



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2025-B-058 Finerenon

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Finerenon

Behandlung von symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz bei Erwachsenen mit einer linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) $\geq 40\%$

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	nicht angezeigt
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	<u>Anlage XII der AM-RL; Beschlüsse über die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V:</u> <ul style="list-style-type: none">- Empagliflozin Beschluss vom 15. September 2022 (Neues Anwendungsgebiet: chronische Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Ejektionsfraktion LVEF > 40 %)- Dapagliflozin Beschluss vom 17. August 2023 (Neues Anwendungsgebiet: chronische Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Ejektionsfraktion LVEF > 40 %)
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Finerenon	Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung: Kerendia wird angewendet zur Behandlung von symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz bei erwachsenen Patienten mit einer linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) \geq 40 %
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
<p><i>Es kommen grundsätzlich Arzneimittel zur Behandlung verschiedener Grunderkrankungen in Frage z.B:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - des Diabetes mellitus, - der Hypertonie, - der koronaren Herzkrankheit - der Dyslipoproteinämien und - der chronischen Nierenerkrankung. <p><i>Aufgrund der Vielschichtigkeit des Anwendungsgebietes und in dem Zusammenhang stehenden Komorbiditäten (sowohl Ursache als auch Folge der Erkrankung) wird auf eine vollständige Darstellung der Anwendungsgebiete aller Wirkstoffe verzichtet.</i></p> <p><i>Lediglich die für die Behandlung der Herzinsuffizienz zugelassenen ACE – Hemmer, AT1-Antagonisten, Betarezeptorenblocker, Diuretika und SGLT-2-Inhibitoren werden dargestellt.</i></p>	
ACE-Hemmer	
Benazepril C09AA07 (Cibacen®)	<ul style="list-style-type: none"> – Essenzielle Hypertonie. – Herzinsuffizienz – zusätzlich zu Diuretika und insbesondere bei schwerer Herzinsuffizienz auch zu Digitalis. <p>(Siehe Abschnitte 4.3, 4.4, 4.5 und 5.1). (FI Cibacen® 2022-06)</p>
Quinapril	<ul style="list-style-type: none"> – Essenzielle Hypertonie. – Herzinsuffizienz – zusätzlich zu Diuretika und insbesondere bei schwerer Herzinsuffizienz auch zu Digitalis.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

C09AA06 (Accupro®)	(Siehe Abschnitte 4.3, 4.4, 4.5 und 5.1). (FI Accupro® 2022-03)
Enalapril C09AA02 (Enalapril Abz®)	<ul style="list-style-type: none"> – Behandlung der Hypertonie – Behandlung der symptomatischen Herzinsuffizienz (FI Enalapril Abz® 2020-07)
Fosinopril C09AA09 (Fosinorm®)	<ul style="list-style-type: none"> – Essenzielle Hypertonie. – Herzinsuffizienz – zusätzlich zu Diuretika und insbesondere bei schwerer Herzinsuffizienz auch zu Digitalis. (Siehe Abschnitte 4.3, 4.4, 4.5 und 5.1). (FI Fosinorm® 2019-01)
Ramipril C09AA05 (Ramipril Abz®)	<ul style="list-style-type: none"> – Behandlung der Hypertonie. – Behandlung der symptomatischen Herz-insuffizienz. (FI Ramipril Abz® 2021-11)
Lisinopril C09AA03 (Lisinopril Hennig®)	<ul style="list-style-type: none"> – Behandlung einer Hypertonie. – Behandlung der Herzinsuffizienz als Zusatztherapie zu nicht-kaliumsparenden Diuretika, und, wenn erforderlich, zu Digitalis – (FI Lisinopril Hennig® 2019-07)
Perindopril C09AA04 (Coversum®)	<ul style="list-style-type: none"> – Behandlung der Hypertonie – Behandlung der symptomatischen Herzinsuffizienz (FI Coversum® 2021-10)
Cilazapril C09AA08 (Dynorm®)	<ul style="list-style-type: none"> – Behandlung von Hypertonie. – Behandlung von chronischer Herzinsuffizienz. (FI Dynorm® 2020-07)
AT1-Antagonisten	
Valsartan	<u>Hypertonie</u>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

