

ARNI, SGLT2-Hemmer, Guanylatzyklase- und Myosin-Aktivatoren

Innovationen in der medikamentösen Therapie der Herzinsuffizienz

Amr Abdin, Michael Böhm, Universitätsklinikum des Saarlandes

Die Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz hat durch die neuen Therapieansätze wie ARNI und SGLT2-Inhibitoren zu einer Senkung der Mortalität und der Krankenhausaufnahme bei Patienten mit reduzierter Ejektionsfraktion geführt. In jüngster Zeit wurden weitere potenzielle Behandlungsmechanismen wie die Guanylatzyklase-Stimulatoren und die kardialen Myosin-Aktivatoren erforscht.

Die chronische Herzinsuffizienz (HI) betrifft weltweit etwa 2 % der erwachsenen Bevölkerung. Die Prävalenz der HI ist altersabhängig und reicht von weniger als 2 % bei Menschen unter 60 Jahren bis zu mehr als 10 % bei den über 75-Jährigen. Aufgrund der Weiterentwicklung der Behandlungsmöglichkeit der HI in den letzten 30 Jahren konnte eine signifikante Reduktion der Mortalitäts- und Hospitalisierungsraten bei Patienten mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF) erreicht werden [1]. Derzeit ist die Optimierung der leitliniengerechten Therapie für Patienten mit HFrEF der Hauptpfeiler zur Verbesserung der Lebensqualität und der Mortalität [2]. In den letzten 10 Jahren sind neue HI-Medikamente hinzugekommen, die auf verschiedene Pathomechanismen wirken, z. B. selektive Herzfrequenzreduktion (Ivabradin), verminderter Abbau natriuretischer Peptide durch Hemmung der neutralen Endopeptidase (Nepriylisin-Inhibitoren) und die Behandlung von Komorbiditäten (z. B. Eisenmangel) [3]. In jüngster Zeit wurden weitere potenzielle Behandlungsmechanismen erforscht, wie die Natrium-Glukose-Cotransporter (SGLT2)-Inhibitoren, die Guanylatzyklase-Stimulatoren (Vericiguat) und die kardialen Myosin-Aktivatoren (Omecamtiv mecarbil). Dieser Artikel fasst die neuen Entwicklungen in der pharmakologischen HI-Therapie zusammen und diskutiert die Umsetzungsstrategien in die Praxis, um die klinischen Ergebnisse weiter zu verbessern.

Probleme mit der Ejektionsfraktion bei der Therapieentscheidung

Die Wirksamkeit der medikamentösen Therapie bei chronischer HI ist für Patienten mit HFrEF gut belegt und wurde in der Studie EMPEROR-Preserved für Patienten mit erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF, EF \geq 50 %) erstmals gezeigt [2]. Zwischen diesen zwei Bereichen gibt es eine Lücke, die in bisherigen Studien nicht untersucht wurde (EF 41–49 %). Hierbei handelt es sich um Patienten mit sogenannter HFmrEF („heart failure with mildly reduced ejection fraction“) [2]. Außerdem wird diese Gruppe oft aus Patienten rekrutiert, die eine verschlechterte HFpEF oder eine verbesserte HFrEF haben und die daher

eine andere Prognose haben können [4]. Etwa 20 % aller HI-Patienten weisen eine HFmrEF auf; deren Ansprechen auf eine medikamentöse Therapie wurde bisher nicht in prospektiven Studien untersucht [4]. Sacubitril/Valsartan zeigte eine 20%ige Risikoreduktion bei Patienten mit HFrEF [5] und eine nominelle, aber nicht signifikante Risikoreduktion bei Patienten mit HFpEF [6, 7, 8].

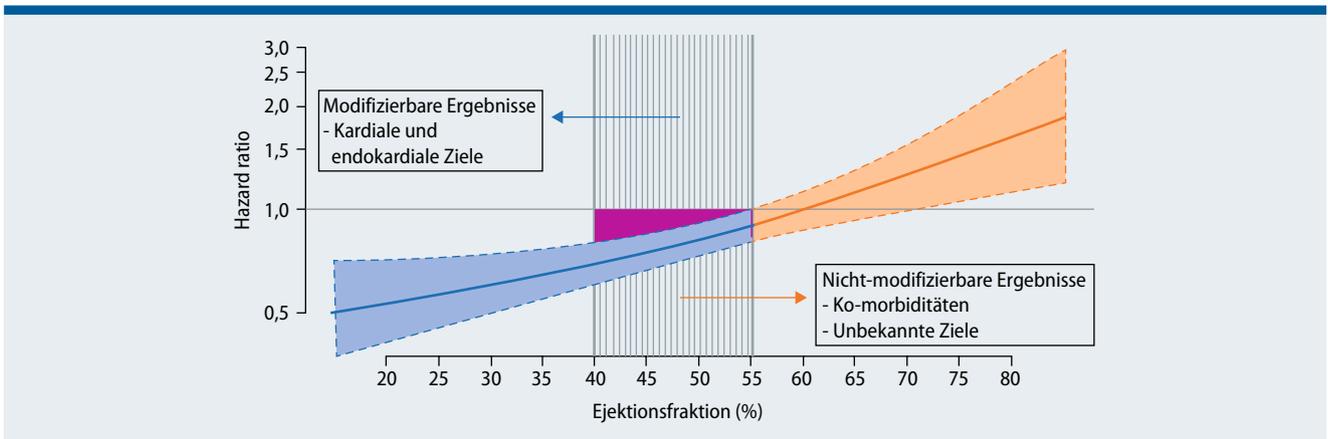
Kürzlich wurden Patientendaten aus Studien mit Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten (AT1-Antagonisten; CHARM-Programm) und insbesondere deren Kontrollgruppen mit Daten aus den PARAGON- und PARDIGM-Studien gepoolt und der relative Behandlungseffekt über das Spektrum der EF untersucht [7, 9]. Dabei zeigte sich, dass oberhalb einer EF von ca. 55 % kein Effekt von Sacubitril/Valsartan nachweisbar war und dass in der bisher nicht untersuchten „EF-Lücke“ von 40–49 % Sacubitril/Valsartan die Hospitalisierungs- und Mortalitätsrate signifikant reduzierte. Ähnliche Studien gab es bereits aus Sekundär- und Metaanalysen zu Spironolacton, Betablockern und AT1-Antagonisten [10, 11].

