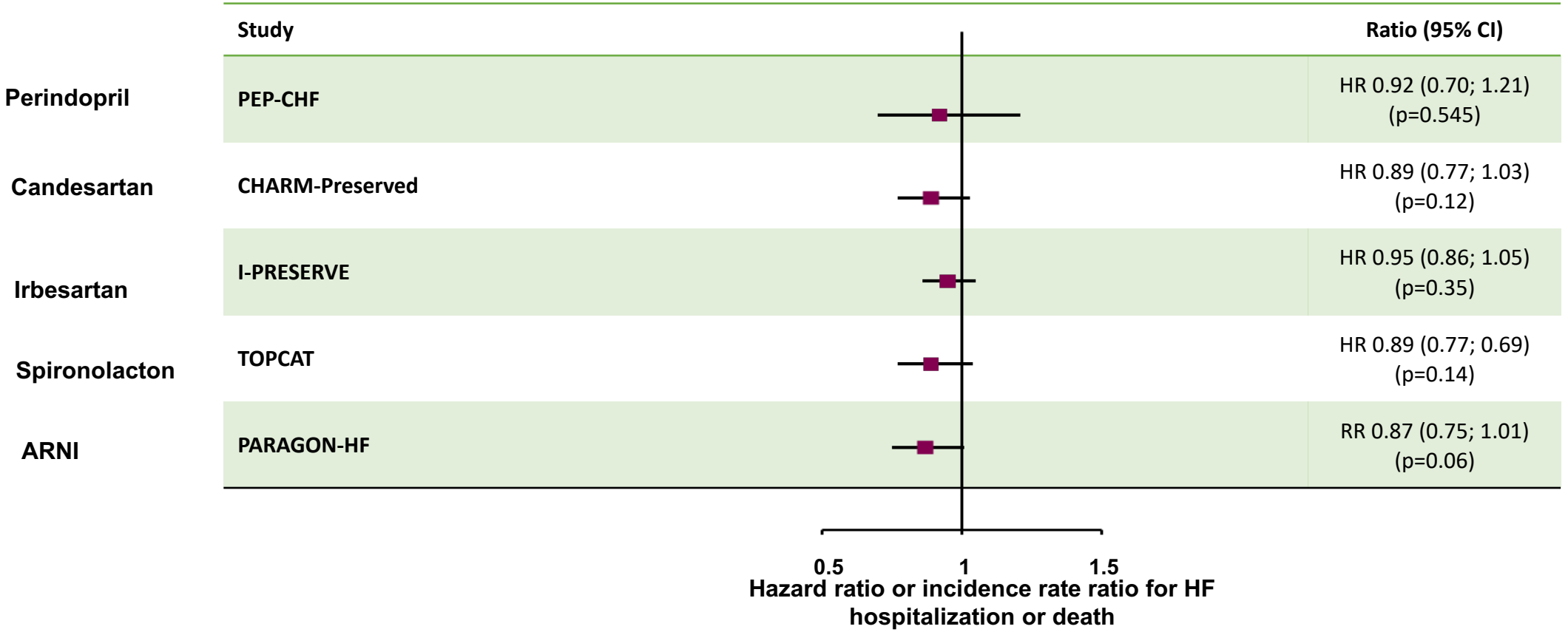
HFpEF = heart failure with preserved ejection fraction.
[a]Class of recommendation.
[b]Level of evidence.