<p>C09CA03 (Valsartan Abz®)</p>	<p>Behandlung der Hypertonie bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 18 Jahren <u>Herzinsuffizienz</u> Behandlung erwachsener Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz, wenn ACE-Hemmer nicht vertragen werden oder bei Patienten mit Unverträglichkeit gegenüber Betablockern als Add-on-Therapie zu ACE-Hemmern, wenn Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten nichtangewendet werden können (siehe Abschnitte 4.2, 4.4, 4.5 und 5.1). (FI Valsartan Abz® 2021-05)</p>
<p>Candesartan C09CA06 (Candesartan Abz)</p>	<ul style="list-style-type: none"> – Behandlung der primären Hypertonie bei Erwachsenen – Behandlung erwachsener Patienten mit Herzinsuffizienz und eingeschränkter linksventrikulärer systolischer Funktion (linksventrikuläre Ejektionsfraktion $\leq 40\%$), wenn ACE-Hemmer nicht vertragen werden, oder als Add-on-Therapie zu ACE-Hemmern bei Patienten, die trotz optimaler Therapie eine symptomatische Herzinsuffizienz aufweisen, wenn Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten nicht vertragen werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.4, 4.5 und 5.1) <p>(FI Candesartancilexetil Abz® 2021-05)</p>
<p>Losartan C09CA01 (Losartan Abz®)</p>	<ul style="list-style-type: none"> – Behandlung der essenziellen Hypertonie bei Erwachsenen – Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz bei erwachsenen Patienten, wenn die Behandlung mit einem „Angiotensin-Converting-Enzyme“ (ACE)-Hemmer wegen Unverträglichkeit, oder Gegenanzeige als nicht geeignet erachtet wird. Patienten mit insbesondere Husten, Herzinsuffizienz, die mit einem ACE-Hemmer stabil eingestellt sind, sollten nicht auf Losartan umgestellt werden. Die Patienten sollen eine erniedrigte linksventrikuläre Ejektionsfraktion $\leq 40\%$ aufweisen sowie unter bestehender Therapie der chronischen Herzinsuffizienz klinisch stabil sein <p>(FI Losartan Abz® 2019-08)</p>
<p>Eprosartan C09CA02 (Eprosartan-ratiopharm®)</p>	<p>zur Behandlung des essentiellen Bluthochdrucks (FI Eprosartan-ratiopharm® 2020-08)</p>
<p>Irbesartan C09CA04 (Irbesartan Hennig®)</p>	<p>bei Erwachsenen zur Behandlung der essenziellen Hypertonie.</p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Olmesartan C09CA08 (Olmesartan ratiopharm®)	Behandlung der essentiellen Hypertonie bei Erwachsenen
Telmisartan C09DA07 (Telmisartan ratiopharm®)	Behandlung der essentiellen Hypertonie
Angiotensin-Rezeptor-Nepriylsin-Inhibitor (ARNI)	
Sacubitril/ Valsartan C09DX04 (Entresto®)	Entresto wird bei erwachsenen Patienten zur Behandlung einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion angewendet (FI Entresto® 2024-11)
Betarezeptorenblocker	
Carvedilol C07AG02 (Carvedilol-Teva®)	<ul style="list-style-type: none"> – Essentielle Hypertonie – Chronisch stabile Angina pectoris – Unterstützende Behandlung mittelschwerer bis schwerer stabiler chronischer Herzinsuffizienz (FI Carvedilol-Teva® 2013-12)
Nebivolol C07AB12 Generisch	<ul style="list-style-type: none"> – Behandlung der essentiellen Hypertonie – Behandlung der stabilen leichten und mittelschweren chronischen Herzinsuffizienz zusätzlich zur Standardtherapie bei älteren Patienten ≥ 70 Jahren (FI Nebivolol Heumann® 2018-10)
Atenolol C07AB03 generisch	<ul style="list-style-type: none"> – chronische stabile Angina pectoris oder instabile Angina pectoris (falls gleichzeitig Tachykardie oder Hypertonie bestehen) – arterielle Hypertonie (FI Atenolol-CT® 2015-07)

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Propranolol C07AA05 generisch	<ul style="list-style-type: none"> – arterielle Hypertonie – koronare Herzkrankheit (FI opranolol-CT [®] 2014-02)
Diuretika	
Hydrochloro- thiazid C03AA03 generisch	<ul style="list-style-type: none"> – Arterielle Hypertonie – Kardiale, hepatogene oder nephrogene Ödeme – Adjuvante symptomatische Therapie der chronischen Herzinsuffizienz zusätzlich zu ACE-Hemmern
Triamteren/ Hydrochlorothia- zid C03EA01 Generisch	<ul style="list-style-type: none"> – Arterielle Hypertonie – Kardiale, hepatogene oder nephrogene Ödeme – chronische Herzinsuffizienz
Chlortalidon C03BA04 (Hygroton [®])	<ul style="list-style-type: none"> – Behandlung von kardialen, hepatischen und nephrogenen Ödemen – Hypertonie – Manifeste Herzinsuffizienz
Spironolacton C03DA01 generisch	Ödeme und/oder Aszites bei Erkrankungen, die mit einem sekundären Hyperaldosteronismus einhergehen
Torasemid C03CA04 generisch	Ödeme aufgrund einer dekompensierten Herzinsuffizienz.
Piretanid C03CA03 Arelix [®]	Zur Ausscheidung von Ödemen, bei Herzinsuffizienz zur Herzentlastung

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Xipamid C03BA10 generisch,	Kardiale, renale und hepatogene Ödeme
Furosemid C03CA01 generisch	Ödeme infolge Erkrankungen des Herzens oder der Leber
Spirolacton + Furosemid C03EB01	Ödeme und/oder Lungenstauung infolge Herzinsuffizienz
Amilorid + Hydrochlorothiazid C03EA4	<ul style="list-style-type: none"> – Hypertonie – kardial bedingte Ödeme
SGLT-2-Inhibitoren	
Empagliflozin A10BK03 Jardiance®	<u>Herzinsuffizienz</u> Jardiance wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz.
Dapagliflozin A10BK01 Forxiga®	<u>Herzinsuffizienz</u> Forxiga ist bei erwachsenen Patienten indiziert zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz.
sGC-Stimulatoren	
Vericiguat C01DX22 Verquvo	Verquvo wird angewendet zur Behandlung von symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz bei erwachsenen Patienten mit reduzierter Ejektionsfraktion, die nach einem kürzlich aufgetretenen Dekompensationsereignis, das eine i. v.-Therapie erforderte, stabilisiert wurden

Quellen: AMLce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Vorgang: 2025-B-058 (Beratung nach § 35a SGB V) Finerenon

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 8. April 2025

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 Cochrane Reviews.....	5
3.2 Systematische Reviews.....	5
3.3 Leitlinien.....	5
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	16
Referenzen	19

Abkürzungsverzeichnis

ACEi	Angiotensin-converting enzyme inhibitors
ARNi	Angiotensin receptor-neprilysin inhibitors
ARB	Angiotensin (II) receptor blockers
AF	Atrial fibrillation
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CHF	Congestive heart failure
ECRI	Emergency Care Research Institute
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GDMT	Guideline-directed medical therapy
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HF	Heart failure
HFimpEF	Heart failure with improved ejection fraction
HFmrEF	Heart failure with mildly reduced ejection fraction
HFpEF	Heart failure with preserved ejection fraction
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
LVEF	Left ventricular ejection fraction
MRA	Mineralocorticoid receptor antagonist
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NYHA	New York Heart Association
OR	Odds Ratio
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SGLT2i	Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Behandlung von symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz bei erwachsenen Patienten mit einer linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) ≥ 40 %.

Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Herzinsuffizienz* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.google.com/>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Der Suchzeitraum der systematischen Literaturrecherche wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherchen am 17.03.2025 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Auflistung durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherchen ergaben insgesamt 2055 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. *Dabei wurde für systematische Reviews, inkl. Meta-Analysen, ein Publikationszeitraum von 2 Jahren und für Leitlinien von 5 Jahren betrachtet.* Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 2 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert.

3.2 Systematische Reviews

Es wurden keine relevanten Systematischen Reviews identifiziert.

3.3 Leitlinien

Heidenreich PA et al., 2022 [1,2].

2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on clinical practice guidelines

Zielsetzung/Fragestellung

The “2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure” replaces the “2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure” and the “2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure.” The 2022 guideline is intended to provide patient-centric recommendations for clinicians to prevent, diagnose, and manage patients with heart failure.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- A comprehensive literature search was conducted from May 2020 to December 2020, encompassing studies, reviews, and other evidence conducted on human subjects that were published in English from MEDLINE (PubMed), EMBASE, the Cochrane Collaboration, the Agency for Healthcare Research and Quality, and other relevant databases.
- Additional relevant clinical trials and research studies, published through September 2021, were also considered.

LoE/GoR

CLASS (STRENGTH) OF RECOMMENDATION	LEVEL (QUALITY) OF EVIDENCE‡
CLASS 1 (STRONG) Benefit >>> Risk Suggested phrases for writing recommendations: <ul style="list-style-type: none"> • Is recommended • Is indicated/useful/effective/beneficial • Should be performed/administered/other • Comparative-Effectiveness Phrases†: <ul style="list-style-type: none"> – Treatment/strategy A is recommended/indicated in preference to treatment B – Treatment A should be chosen over treatment B 	LEVEL A <ul style="list-style-type: none"> • High-quality evidence‡ from more than 1 RCT • Meta-analyses of high-quality RCTs • One or more RCTs corroborated by high-quality registry studies
CLASS 2a (MODERATE) Benefit >> Risk Suggested phrases for writing recommendations: <ul style="list-style-type: none"> • Is reasonable • Can be useful/effective/beneficial • Comparative-Effectiveness Phrases†: <ul style="list-style-type: none"> – Treatment/strategy A is probably recommended/indicated in preference to treatment B – It is reasonable to choose treatment A over treatment B 	LEVEL B-R (Randomized) <ul style="list-style-type: none"> • Moderate-quality evidence‡ from 1 or more RCTs • Meta-analyses of moderate-quality RCTs
CLASS 2b (WEAK) Benefit ≥ Risk Suggested phrases for writing recommendations: <ul style="list-style-type: none"> • May/might be reasonable • May/might be considered • Usefulness/effectiveness is unknown/unclear/uncertain or not well-established 	LEVEL B-NR (Nonrandomized) <ul style="list-style-type: none"> • Moderate-quality evidence‡ from 1 or more well-designed, well-executed nonrandomized studies, observational studies, or registry studies • Meta-analyses of such studies
CLASS 3: No Benefit (MODERATE) Benefit = Risk (Generally, LOE A or B use only) Suggested phrases for writing recommendations: <ul style="list-style-type: none"> • Is not recommended • Is not indicated/useful/effective/beneficial • Should not be performed/administered/other 	LEVEL C-LD (Limited Data) <ul style="list-style-type: none"> • Randomized or nonrandomized observational or registry studies with limitations of design or execution • Meta-analyses of such studies • Physiological or mechanistic studies in human subjects
Class 3: Harm (STRONG) Risk > Benefit Suggested phrases for writing recommendations: <ul style="list-style-type: none"> • Potentially harmful • Causes harm • Associated with excess morbidity/mortality • Should not be performed/administered/other 	LEVEL C-EO (Expert Opinion) <ul style="list-style-type: none"> • Consensus of expert opinion based on clinical experience

COR and LOE are determined independently (any COR may be paired with any LOE).
 A recommendation with LOE C does not imply that the recommendation is weak. Many important clinical questions addressed in guidelines do not lend themselves to clinical trials. Although RCTs are unavailable, there may be a very clear clinical consensus that a particular test or therapy is useful or effective.
 * The outcome or result of the intervention should be specified (an improved clinical outcome or increased diagnostic accuracy or incremental prognostic information).
 † For comparative-effectiveness recommendations (COR 1 and 2a; LOE A and B only), studies that support the use of comparator verbs should involve direct comparisons of the treatments or strategies being evaluated.
 ‡ The method of assessing quality is evolving, including the application of standardized, widely-used, and preferably validated evidence grading tools; and for systematic reviews, the incorporation of an Evidence Review Committee.
 COR indicates Class of Recommendation; EO, expert opinion; LD, limited data; LOE, Level of Evidence; NR, nonrandomized; R, randomized; and RCT, randomized controlled trial.