In allen Studien zeigte sich übereinstimmend, dass bei der HFmrEF Behandlungseffekte bei den gängigen Substanzen auftreten (**Abb. 1**) [12]. Diese Daten haben zu der Auffassung geführt, dass auch eine leicht eingeschränkte Pumpfunktion einen erkrankten Ventrikel widerspiegelt und dass Dank der randomisierten Studien für die Therapie mit den oben genannten Wirkstoffen bei diesen Patienten eine Empfehlungsklasse (IIb) in der neuen Leitlinie ausgesprochen wurde [3].

Neue HI-Medikamente

Angiotensin-Rezeptor-Nepriylisin-Inhibitoren

Angiotensin-Rezeptor-Nepriylisin-Inhibitoren (ARNI) kombinieren die Hemmung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) mit der Hemmung des Abbaus von endogen freigesetzten natriuretischen Peptiden (NP) [2]. LCZ696 ist eine Kombination aus einem AT1-Antagonisten (Valsartan) und einem Nepriylisin-Inhibitor (Sacubitril). Nepriylisin-Inhibitoren



© Modifiziert nach [12]

Abb. 1: Behandlungseffekte von Sacubitril/Valsartan, Spironolacton, Betablockern und Candesartan in Abhängigkeit von der Ejektionsfraktion (EF). Bei EF von ca. 40–49% haben alle genannten Substanzen positive Behandlungseffekte, obwohl sie nicht prospektiv in diesen Bereichen der EF geprüft wurden. Der Grenzwert für die EF, ab dem neuroendokrine Ziele eine Risikoreduktion bewirken, scheint bei etwa 55% zu liegen (**blau**), während nicht modifizierbare Ziele und nicht kardiovaskuläre Komorbiditäten bei einer EF > 55% mit Ergebnissen assoziiert sind, die durch derzeit verfügbare Behandlungen nicht modifizierbar sind (**oranger** Bereich, unteres Feld). EF, die nicht durch dedizierte placebokontrollierte Studien abgedeckt sind, für die aber Evidenz aus explorativen Analysen vorliegt, sind **violett** markiert.

verzögern den Abbau biogener Peptide, einschließlich atrialer (ANP) und Hirn-NP (BNP), sowie vasoaktiver Polypeptide (z. B. Bradykinine, AT-II sowie Substance P), die vasodilatatorische und inotrope Eigenschaften haben [5].

In der PARADIGM-HF-Studie war die Behandlung mit ARNI der Therapie mit Enalapril bei ambulanten HFrEF-Patienten überlegen und führte zu einer signifikanten Reduktion (um 20%) des primären Endpunktes (kardiovaskuläre [CV] Todesfälle und HI-Hospitalisierungen) [5]. Die PIONEER-HF-Studie schloss Patienten ein, die wegen akuter dekompensierter HI hospitalisiert wurden. In dieser Studie führte die Gabe von Sacubitril/Valsartan zu einer stärkeren Senkung der NT-proBNP-Spiegel als die Enalapril-Therapie bei hospitalisierten Patienten nach Rekompensation, unabhängig davon, ob sie mit RAAS-Inhibitoren vorbehandelt waren oder nicht [3]. Diese Senkung wurde bereits eine Woche nach Verabreichung des Medikaments beobachtet. Obwohl die Studie nicht für klinische Endpunkte gepowert war, wurde über den Nachbeobachtungszeitraum eine Reduktion der explorativen Endpunkte wie Hospitalisierungsrate, Todesfälle und Notwendigkeit einer Herztransplantation festgestellt, ohne dass es Hinweise auf eine beeinträchtigte Sicherheit gab. Dementsprechend sollte auf eine Fortführung und Optimierung einer stationär begonnenen HI-Therapie nach Krankenhausentlassung geachtet werden [3].

Natrium-Glukose-Cotransporter-2-Inhibitoren

SGLT2-Inhibitoren reduzieren den CV-Tod und HI-Hospitalisierungen bei Patienten mit Diabetes mellitus (DM; EMPAREG OUTCOME, CANVAS-Programm und DECLARE-TIMI 58) [13]. Diese Befunde führten zu der Hypothese, dass SGLT2-Inhibitoren eine effektive Behandlung der HI darstellen könnten [14, 15]. Dementsprechend wurden prospektive, kontrollierte Studien konzipiert, um die Wirkung von SGLT2-Inhibitoren bei HFrEF-Patienten zu untersuchen. Dazu gehören die DAPA-HF- [14] und die EMPEROR-Reduced-Studien [15]. Da-

pagliflozin führte zu einer 26%igen Reduktion des primären kombinierten Endpunktes von CV-Tod, HI-Hospitalisierung und dringenden Einweisungen mit Verschlechterung der HI. In der DAPA-HF-Studie wurden alle primären Endpunkte in ähnlicher Weise reduziert und es gab keine Heterogenität zwischen den eingeschlossenen Untergruppen [14].

Die EMPEROR-Reduced-Studie zeigte eine konsistente 25%ige Reduktion der primären Endpunkte CV-Tod und HI-Hospitalisierung, wenn Empagliflozin bei symptomatischen Patienten mit HFrEF zur etablierten Therapie hinzugefügt wurde [15]. Eine Metaanalyse der Daten der DAPA-HF- und EMPEROR-Reduced-Studien zeigte konsistent günstige Ergebnisse und Sicherheit über ein breites Spektrum von HFrEF-Schweregraden [16]. Die gepoolten Ergebnisse dieser beiden Studien zeigten eine signifikante Reduktion des CV-Todes oder der ersten Hospitalisierung wegen HI: 26% relative Risikoreduktion (RRR; HR 0,74; 95%-KI 0,68–0,82; $p < 0,0001$; **Abb. 2, Abb. 3**), und einen kombinierten Nierenendpunkt (chronische Dialyse, Nierentransplantation oder eine $\geq 50\%$ anhaltende Reduktion der eGFR): 38% RRR (HR 0,62; 95%-KI 0,43–0,90). Zusätzlich führte der Einsatz von SGLT2-Inhibitoren zu einer signifikanten Verbesserung der Lebensqualität [16, 17].