© ESC 2021

HFpEF

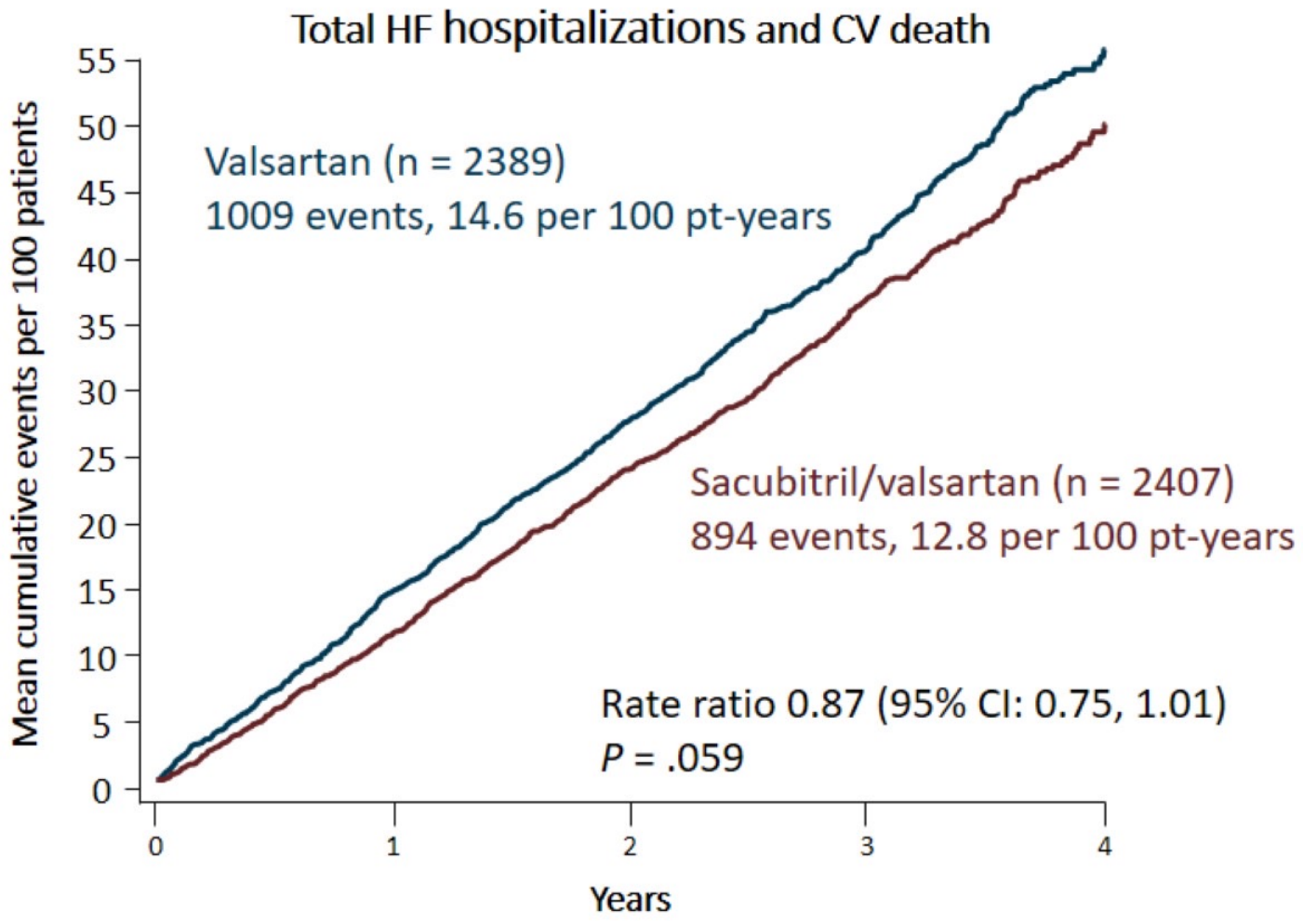
Mc Donagh TA et al. Europ Heart J. 2021; doi:10.1093/eurheartj/ehab368

Bisherige HFpEF-Studien erfolglos, wenn auch vielversprechend



Cleland JG, et al. Eur Heart J 2006; 27:2338-45; Yusuf S, et al. Lancet 2003; 362:777-81; Massie BM, et al. N Engl J Med 2008; 359:2456-67; Pitt B, et al N Engl J Med 2014; 370:1383-92.
McDonagh, T | Heart Failure Guidelines 2021. ESC-HF 2021.

PARAGON-HF-Trial (HFpEF)



*Semiparametric LWYY method.
Solomon SD, et al. *N Eng J Med.* 2019. [Epub ahead of print].

Key Inclusion Criteria

- ≥ 50 years of age and LVEF ≥ 45%
- Heart failure signs/symptoms (NYHA Class II–IV) requiring treatment with diuretic(s) for at least 30 days prior to enrollment
- Structural heart disease (LAE or LVH by echocardiography)
- Elevation in natriuretic peptides
  - NT-proBNP > 200 pg/mL if hospitalized for HF within 9 months, and > 300 pg/mL if not hospitalized; 3-fold increase for patients in AF at enrollment

Solomon SD, et al. *JACC Heart Fail.* 2017;5:471-482.

Entresto erstes Medikament bei HFpEF?