Empfehlungen

Table 4. Classification of HF by LVEF

Type of HF According to LVEF	Criteria
HFrEF (HF with reduced EF)	LVEF ≤40%
HFimpEF (HF with improved EF)	Previous LVEF ≤40% and a follow-up measurement of LVEF >40%
HFmrEF (HF with mildly reduced EF)	LVEF 41%–49% Evidence of spontaneous or provokable increased LV filling pressures (eg, elevated natriuretic peptide, noninvasive and invasive hemodynamic measurement)
HFpEF (HF with preserved EF)	LVEF ≥50% Evidence of spontaneous or provokable increased LV filling pressures (eg, elevated natriuretic peptide, noninvasive and invasive hemodynamic measurement)

7.6 Heart Failure With Mildly Reduced EF (HFmrEF) and Improved EF

7.6.1. HF With Mildly Reduced Ejection Fraction

Recommendations for HF With Mildly Reduced Ejection Fraction Referenced studies that support the recommendations are summarized in the Online Data Supplements.		
COR	LOE	Recommendations
2a	B-R	1. In patients with HFmrEF, SGLT2i can be beneficial in decreasing HF hospitalizations and cardiovascular mortality. ¹
2b	B-NR	2. Among patients with current or previous symptomatic HFmrEF (LVEF, 41%–49%), use of evidence-based beta blockers for HFrEF, ARNi, ACEi, or ARB, and MRAs may be considered to reduce the risk of HF hospitalization and cardiovascular mortality, particularly among patients with LVEF on the lower end of this spectrum. ^{2–9}

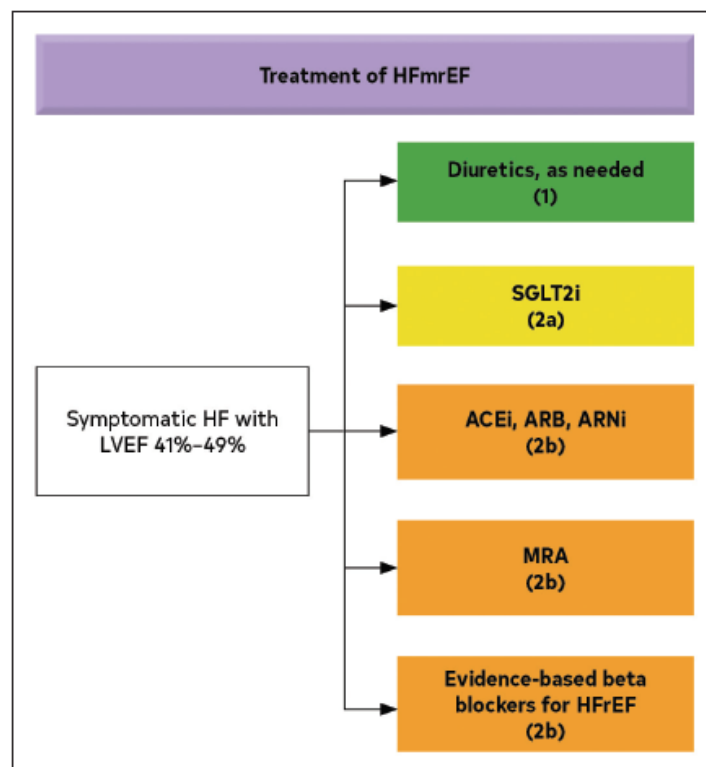


Figure 11. Recommendations for Patients With Mildly Reduced LVEF (41%–49%).

Colors correspond to COR in Table 2. Medication recommendations for HFmrEF are displayed. ACEi indicates angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin receptor blocker; ARNi, angiotensin receptor-neprilysin inhibitor; HFmrEF, heart failure with mildly reduced ejection fraction; HFrEF, heart failure with reduced ejection fraction; LVEF, left ventricular ejection fraction; MRA, mineralocorticoid receptor antagonist; and SGLT2i, sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor.

Hintergrund

Synopsis

There are no prospective RCTs for patients specifically with HFmrEF (LVEF, 41%–49%). **All data for HFmrEF are from post hoc or subsets of analyses from previous HF trials with patients now classified as HFmrEF.** LVEF is a spectrum, and among patients with LVEF 41% to 49%, patients with LVEF on the lower end of this spectrum appear to respond to medical therapies similarly to patients with HFrEF. Thus, it may be reasonable to treat these patients with GDMT used for treatment of HFrEF. Patients with HFmrEF should have repeat evaluation of LVEF to determine the trajectory of their disease process. Future prospective studies are needed to further clarify treatment recommendations for patients with HFmrEF. Figure 11 summarizes COR 1, 2a, and 2b for HFmrEF.

Recommendation-Specific Supportive Text

1. EMPEROR-Preserved (Empagliflozin Outcome Trial in Patients with Chronic Heart Failure with Preserved Ejection Fraction) showed a significant benefit of the SGLT2i, empagliflozin, in patients with symptomatic HF, with LVEF >40% and elevated natriuretic peptides.¹ The 21% reduction in the primary composite endpoint of time to HF hospitalization or cardiovascular death was driven mostly by a significant 29% reduction in time to HF hospitalization (nonsignificant lower cardiovascular death [HR, 0.91; 95% CI, 0.76–1.0]), with no benefit on all-cause mortality. Empagliflozin also resulted in a significant reduction in total HF hospitalizations, decrease in the slope of the eGFR decline, and a modest improvement in QOL at 52 weeks. Of note, the benefit was similar irrespective of the presence or absence of diabetes at baseline. **In a subgroup of 1983 patients with LVEF 41% to 49% in EMPEROR-Preserved, empagliflozin, a SGLT2i, reduced the risk of the primary composite endpoint of cardiovascular death or hospitalization for HF.**¹ Although the benefit in the primary endpoint did not have a significant interaction by LVEF subgroups (41%–49%, 50%–<60%, and >60%),¹ in a subgroup analysis by EF, there was a signal for lower benefit on the primary composite endpoint, first and recurrent hospitalizations for HF at higher LVEFs >62.5%.¹⁰