Es ist wichtig anzumerken, dass diese kardio-renalen Vorteile trotz hoher Nutzungsraten der Standard-HI-Therapie (ca. 92% behandelt mit Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer [ACEH]/ARNI, ca. 95% mit einem Betablocker und ca. 71% mit Aldosteronantagonisten [MRA]) auftraten und unabhängig von der Hintergrund-HFrEF-Therapie (einschließlich ARNI-Nutzung) oder den erreichten HI-Therapie-Zieldosen ($\geq 50\%$ oder $< 50\%$) beobachtet wurden [16, 18]. Schließlich waren innerhalb weniger Wochen nach Beginn der SGLT2-Hemmer-Therapie Reduzierungen der klinischen Ergebnisse erkennbar, was für die klinische Versorgung sehr relevant ist, da Patienten mit HFrEF ein hohes Risiko für Re-Hospitalisierung und ein kurzes Überleben nach 30 Tagen haben [16, 17, 18].

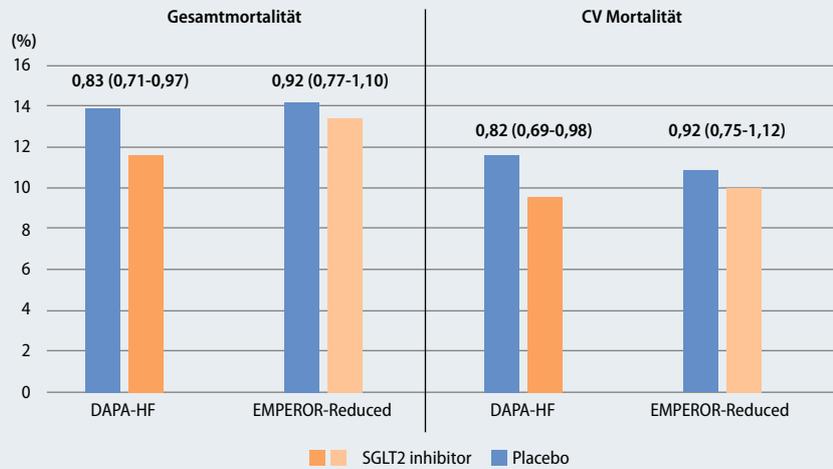


Abb. 2: Behandlungseffekte (Hazard ratio, Rate ratio) von SGLT2-Inhibitoren auf Gesamt mortalität und CV-Mortalität. **CV** kardiovaskulär, **SGLT2** Natrium-Glukose-Kotransporter 2.

Bemerkenswert ist, dass die DAPA-HF- und EMPEROR-Reduced-Studien Patienten mit und ohne DM einschlossen und damit die Ergebnisse der früheren Studien bestätigten, die natriuretische und glukosurische Mechanismen der SGLT2-Inhibitoren unabhängig vom DM-Status zeigten [19, 20]. Spätere Analysen sowohl von Dapagliflozin als auch von Empagliflozin zeigten eine Verbesserung der klinischen Endpunkte unabhängig vom DM-Status und über das gesamte Spektrum der HbA_{1c}-Werte hinweg [19, 20].

Ein weiterer Vorteil der SGLT2-Inhibitoren in der HI-Behandlung ist ihre minimale Wirkung auf einen Blutdruckabfall. Eine Hypotonie schließt oft die Einleitung oder Optimierung leitliniengerechter Therapien bei HI aus, weil man die negativen Folgen eines niedrigen Blutdrucks fürchtet [21]. Da SGLT2-Inhibitoren bei hypertensiven Patienten den Blutdruck senken, wurde befürchtet, dass dieser Effekt zu einer hohen Rate an Unverträglichkeiten führen könnte [21]. Darüber hinaus sind SGLT2-Inhibitoren eine kosteneffektive Behandlung für Patienten mit HFrEF und haben günstige Ergebnisse in verschiedenen HFrEF-Untergruppen gezeigt [22].

Für den SGLT1/2-Inhibitor Sotagliflozin wurden die SCORED-Studie (DM-Patienten mit und ohne HI; [23]) und SOLOIST-Studie (HI-Studie mit Einschluss von Patienten unmittelbar nach Dekompensation und mit DM; [24]) durchgeführt. Der Endpunkt, Reduktion von CV-Tod und HI-Hospitalisationen, wurde ebenfalls belegt. Diese Studien wurden aufgrund der COVID-19-Pandemie und dem Verlust des Sponsorings vorzeitig abgebrochen und rekrutierten weniger als die Hälfte der geplanten Patientenzahl. Dennoch waren die Ergebnisse auffällig genug, um die Daten aus den Studien DAPA-HF und EMPEROR-Reduced zu bestätigen.

Vericiguat (Guanylatzyklase-Aktivator)

Bei chronischer HI trägt der Mangel an zyklischem Guanosinmonophosphat (cGMP) zur vaskulären endothelialen Dysfunktion bei und verursacht eine Beeinträchtigung der myokardialen Relaxation [25]. Vericiguat ist ein oral verfügbarer Guanylatzyklase-Stimulator, der die Bildung von cGMP über eine direkte Stimulation der Guanylatzyklase aktiviert [25]. Als solcher stimuliert er direkt die Bildung von Stickstoffmonoxid (NO), sensibilisiert aber auch die aktivierende Wirkung von endogener Stimulation der NO-Synthase [26]. Vorläufige Studien haben ge-