NEWS

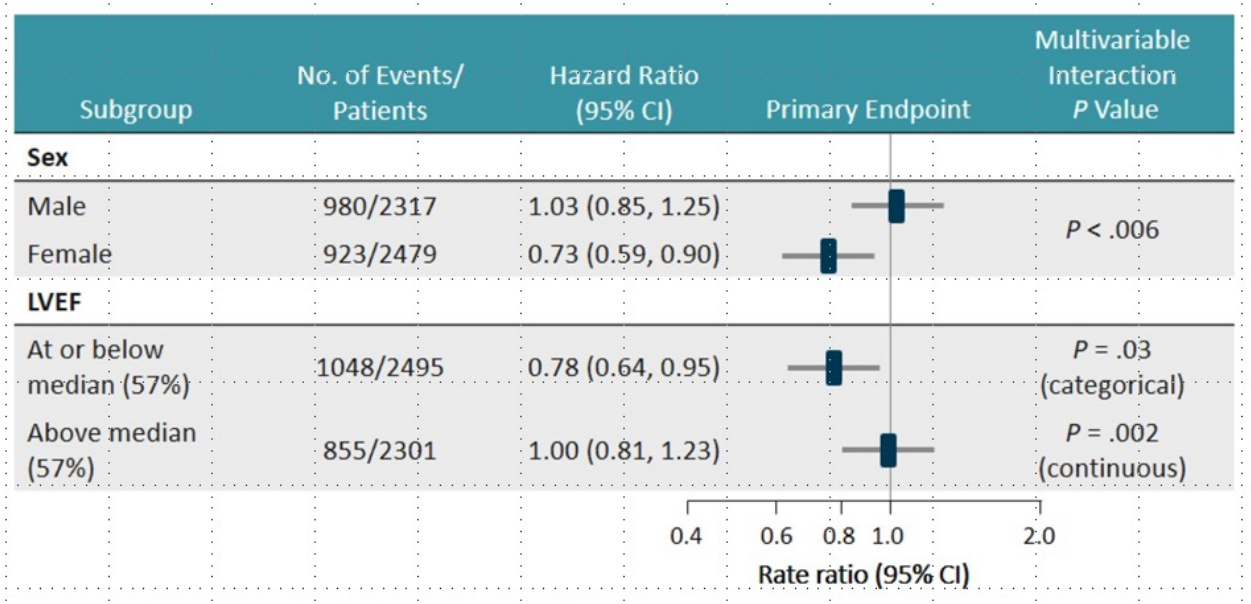
New FDA Indication Opens Up Use of Sacubitril/Valsartan in HFpEF

The ARNI is the first heart failure therapy with an FDA-approved indication that includes patients with preserved ejection fraction.

BY **TODD NEALE** | FEBRUARY 16, 2021



The US Food and Drug Administration has granted an expanded indication to sacubitril/valsartan (Entresto) that would allow for use of the therapy in at least some patients with heart failure and preserved ejection fraction (HFpEF), drugmaker Novartis announced Tuesday.