2. **Post hoc and subsets of analyses of HFrEF trials that included HFmrEF (LVEF 41%–49%) have suggested benefit from use of GDMT for HFrEF (ie, beta blockers, ARNi, ACEi or ARB, and spironolactone).**^{2,3,5–8} The BBmeta-HF (Beta-blockers in Heart Failure Collaborative Group) performed a meta-analysis of 11 HF trials; in a subgroup of 575 patients with LVEF 40% to 49% in sinus rhythm, beta blockers reduced the primary outcome of all-cause and cardiovascular mortality.² A subgroup analysis of the PARAGON-HF (Prospective Comparison of ARNi with ARB Global Outcomes in HF with Preserved Ejection Fraction) trial for patients with LVEF 45% to 57% (lower range of EFs in the trial) suggested benefit of sacubitril-valsartan versus valsartan alone (rate ratio, 0.78; 95% CI, 0.64–0.95).³ In a subgroup of 1322 patients with LVEF 41% to 49% in a post hoc analysis of pooled data from the CHARM (Candesartan in Heart failure-Assessment of Reduction in Mortality and morbidity) trials, candesartan reduced risk of cardiovascular death and HF hospitalization, the risk of first HF hospitalization, and the risk of recurrent HF hospitalization.⁵ In a subgroup of 520 patients with LVEF 44% to 49% in a post hoc analysis of TOPCAT (Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure With an Aldosterone Antagonist), spironolactone reduced the risk of the primary composite endpoint of cardiovascular death, HF hospitalization, or resuscitated sudden death, which was mostly caused by a reduction in cardiovascular mortality with spironolactone and among patients enrolled in North and South America.⁶ Spironolactone is preferred among HFmrEF patients with poorly controlled hypertension given previous evidence supporting its use for blood pressure management.¹ Continuation of GDMT for patients with improved HFrEF and HFmrEF is important to reduce risk of recrudescence HF.⁴ Meta-analyses report diverse findings with neurohormonal antagonism in patients with HFmrEF, specifying benefit in certain subgroups, underlining the heterogeneity of this phenotype.^{2,9} Patients with HFmrEF should have repeat evaluation of LVEF to determine the trajectory of their disease process and should undergo testing as clinically indicated to diagnose conditions warranting disease-specific therapy (eg, CAD, sarcoidosis, amyloidosis).

Referenzen

1. Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2021;385:1451–1461.
2. Cleland JGF, Bunting KV, Flather MD, et al. Beta-blockers for heart failure with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction: an individual patient-level analysis of double-blind randomized trials. *Eur Heart J.* 2018;39:26–35.
3. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2019;381:1609–1620.
4. Halliday BP, Wassall R, Lota AS, et al. Withdrawal of pharmacological treatment for heart failure in patients with recovered dilated cardiomyopathy (TRED-HF): an open-label, pilot, randomised trial. *Lancet.* 2019;393:61–73.

5. Nilsson BB, Lunde P, Groggaard HK, et al. Long-term results of high-intensity exercise-based cardiac rehabilitation in revascularized patients for symptomatic coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 2018;121:21–26.
6. Solomon SD, Claggett B, Desai AS, et al. Influence of ejection fraction on outcomes and efficacy of sacubitril/valsartan (Ic2696) in heart failure with reduced ejection fraction: the Prospective Comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure (PARADIGM-HF) trial. *Circ Heart Fail.* 2016;9:e002744.
7. Tsuji K, Sakata Y, Nochioka K, et al. Characterization of heart failure patients with mid-range left ventricular ejection fraction—a report from the CHART-2 Study. *Eur J Heart Fail.* 2017;19:1258–1269.
8. Solomon SD, Vaduganathan M, Claggett BL, et al. Sacubitril/valsartan across the spectrum of ejection fraction in heart failure. *Circulation.* 2020;141:352–361.
9. Zheng SL, Chan FT, Nabeebaccus AA, et al. Drug treatment effects on outcomes in heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *Heart.* 2018;104:407–415.
10. Packer M, Butler J, Zannad F, et al. Effect of empagliflozin on worsening heart failure events in patients with heart failure and a preserved ejection fraction: the EMPEROR-Preserved trial. *Circulation.* 2021;144:1284–1294.

7.6.2. HF With Improved Ejection Fraction

Recommendation for HF With Improved Ejection Fraction		
Referenced studies that support the recommendation are summarized in the Online Data Supplements.		
COR	LOE	Recommendation
1	B-R	1. In patients with HFimpEF after treatment, GDMT should be continued to prevent relapse of HF and LV dysfunction, even in patients who may become asymptomatic. ¹

GDMT: Guideline-directed medical therapy

Synopsis

Although GDMT can result in improvement in symptoms, functional capacity, LVEF, and reverse remodeling in patients with HFref,2 in most patients, LV function and structural abnormalities do not fully normalize, and symptoms and biomarker abnormalities may persist or reoccur. Many patients deemed to have recovered from HF with resolution of symptoms and improvement of LVEF and natriuretic peptide levels will relapse after withdrawal of GDMT.1 Resolution of symptoms and improvement in cardiac function and biomarkers after treatment does not reflect full and sustained recovery but, rather, remission, which requires treatment to be maintained.3 Stage C HF patients are defined as patients with structural heart disease with previous or current symptoms of HF. In those patients who do not improve (ie, patients who remain symptomatic or with LV dysfunction), GDMT should not only be continued but also optimized.