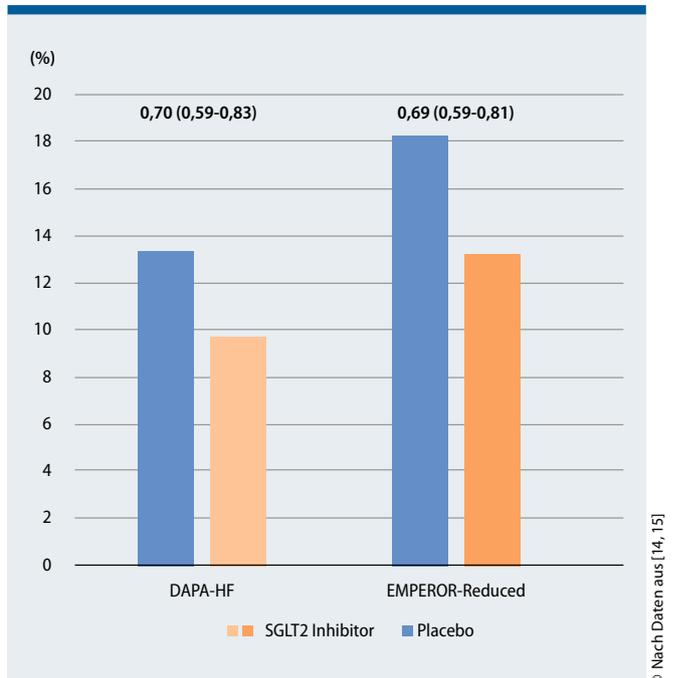


Abb. 3: Behandlungseffekte (Hazard ratio, Rate ratio) von SGLT2-Inhibitoren auf die erste Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz. **SGLT2** Natrium-Glukose-Kotransporter 2.

tion bei und verursacht eine Beeinträchtigung der myokardialen Relaxation [25]. Vericiguat ist ein oral verfügbarer Guanylatzyklase-Stimulator, der die Bildung von cGMP über eine direkte Stimulation der Guanylatzyklase aktiviert [25]. Als solcher stimuliert er direkt die Bildung von Stickstoffmonoxid (NO), sensibilisiert aber auch die aktivierende Wirkung von endogener Stimulation der NO-Synthase [26]. Vorläufige Studien haben ge-

zeigt, dass Vericiguat sicher ist und zu einer Senkung der Konzentrationen von NT-proBNP („N-terminal pro-B-type natriuretic peptide“) führt [26]. In Anbetracht dieser ermutigenden Ergebnisse wurden in die VICTORIA-Studie Patienten mit schwererer HI eingeschlossen, die unmittelbar nach der akuten Dekompensation randomisiert wurden [26]. Die VICTORIA-Studie zeigte eine signifikante Reduktion (10%) des zusammengesetzten Endpunkts von CV-Tod und HI-Hospitalisierungen, obwohl die einzelnen Komponenten nicht signifikant reduziert wurden. Angesichts der hohen Inzidenz von Ereignissen im Placebo-Arm, die über 20 Monate bis zu 50% betrug, lag die absolute Risikoreduktion jedoch bei etwa 4%, was der absoluten Risikoreduktion anderer Studien (z. B. mit SGLT2-Inhibitoren) entspricht. Während die Diskussion über die Position von Vericiguat unter den HFrEF-Therapeutika noch andauert, ist es möglich, dass dieses neuartige Medikament eine Rolle bei der Behandlung von Patienten mit schwerer HFrEF kurz nach einem Krankenhausaufenthalt zusätzlich zu anderen etablierten HFrEF-Therapien spielen könnte. Vericiguat wurde von der Food and Drug Administration (FDA) in den USA der European Medicines Agency (EMA) in Europa zugelassen.

Omecamtiv mecarbil (Myosin-Aktivator)

Omecamtiv mecarbil aktiviert die Interaktion von Myosin mit Aktin, was die Kontraktionskraft erhöht und die Kontraktionsdauer verlängert [27]. Die systolische Auswurfzeit ist bei HI verkürzt [27] und führte zu der Spekulation, dass vorteilhafte Effekte durch eine direktere Modulation dieses Phänotyps bei HI erreicht werden könnten. Die Phase-II-Studie COSMIC-HF zeigte eine Abnahme der NT-proBNP-Werte, der Herzfrequenz und der ventrikulären Durchmesserdimensionen [27].

In jüngerer Zeit wurden in der GALACTIC-HF-Studie 8.256 Patienten randomisiert auf Omecamtiv mecarbil oder Placebo untersucht [28]. Es gab eine nominale (8%) Reduktion des kombinierten Endpunkts aus CV-Tod und HI-Hospitalisierung, dieser Effekt war signifikant ($p=0,03$). Die Komponenten des primären Endpunkts und die Gesamtmortalität wurden jedoch nicht signifikant verändert. GALACTIC-HF zeigte, dass das Medikament sicher ist, und trotz des Einschlusses der in die Studie randomisierten Patienten mit einem Ausgangsblutdruck von 80 mmHg wurde kein Blutdruckabfall durch die blutdrucksenkenden Wirkung von Omecamtiv mecarbil beobachtet. Darüber hinaus schloss GALACTIC-HF Patienten ein, die akut dekompensiert waren und die zu 30% noch im Krankenhaus randomisiert wurden [28], was das Sicherheitsprofil von Omecamtiv mecarbil weiter unterstreicht. Unveröffentlichte Subgruppenanalysen weisen darauf hin, dass Patienten im Sinusrhythmus mit niedriger EF unter dem Median von 28% und mit besonders erhöhtem NT-proBNP von dieser Therapie profitieren können. Obwohl die Studie grundsätzlich positiv ist, ist die weitere klinische Entwicklung derzeit noch unsicher.

Behandlung der Komorbiditäten

Intravenöse Eisen-Therapie

Eisenmangel liegt bei etwa 50% der Patienten mit HI vor und ist unabhängig von der Anämie mit einer verminderten kör-

perlichen Leistungsfähigkeit und Lebensqualität verbunden [2, 3]. Studien haben positive Auswirkungen der intravenösen Eisengabe auf die körperliche Leistungsfähigkeit und die Lebensqualität mit einer Verringerung von Krankenhausaufenthalten und Todesfällen gezeigt [29]. Die AFFIRM-AHF-Studie zeigte, dass bei Patienten mit LVEF < 50%, die nach einer akuten HI-Episode stabil waren, die Behandlung mit Eisencarboxymaltose sicher war und zu einer signifikanten Reduktion der Hospitalisierungsrate und der CV-Mortalität führte [29]. Während die Rekrutierung für die AFFIRM-AHF-Studie durch die COVID-19-Pandemie beeinträchtigt wurde, waren ihre Ergebnisse zuverlässig gültig in Bezug auf die Reduzierung der HI-Hospitalisierungsrate [30].