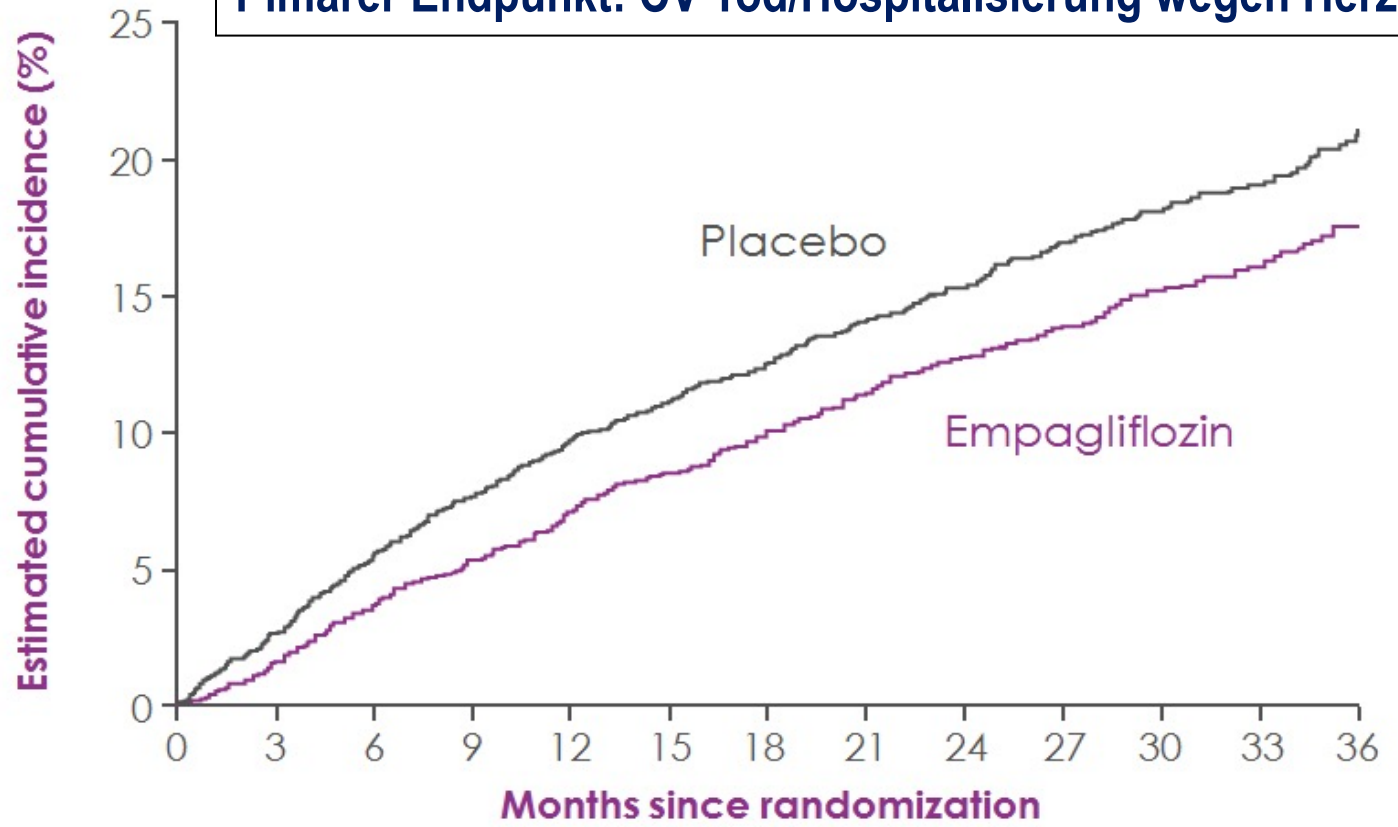


Solomon SD et al, N Engl J Med 2019

Februar 2021

EMPEROR-Preserved (HFpEF)

n: 5.988, EF >40%, NYHA II-IV, NT-proBNP >300 pg/ml (VHF: >900 pg/ml)
Pimärer Endpunkt: CV Tod/Hospitalisierung wegen Herzinsuff.



Patients at risk

Placebo	2991	2888	2786	2706	2627	2424	2066	1821	1534	1278	961	681	400
Empagliflozin	2997	2928	2843	2780	2708	2491	2134	1858	1578	1332	1005	709	402

RRR 21%

ARR 3.3%

NNT*=31

HR: 0.79
(95% CI: 0.69-0.90)
p<0.001

Empagliflozin:
415 (13.8%) patients with event
Rate: 6.9/100 patient-years
Placebo:
511 (17.1%) patients with event
Rate: 8.7/100 patient-years

Anker SD et al. N Engl J Med 2021, Aug. 27, DOI: 10.1056/NEJMoa2107038

EMPEROR-Preserved (HFpEF)

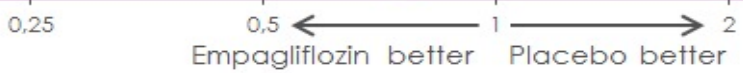
	Empagliflozin (n=2997)		Placebo (n=2991)		Hazard ratio (95% CI)	p-value
	n (%)	Events/100 patient-years	n (%)	Events/100 patient-years		
Primary composite outcome	415 (13.8)	6.9	511 (17.1)	8.7	0.79 (0.69-0.90)	<0.001
HHF	259 (8.6)	4.3	352 (11.8)	6.0	0.71 (0.60-0.83)	
CV death	219 (7.3)	3.4	244 (8.2)	3.8	0.91 (0.76-1.09)	

EMPEROR-Preserved was not designed to evaluate the effect of empagliflozin independently on individual components of the primary composite endpoint

Anker SD et al. N Engl J Med 2021, Aug. 27, DOI: 10.1056/NEJMoa2107038

EMPEROR-Preserved (HFpEF)

	Empagliflozin	Placebo	HR (95% CI)
	n with event/N analysed		
Overall	415/2997	511/2991	0.79 (0.69-0.90)
Baseline LVEF			
<50%	145/995	193/988	0.71 (0.57-0.88)
≥50% to <60%	138/1028	173/1030	0.80 (0.64-0.99)
≥60%	132/974	145/973	0.87 (0.69-1.10)
Baseline diabetes status			
Diabetes	239/1466	291/1472	0.79 (0.67-0.94)
No diabetes	176/1531	220/1519	0.78 (0.64-0.95)
Baseline eGFR (CKD-EPI)			
≥60 mL/min/1.73 m²	152/1493	189/1505	0.81 (0.65-1.00)
<60 mL/min/1.73 m²	263/1504	321/1484	0.78 (0.66-0.91)
Baseline NYHA class			
II	275/2435	361/2452	0.75 (0.64-0.87)
III/IV	140/562	150/539	0.86 (0.68-1.09)
HF hospitalization in ≤12 months			
No	258/2298	319/2321	0.81 (0.68-0.95)
Yes	157/699	192/670	0.73 (0.59-0.90)
Cause of HF			
Ischaemic	157/1079	177/1038	0.85 (0.69-1.06)
Non-ischaemic	258/1917	334/1953	0.75 (0.64-0.89)



Anker SD et al. N Engl J Med 2021, Aug. 27, DOI: 10.1056/NEJMoa2107038

Zusammenfassung Herzinsuffizienz

„Heart failure is common, costly, disabling, and deadly“

Vielversprechende neu Therapeutika sind verfügbar


Thank You!