Recommendation-Specific Supportive Text

1. In an open-label RCT,1 phased withdrawal of HF medications in patients with previous DCM—who were now asymptomatic, whose LVEF had improved from <40% to ≥50%, whose left ventricular enddiastolic volume (LVEDV) had normalized, and who had an NT-proBNP concentration <250 ng/L—resulted in relapse of cardiomyopathy and HF in 40% of the patients within 6 months. Relapse was defined by at least 1 of these: 1) a reduction in LVEF by >10% and <50%; 2) an increase in LVEDV by >10% and to higher than the normal range; 3) a 2-fold rise in NT-proBNP concentration and to >400 ng/L; or 4) clinical evidence of HF. Treatment was withdrawn successfully in only 50% of patients.1 Secondary analyses showed worsening Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire scores, a substantial reduction in LVEF, and nonsignificant increases in NT-proBNP and LV volumes with withdrawal of HF medications.

Referenzen

1. Halliday BP, Wassall R, Lota AS, et al. Withdrawal of pharmacological treatment for heart failure in patients with recovered dilated cardiomyopathy (TRED-HF): an open-label, pilot, randomised trial. *Lancet.* 2019;393:61–73.

2. Wilcox JE, Fang JC, Margulies KB, et al. Heart failure with recovered left ventricular ejection fraction: JACC Scientific Expert Panel. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76:719–734.
3. Bozkurt B, Coats AJS, Tsutsui H, et al. Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure. *J Card Fail.* 2021;27:387–413.

7.7. Preserved EF (HFpEF)

7.7.1. HF With Preserved Ejection Fraction

Recommendations for HF With Preserved Ejection Fraction* Referenced studies that support the recommendations are summarized in the Online Data Supplements.		
COR	LOE	Recommendations
1	C-LD	1. Patients with HFpEF and hypertension should have medication titrated to attain blood pressure targets in accordance with published clinical practice guidelines to prevent morbidity. ^{1–3}
2a	B-R	2. In patients with HFpEF, SGLT2i can be beneficial in decreasing HF hospitalizations and cardiovascular mortality. ⁴
2a	C-EO	3. In patients with HFpEF, management of AF can be useful to improve symptoms.
2b	B-R	4. In selected patients with HFpEF, MRAs may be considered to decrease hospitalizations, particularly among patients with LVEF on the lower end of this spectrum. ^{5–7}
2b	B-R	5. In selected patients with HFpEF, the use of ARB may be considered to decrease hospitalizations, particularly among patients with LVEF on the lower end of this spectrum. ^{8,9}
2b	B-R	6. In selected patients with HFpEF, ARNi may be considered to decrease hospitalizations, particularly among patients with LVEF on the lower end of this spectrum. ^{10,11}
3: No-Benefit	B-R	7. In patients with HFpEF, routine use of nitrates or phosphodiesterase-5 inhibitors to increase activity or QOL is ineffective. ^{12,13}

*See Section 7.2, "Diuretics and Decongestion Strategies in Patients with HF" and Section 10.2, "Management of Atrial Fibrillation (AF) in HF" for recommendations for use of diuretics and management of AF in HF.

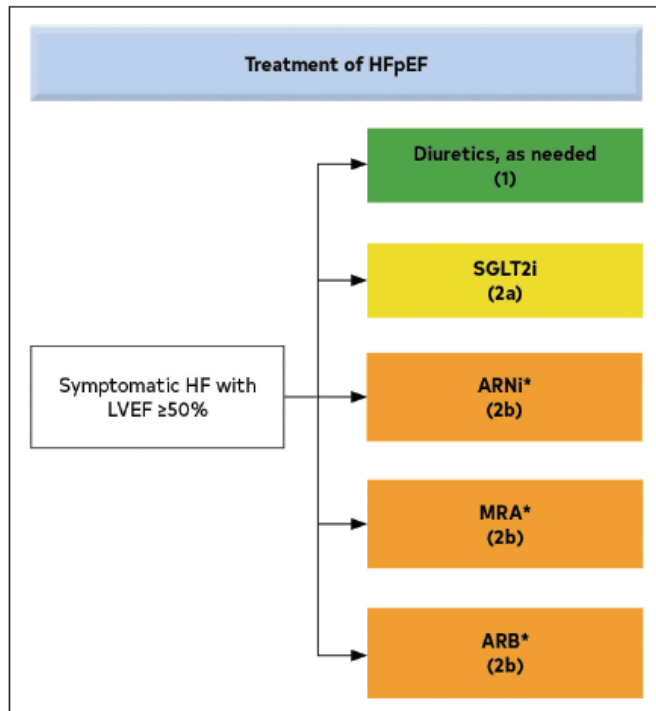


Figure 12. Recommendations for Patients With Preserved LVEF ($\geq 50\%$).

Colors correspond to COR in Table 2. Medication recommendations for HFpEF are displayed. ARB indicates angiotensin receptor blocker; ARNi, angiotensin receptor-neprilysin inhibitor; HF, heart failure; HFpEF, heart failure with preserved ejection fraction; LVEF, left ventricular ejection fraction; MRA, mineralocorticoid receptor antagonist; and SGLT2i, sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor. *Greater benefit in patients with LVEF closer to 50%.