Management der Hyperkaliämie (Ermöglichung einer potenten RAAS-Inhibitoren Therapie)

Basierend auf der Evidenz aus klinischen Studien empfehlen Leitlinien derzeit, dass mit der Gabe von Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer (ACEh), AT1-Antagonisten und MRA nicht begonnen werden sollte, wenn das Serumkalium > 5,0 mmol/l ist, und dass bei einem Serumkalium > 5,5 mmol/l die Dosen reduziert oder die Behandlung unterbrochen werden sollte [2]. Dementsprechend erhalten viele Patienten mit HFrEF nicht die in den Leitlinien empfohlenen Dosen dieser Wirkstoffe [3]. Patienten, die aufgrund einer Hyperkaliämie die leitliniengerechten Dosierungen dieser Medikamente nicht erreichen, haben eine schlechtere Prognose, was aber auch mit einer begleitenden Nierenfunktionsstörung oder Hypotonie assoziiert ist [31].

Patiromer und Natrium-Zirkonium-Cyclosilikat (ZS-9) sind neuartige orale Behandlungen, die Kalium im Gastrointestinaltrakt binden und die Serumkaliumkonzentration schnell normalisieren [32]. An der PEARL-HF-Studie nahmen insgesamt 105 Patienten mit Hyperkaliämie teil, die ihre HI-Medikamente abgesetzt hatten oder nicht in der Lage waren, eine adäquate Dosierung der HI-Medikamente zu erreichen. Mit der zusätzlichen Einnahme von Patiromer wurden die Kaliumkonzentration im Plasma signifikant gesenkt und die Zieldosierungen der HI-Medikamente signifikant häufiger erreicht als mit Placebo [3]. Der Effekt wurde bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung und mit HFrEF bestätigt [32]. Weitere große randomisierte Studien sind nun erforderlich, um die Rolle von Patiromer in der Behandlung der HI weiter zu definieren.

Ist das Maximum des zusätzlichen Nutzens erreicht?

Es wurde gezeigt, dass eine zusätzliche Therapie mit einem SGLT2-Inhibitor und einem ARNI im Vergleich zur konventionellen Therapie mit einem ACEh, AT1-Antagonisten oder Beta-blocker einen Zusatznutzen hat und die Lebenserwartung erhöht, die vom Alter des Patienten bei der Diagnose der HI abhängig ist [33].

Aufgrund der neuen Daten zu den SGLT2-Inhibitoren ist dies formal eine Klasse-IA-Empfehlung, da es zwei große Studien mit positiven Ergebnissen gibt (DAPA-HF und EMPEROR-Reduced) und diese Wirkstoffe in die Erstlinie aufrücken können. Andere Therapieempfehlungen gelten nur für Untergruppen (Devices, Ivabradin bei Sinusrhythmus > 70 Schläge/min, As-

Studienakronyme

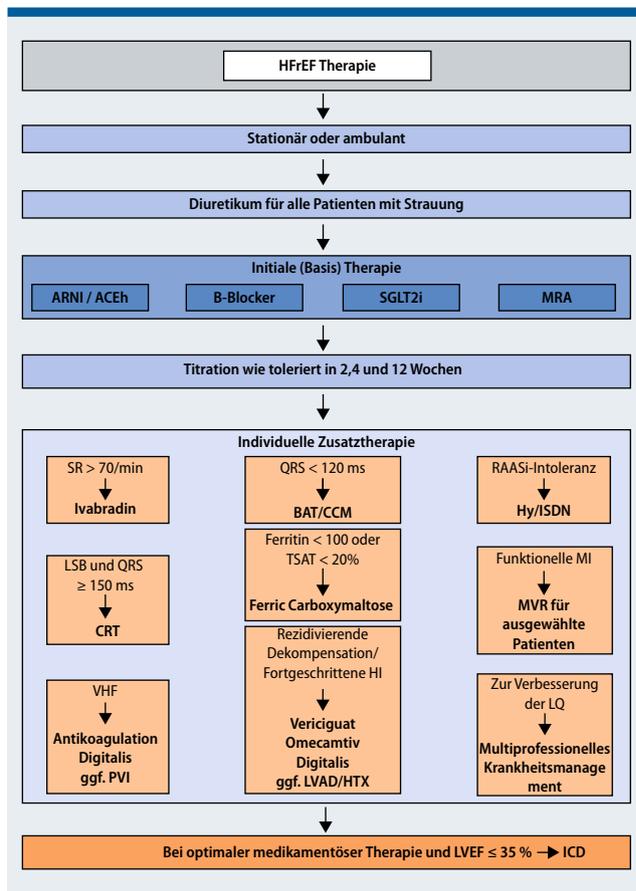
PARAGON: Prospective Comparison of ARNI with ARB Global Outcomes in HF with Preserved Ejection Fraction
 PARDIGM: Prospective comparison of ARNI with ACEh to Determine Impact on Global Mortality and morbidity in Heart Failure
 DAPA-HF: Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure
 EMPEROR-Reduced/-Preserved: Empagliflozin Outcome Trial in Patients with Chronic Heart Failure With Reduced/Preserved Ejection Fraction
 VICTORIA: Vericiguat Global Study in Subjects With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction
 COSMIC-HF: Chronic Oral Study of Myosin Activation to Increase Contractility in Heart Failure
 GALACTIC-HF: Cardiac Myosin Activation with Omecamtiv Mecarbil in Systolic Heart Failure
 PEARL-HF: Evaluation of Patisomer in Heart Failure Patients

sistenzsysteme, Herztransplantation usw.). Neue Substanzen wie Vericiguat und Omecamtiv mecarbil haben nur eine geringe relative Risikoreduktion erzielt. Es wäre denkbar, dass Patienten nur bei fortgeschrittener HI mit diesen Substanzen behandelt werden. Eine Zusammenfassung aller möglichen Interventionen einschließlich für Untergruppen sowie für spezielle Situationen ist in **Abb. 4** dargestellt.

Interessanterweise ist unklar, ob die Therapie der HI abgesetzt werden kann, wenn es infolge der Behandlung zu einer weitgehenden oder vollständigen Besserung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) gekommen ist. Zahlreiche Studien haben gezeigt, dass sich die HI auch verschlechtern kann. Die TRED-Studie hat gezeigt, dass ein Abbruch der Therapie in 48 % der Fälle zu einem Wiederauftreten der kardialen Verschlechterung führen kann [34]. Allerdings wurde diese Studie bei Patienten mit nicht ischämischer Kardiomyopathie durchgeführt und alle Medikamente wurden abgesetzt. Dementsprechend bleibt abzuwarten, ob weniger Medikamente in niedriger Dosierung ausreichen und ob diese Daten bei ischämischer Kardiomyopathie möglicherweise anders sind. Dementsprechend sollte der Grundsatz gelten, die HI-Therapie nach Möglichkeit weiterzuführen.

Fazit für die Praxis

- Die Behandlung der chronischen HI hat sich in den letzten 30 Jahren signifikant verändert und zu einer Senkung der Mortalität und der Krankenhausaufenthaltsrate bei Patienten mit HFrEF geführt. Dennoch liegt die 5-Jahres-Mortalität > 50 %.
- Die Wirksamkeit der medikamentösen Therapie bei chronischer HI ist für Patienten mit HFrEF gut belegt.
- Bei Patienten, die mit neu aufgetretener HI oder dekompensierter chronischer HFrEF hospitalisiert werden, kann die Einführung von ARNI anstelle eines ACEh oder AT1-Antagonisten erwogen werden, um das kurzfristige Risiko uner-



© A. Abdim

Abb. 4: Übersicht über die Behandlung der Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF). ARNI/ACEh, Betablocker, MRA und SGLT2i sind für jeden HFrEF-Patienten möglichst schnell indiziert (4 Säulen der optimalen HFrEF-Therapie). Im Anschluss daran folgen Interventionen oder medikamentöse Therapieverfahren. Subgruppen: SR und HF > 70, LSB mit QRS \geq 150 ms, rezidivierende Dekompensation/Fortgeschrittene HI, selbst identifizierte Blacks entsprechend behandeln; Komorbiditäten wie Eisenmangel, MI, VHF entsprechend behandeln; Diuretikum-Therapie bei starker Stauung beim gesamten Spektrum. Aufgrund des Risikos von malignen Herzrhythmusstörungen bei konstant reduzierter LVEF \leq 35 % Implantation eines ICD. **ACEh** Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer, **ARNI** Angiotensin-Rezeptor/Nephrilysin-Inhibitor, **B-Blocker** Betablocker, **BAT** Baroreflex-Aktivierungstherapie, **CCM** kardiale Kontraktilitätsmodulation, **CRT** kardiale Resynchronisationstherapie, **HI** Herzinsuffizienz, **HTX** Herztransplantation, **Hy** Hydralazin, **ICD** implantierbarer Cardioverter-Defibrillator, **ISDN** Isosorbiddinitrat, **LSB** Linksschenkelblock, **LVAD** linksventrikuläres Herzunterstützungssystem, **LVEF** linksventrikuläre Ejektionsfraktion, **MI** Mitralsuffizienz, **MRA** Mineralocorticoid-Rezeptor-Antagonist, **MVR** Mitralklappenreparatur, **PVI** Pulmonalvenenisolation, **QoL** Lebensqualität, **SGLT2i** Natrium-Glukose-Kotransporter-2-Inhibitoren, **SR** Sinusrhythmus, **TSAT** Transferrinsättigung, **VHF** Vorhofflimmern.

wünschter Ereignisse zu reduzieren und die Behandlung zu vereinfachen.

- Mit den SGLT2-Inhibitoren liegt nun für Patienten mit und ohne DM eine neue Substanzklasse vor, die die Mortalität

und Hospitalisierung aufgrund von HI reduzieren kann.

- Neben den ARNI und SGLT2-Inhibitoren sind neue medikamentöse Ansätze wie sGC-Aktivatoren und sowie ein Myosin-Aktivator für die HFrEF-Behandlung vielversprechend.
- Laut den aktuellen Leitlinien sollte eine intravenöse Eisentherapie bei symptomatischen Patienten mit HFrEF mit nachgewiesenem Eisenmangel erwogen werden.