Hintergrund Synopsis

HFpEF (LVEF $\geq 50\%$) is highly prevalent, accounting for up to 50% of all patients with HF, and is associated with significant morbidity and mortality.¹⁴ HFpEF is a heterogeneous disorder, contributed to by comorbidities that include hypertension, diabetes, obesity, CAD, CKD, and specific causes such as cardiac amyloidosis.^{15–17} Clinical trials have used variable definitions of HFpEF (eg, LVEF $\geq 40\%$, 45%, or 50%, and the varying need for accompanying evidence of structural heart disease or elevated levels of natriuretic peptides).¹⁸ Until recently, clinical trials had been generally disappointing, with no benefit on mortality and marginal benefits on HF hospitalizations.^{5,8,11,19,20} Currently, recommended management is that used for HF in general with use of diuretics to reduce congestion and improve symptoms (see Section 7.1.1 for recommendations for nonpharmacological management and Section 7.2 for recommendations for diuretics), identification and treatment of specific causes such as amyloidosis, and management of contributing comorbidities such as hypertension, CAD, and AF (see Section 10.2 for recommendations on management of AF). Figure 12 summarizes COR 1, 2a, and 2b for HFpEF.

Recommendation-Specific Supportive Text

1. The role of blood pressure control is well established for the prevention of HF, as well as for reduction of other cardiovascular events and HF mortality in patients without prevalent baseline HF.^{1–3,21–24} The SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention) trial and meta-analyses established that more intensive blood pressure control in patients with high cardiovascular risk significantly reduces HF and other cardiovascular outcomes.^{2,3,25} In recent clinical practice guidelines for hypertension, blood pressure targets in HFpEF are extrapolated from those for treatment of patients with hypertension in general.²⁶ However, the optimal blood pressure goal and antihypertensive regimens are not known for patients with HFpEF. RAAS antagonists including ACEi, ARB, MRA, and possibly ARNi, could be first-line agents given experience with their use in HFpEF trials.^{8,10,16,20,27,28} Beta blockers may be used to treat hypertension in patients with a history of MI,²⁷ symptomatic CAD, or AF with rapid ventricular response. These effects need to be balanced with the potential contribution of chronotropic incompetence to exercise intolerance in some patients.²⁹

2. EMPEROR-Preserved (Empagliflozin Outcome Trial in Patients with Chronic Heart Failure with Preserved Ejection Fraction) showed a significant benefit of the SGLT2i, empagliflozin, in symptom- atic patients with HF with LVEF >40% and ele- vated natriuretic peptides.³⁰ The 21% reduction in the primary composite endpoint of time to HF hospitalization or cardiovascular death was driven mostly by a significant 29% reduction in time to HF hospitalization (nonsignificant lower cardiovascular death [HR, 0.91; 95% CI, 0.76-1.0]), with no benefit on all-cause mortality. Empagliflozin also resulted in a significant reduction in total HF hospitalizations, decrease in the slope of the eGFR decline, and a modest improvement in QOL at 52 weeks. Of note, the benefit was similar irrespective of the pres- ence or absence of diabetes at baseline. Although the benefit in the primary endpoint did not have a significant interaction by LVEF subgroups (<50%, 50%–<60%, and >60%),³⁰ in a subgroup analysis by EF, there was a signal for lower benefit on the primary composite endpoint, first and recurrent HF hospitalizations at higher LVEFs >62.5%.³¹

3. Large, randomized clinical trial data are unavail- able to specifically guide therapy in patients with HFpEF and AF. Currently, the comprehensive care of AF can be extrapolated from the clinical practice guidelines for AF, with individualization of strategies for rate or rhythm control in patients with HFpEF (see also Section 10.2, “Management of Atrial Fibrillation (AF) in HF,” for HF specific recommendations for AF). Although beta blockers and nondi- hydroxydipyrindine calcium channel blockers are often considered as first-line agents for heart rate con- trol in patients with HFpEF, a recent smaller open- label trial, RATE- AF in elderly patients with AF and symptoms of HF (most with preserved LVEF), compared the use of the beta blocker, bisoprolol, to digoxin.³² At 6 months, the primary endpoint of QOL was similar between the 2 groups. However, sev- eral secondary QOL endpoints, functional capacity, and reduction in NT- proBNP favored digoxin at 12 months. There was a similar heart rate reduction in both groups. Of note, more adverse events such as higher rates of dizziness, lethargy, and hypoten- sion occurred with beta blockers than digoxin. The comprehensive care of AF is beyond the scope of these guidelines. AF-specific care recommenda- tions can be found in separate ACC/AHA clinical practice guidelines.^{33,34}

4. MRAs improve diastolic function in patients with HFpEF.³⁵ The TOPCAT trial investigated the effects of spironolactone in patients with HFpEF. The small reduction (HR, 0.89) in the composite of death, aborted cardiac death, and HF hospitaliza- tion was not statistically significant, although HF hospitalization was reduced (HR, 0.83); adverse effects of hyperkalemia and increasing creati- nine levels were more common in the treatment group.⁵ A post hoc analysis⁶ showed efficacy in the Americas (HR 0.83) but not in Russia-Georgia (HR 1.10). A sample of the Russia-Georgia popu- lation in the active treatment arm had nondetect- able levels of a spironolactone metabolite. Post hoc analyses have limitations, but they suggest a pos- sibility of benefit in appropriately selected patients with symptomatic HFpEF (LVEF ≥45%, elevated BNP level or HF admission within 1 year, eGFR >30 mL/min/1.73 m², creatinine <2.5 mg/dL, and potassium <5.0 mEq/L). Furthermore, another post hoc analysis suggested that the potential effi- cacy of spironolactone was greatest at the lower end of the LVEF spectrum.⁷ Careful monitoring of potassium, renal function, and diuretic dosing at initiation and follow-up are key to minimizing the risk of hyperkalemia and worsening renal function.