Literatur

1. Abdin A et al. Timely and individualized heart failure management: need for implementation into the new guidelines. *Clin Res Cardiol.* 2021;13:1-9
2. Ponikowski P et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the heart failure association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2016;37:2129-200
3. 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; <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>
4. Chioncel O et al. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail.* 2017;19:1574-85
5. McMurray JJ et al. Angiotensin–neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med.* 2014;371:993-1004
6. Solomon SD et al. Angiotensin–neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2019;381:1609-20
7. McMurray JJ et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet.* 2003;362:767-71
8. Anker SD et al. Baseline characteristics of patients with heart failure with preserved ejection fraction in the EMPEROR-Preserved trial. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(12):2383-92
9. Solomon SD et al. Sacubitril/valsartan across the spectrum of ejection fraction in heart failure. *Circulation.* 2020;141:352-61
10. Solomon SD et al. Influence of ejection fraction on outcomes and efficacy of spironolactone in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J.* 2016;37:455-62
11. Cleland JGF 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;39:26-35
12. Böhm M et al. Ejection fraction in heart failure revisited- where does the evidence start? *Eur Heart J.* 2020;41:2363-5
13. Zelniker TA 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;393:31-9
14. McMurray JJV et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med.* 2019;381:1995-2008
15. Packer M et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med.* 2020;383:1413-24
16. Zannad F et al. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. *Lancet.* 2020;396:819-29
17. Docherty KF et al. Effects of dapagliflozin in DAPA-HF according to background heart failure therapy. *Eur. Heart J.* 2020;41:2379-92
18. Zannad F et al. Cardiac and kidney benefits of empagliflozin in heart failure across the spectrum of kidney function: Insights from the EMPEROR-Reduced trial. *Circulation.* 2021;143(4):310-21
19. Petrie MC et al. Effect of dapagliflozin on worsening heart failure and cardiovascular death in patients with heart failure with and without diabetes. *JAMA.* 2020;323:1353-68
20. Anker SD et al. EMPEROR-Reduced Trial Committees and Investigators. 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
21. Serenelli M et al. Effect of dapagliflozin according to baseline systolic blood pressure in the Dapagliflozin and prevention of adverse outcomes in heart failure trial (DAPA-HF). *Eur Heart J.* 2020;41:3402-18
22. McEwan P et al. Cost-effectiveness of dapagliflozin as a treatment for heart failure with reduced ejection fraction: a multinational health-economic analysis of DAPA-HF. *Eur J Heart Fail.* 2020;22:2147-56
23. Bhatt DL et al. Sotagliflozin in patients with diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2021;384:129-39
24. Bhatt DL et al. Sotagliflozin in patients with diabetes and recent worsening heart failure. *N Engl J Med.* 2021;384:117-28
25. Stasch JP et al. Soluble guanylate cyclase as an emerging therapeutic target in cardiopulmonary disease. *Circulation.* 2011;123:2263-73
26. Armstrong PW et al. Vericiguat in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med.* 2020;382:1883-93
27. Teerlink JR et al. Omecamtiv mecarbil in chronic heart failure with reduced ejection fraction: GALACTIC-HF baseline characteristics and comparison with contemporary clinical trials. *Eur J Heart Fail.* 2020;22:2160-71
28. Teerlink JR et al. Cardiac myosin activation with omecamtiv mecarbil in systolic heart failure. *N Engl J Med.* 2021;384(2):105-16
29. Ponikowski P et al. Ferric carboxymaltose for iron deficiency at discharge after acute heart failure: a multicentre, double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet.* 2020;396:1895-904
30. Anker SD et al. Conducting clinical trials in heart failure during (and after) the COVID-19 pandemic: An Expert Consensus Position Paper from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2020;41:2109-17
31. Böhm M et al. Systolic blood pressure, cardiovascular outcomes and efficacy and safety of sacubitril/valsartan (LCZ696) in patients with chronic heart failure and reduced ejection fraction: results from PARADIGM-HF. *Eur Heart J.* 2017;38(15):1132-43
32. Anker SD et al. Maintenance of serum potassium with sodium zirconium cyclosilicate (ZS-9) in heart failure patients: results from a phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur J Heart Fail.* 2015;17:1050-6
33. Vaduganathan M et al. Estimating lifetime benefits of comprehensive disease-modifying pharmacological therapies in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a comparative analysis of three randomized controlled trials. *Lancet.* 2020; 396:121-8
34. Halliday BP 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; 393:61-73



Dr. med. Amr Abdin, FESC, FHFA
 Klinik für Innere Medizin III-Kardiologie, Angiologie und Internistische Intensivmedizin, Universitätsklinikum des Saarlandes,
 Kirrberger Straße 100, 66421 Homburg
 amr.abdin@uks.eu

Interessenkonflikte

Die Autoren erklären, dass sie sich bei der Erstellung des Beitrags von keinen wirtschaftlichen Interessen leiten ließen. Amr Abdin hat Honorare für Vorträge von Novartis. Michael Böhm berichtet über persönliche Honorare von Amgen, Astra Zeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Cytokinetics, Servier, Medtronic, Vifor, Novartis und Abbott. Er wird von der Deutschen Forschungsgemeinschaft unterstützt (TTR 219, Projektnummer 322900939). Der Verlag erklärt, dass die inhaltliche Qualität des Beitrags von zwei unabhängigen Gutachtern geprüft wurde. Werbung in dieser Zeitschriftenausgabe hat keinen Bezug zur CME-Fortbildung. Der Verlag garantiert, dass die CME-Fortbildung sowie die CME-Fragen frei sind von werblichen Aussagen und keinerlei Produktempfehlungen enthalten. Dies gilt insbesondere für Präparate, die zur Therapie des dargestellten Krankheitsbildes geeignet sind.

Innovationen in der medikamentösen Therapie der Herzinsuffizienz

Teilnehmen und Punkte sammeln können Sie

- als e.Med-Abonnent von SpringerMedizin.de
- als registrierter Abonnent dieser Fachzeitschrift.



Dieser CME-Kurs ist auf [SpringerMedizin.de/CME](https://www.springermedizin.de/CME) zwölf Monate verfügbar. Sie finden ihn, wenn Sie den Titel in das Suchfeld eingeben. Alternativ können Sie auch mit der Option „Kurse nach Zeitschriften“ zum Ziel navigieren oder den QR-Code links scannen.

? Wie hoch ist die Prävalenz der Herzinsuffizienz bei über 75-Jährigen?

- 1 %
- 3 %
- 5 %
- 7 %
- 10 %

? Welche Substanzklassen bilden aktuell die Basis bei der Behandlung der Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF)?

- ACE-Hemmer und Betablocker
- Digoxin und ACE-Hemmer
- ARNI und Vericiguat
- Ivabradin und Betablocker
- SGLT2-Inhibitoren, ARNI, MRA und Betablocker

? Bei welchen Herzinsuffizienz-Patienten mit Eisenmangel empfiehlt die europäische Leitlinien die i.v.-Eisengabe?

- HFpEF mit Ferritin < 100 µg/l oder ein Ferritin von 100–299 µg/l bei einer Transferrinsättigung < 20 %.
- HFrEF mit Ferritin > 100 µg/l oder ein Ferritin von 100–299 µg/l bei einer Transferrinsättigung > 20 %.
- HFmrEF mit Ferritin < 100 µg/l oder ein Ferritin von 100–299 µg/l bei einer Transferrinsättigung < 20 %.
- HFrEF mit Ferritin > 300 µg/l.
- HFrEF mit Ferritin < 100 µg/l oder ein Ferritin von 100–299 µg/l bei einer Transferrinsättigung < 20 %.

? Wie heißt die Studie, die zum ersten Mal den Einfluss von ARNI im Vergleich zur Placebo auf die Mortalität und Herzinsuffizienz-Progressionsrate bei Herzinsuffizienz-Patienten mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF) untersucht hat?

- PARAGON-HF
- PARDIGM-HF
- GALACTIC-HF
- PIONEER-HF
- DAPA-HF

? Welche Indikation hat zur Therapie der Herzinsuffizienz mittels kardialer Resynchronisations-Therapie (CRT) in der aktuellen ESC-Leitlinie eine Klasse-I-Empfehlung erhalten?

- LVEF von < 35 % und nicht-LSB-Morphologie und QRS-Breite von 150 ms.
- LVEF von < 35 % und LSB und einer QRS-Breite von ≥ 150 ms.
- LVEF von < 35 % mit LSB und einer QRS-Breite von 125 ms.
- LVEF von 30 mit Nicht-LSB-Morphologie und QRS-Breite von 140 ms.
- LVEF von 45 % und LSB mit QRS-Breite von 160 ms

? Welcher Bereich der linksventrikulären Ejektionsfraktion bezieht sich laut der ESC-Leitlinie auf die HFmrEF („heart failure with mildly reduced ejection fraction“)?

- 41–49 %
- 35–45 %

- 40–55 %
- > 50 %
- 30–40 %

? Um welche Rate kann die Gabe von Empaglofin die Hospitalisierung bei Herzinsuffizienz verringern?

- 10 %
- 20 %
- 31 %
- 42 %
- 50 %

? Welche Indikation hat zur Therapie der Herzinsuffizienz mittels implantierbarem Kardioverter/Defibrillator (ICD) in der aktuellen ESC-Leitlinie eine Klasse-IA-Empfehlung erhalten?

- Ischämische Kardiomyopathie mit LVEF von ≤ 35 % und optimaler medikamentöser Therapie für 3 Monate.
- Ischämische Kardiomyopathie mit LVEF von ≤ 35 % und optimaler medikamentöser Therapie für 1 Monat.
- Ischämische Kardiomyopathie bei Z. n. STEMI vor 2 Wochen mit LVEF von ≤ 35 % und optimaler medikamentöser HI-Therapie.
- Dilatative Kardiomyopathie mit LVEF von > 35 % und optimaler medikamentöser Therapie für 3 Monate.
- Ischämische Kardiomyopathie mit LVEF von 38 % und optimaler medikamentöser Therapie für 3 Monate.

Dieser CME-Kurs wurde von der Bayerischen Landesärztekammer mit zwei Punkten in der Kategorie I (tutoriel unterstützte Online-Maßnahme) zur zertifizierten Fortbildung freigegeben und ist damit auch für andere Ärztekammern anerkennungsfähig.

Für eine erfolgreiche Teilnahme müssen 70 % der Fragen richtig beantwortet werden. Pro Frage ist jeweils nur eine Antwortmöglichkeit zutreffend. Bitte beachten Sie, dass Fragen wie auch Antwortoptionen online abweichend vom Heft in zufälliger Reihenfolge ausgespielt werden.

Bei inhaltlichen Fragen erhalten Sie beim Kurs auf SpringerMedizin.de/CME tutorielle Unterstützung. Bei technischen Problemen erreichen Sie unseren Kundenservice kostenfrei unter der Nummer 0800 7780777 oder per Mail unter kundenservice@springermedizin.de.

? Im welcher Studie konnte eine signifikante Reduktion des kombinierten Endpunkts von CV-Tod und HI-Hospitalisierungen mit Vericiguat bei Patienten mit Herzinsuffizienz gezeigt werden?

- VICTORIA
- PIONEER-HF
- GALACTIC-HF

- EMPEROR-Reduced
- AFFIRM-AHF

? Bei welcher Herzfrequenz sollte Ivabradin für Herzinsuffizienz-Patienten mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFref; LVEF \leq 35 %) im Sinusrhythmus und persistierenden Symptomen trotz Therapie mit einem ACE-Hem-

mer (oder ARB), einem Betablocker und einem MRA erwogen werden?

- > 50 Schläge/min
- > 60 Schläge/min
- > 70 Schläge/min
- > 80 Schläge/min
- > 100 Schläge/min

Aktuelle CME-Kurse aus der kardiovaskulären Medizin

► Personalisierte Ischämiediagnostik beim chronischen Koronarsyndrom

aus: Der Internist | Ausgabe 7/2021
von: Alexander Schulz, Andreas Schuster
Zertifiziert bis: 1.7.2022
CME-Punkte: 3

► Sekundärprävention nach TIA oder ischämischem Schlaganfall

aus: Herz | Ausgabe 3/2021
von: Hans Christoph Diener, Georg Nickenig
zertifiziert bis: 11.6.2022
CME-Punkte: 4

► Tachykarde Rhythmusstörungen: Welches Herzrasen ist wie kritisch?

aus: MMW - Fortschritte der Medizin | Ausgabe 6/2021
von: Bruno Reißmann, Laura Rottner, Andreas Rillig, Andreas Metzner
zertifiziert bis: 24.3.2022
CME-Punkte: 2

Diese Fortbildungskurse finden Sie, indem Sie den Titel in das Suchfeld auf CME.SpringerMedizin.de eingeben. Zur Teilnahme benötigen Sie das e.Med-Abo.

Effizient fortbilden, gezielt recherchieren, schnell und aktuell informieren – das e.Med-Abo bietet Ihnen alles, was Sie für Ihren Praxis- oder Klinikalltag brauchen: Sie erhalten Zugriff auf alle Premium-Inhalte von SpringerMedizin.de, darunter die Archive von 99 deutschen Fachzeitschriften. Darüber hinaus ist im Abo eine Springer-Medizin-Fachzeitschrift Ihrer Wahl enthalten, die Ihnen regelmäßig per Post zugesandt wird.

Als e.Med-Abonnent steht Ihnen außerdem das komplette CME-Kursangebot von SpringerMedizin.de zur Verfügung: Hier finden Sie aktuell über 550 CME-zertifizierte Fortbildungskurse aus allen medizinischen Fachrichtungen!

Testen Sie die CME.SpringerMedizin.de 14 Tage lang kostenlos und unverbindlich mit dem e.Med-Abo:
www.springermedizin.de/eMed