5. Although RAAS inhibition strategies have been successful in the treatment of HFrEF, and RAAS activation is suggested in HFpEF,^{36,37} clinical tri- als with RAAS inhibition have not showed much benefit in patients HFpEF. In the CHARM- Preserved (Candesartan in patients with chronic HF and preserved left-ventricular ejection frac- tion) trial, patients with LVEF >40% were ran- domized to an ARB, candesartan, or to placebo.³⁸ The primary endpoint (cardiovascular death or HF hospitalization) was not significantly differ- ent between the 2 groups (HR, 0.89; 95% CI, 0.77–1.03, P=0.118; covariate-adjusted HR, 0.86; P=0.051). Cardiovascular mortality was identical in the 2 groups; HF hospitalizations were lower in the candesartan arm, with borderline statistical significance on the covariate-adjusted analysis only (HR, 0.84; 95% CI, 0.70–1.00; P=0.047; unadjusted P=0.072). The number of individuals hospitalized for HF (reported by the investigator) was lower in the candesartan group than placebo (230 versus 279; P=0.017). A post hoc analysis of the CHARM trials showed that improvement in outcomes with candesartan was greater at the lower end the LVEF spectrum.³⁹ In a meta-analysis of 7694 patients with HFpEF in 4 trials evaluating ARB, there was no signal for benefit on cardiovascular mortality (HR, 1.02), all-cause mortality (HR, 1.02), or HF hospitalization (HR, 0.92; 95% CI, 0.83–1.02).^{40,41} In the PARAMOUNT-HF (Prospective Comparison of ARNi With ARB on Management of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction) trial, a phase II RCT in patients with HFpEF (LVEF ≥45%), sacubitril-valsartan resulted in a lower level of NT-proBNP after 12 weeks of treatment compared with the ARB, valsartan.⁴²

6. In the PARAGON-HF (Prospective Comparison of Angiotensin Receptor Nephilysin Inhibitor With Angiotensin Receptor Blocker Global Outcomes in Heart Failure and Preserved Left Ventricular Ejection Fraction) trial, in 4822 patients with HFpEF (LVEF ≥45%, HF admission within 9 months or elevated natri- uretic peptide levels, and eGFR ≥30 mL/min/m²), sacubitril-valsartan compared with valsartan did not achieve a significant reduction in the primary composite endpoint of cardiovascular death or total (first and recurrent) HF hospitalizations (rate ratio, 0.87; 95% CI, 0.75-1.01; P=0.06).¹⁰ Given the primary outcome was not met, other analyses are exploratory. There was no benefit of sacubitril- valsartan on cardiovascular death (HR, 0.95) or total mortality (HR, 0.97). There was a signal of benefit for the ARNi for

HF hospitalizations (rate ratio, 0.85; 95% CI, 0.72–1.00; P=0.056). The occurrence of hyperkalemia and the composite outcome of decline in renal function favored sacubitril-valsartan, but it was associated with a higher incidence of hypotension and angioedema. In pre-specified subgroup analyses, a differential effect by LVEF and sex was noted. A benefit of sacubitril-valsartan compared with valsartan was observed in patients with LVEF below the median (45%–57%; rate ratio, 0.78; 95% CI, 0.64–0.95), and in women (rate ratio, 0.73; 95% CI, 0.59–0.90).^{10,43,44}

7. Nitrate therapy can reduce pulmonary congestion and improve exercise tolerance in patients with HFrEF. However, the NEAT-HFrEF (Nitrate's Effect on Activity Tolerance in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction) trial⁴⁵ randomized 110 patients with EF \geq 50% on stable HF therapy, not including nitrates, and with activity limited by dyspnea, fatigue, or chest pain, to either isosorbide mononitrate or placebo and found no beneficial effects on activity levels, QOL, exercise tolerance, or NT-proBNP levels. Although the routine use of nitrates in patients with HFrEF does not appear beneficial, patients with HFrEF and symptomatic CAD may still receive symptomatic relief with nitrates. Phosphodiesterase-5 inhibition augments the nitric oxide system by upregulating cGMP activity. The RELAX (Phosphodiesterase-5 Inhibition to Improve Clinical Status and Exercise Capacity in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction) trial¹³ randomized 216 patients with EF \geq 50% on stable HF therapy and with reduced exercise tolerance (peak observed VO₂, <60% of predicted) to phosphodiesterase-5 inhibition with sildenafil or placebo. This study did not show improvement in oxygen consumption or exercise tolerance.

Referenzen

1. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood-pressure-lowering treatment in hypertension: 9. Discontinuations for adverse events attributed to different classes of antihypertensive drugs: meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens*. 2016;34:1921–1932.
2. Williamson JD, Supiano MA, Applegate WB, et al. Intensive vs standard blood pressure control and cardiovascular disease outcomes in adults aged \geq 75 years: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;315:2673–2682.
3. SPRINT Research Group, Wright JT Jr, Williamson JD, et al. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med*. 2015;373:2103–2116.
4. Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2021;385:1451–1461.
5. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2014;370:1383–1392.
6. Pfeffer MA, Claggett B, Assmann SF, et al. Regional variation in patients and outcomes in the Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure With an Aldosterone Antagonist (TOPCAT) trial. *Circulation*. 2015;131:34–42.
7. Solomon SD, Claggett B, Desai AS, et al. Influence of ejection fraction on outcomes and efficacy of sacubitril/valsartan (Ic2696) in heart failure with reduced ejection fraction: the Prospective Comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure (PARADIGM-HF) trial. *Circ Heart Fail*. 2016;9:e002744.
8. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet*. 2003;362:777–781.
9. Lund LH, Claggett B, Liu J, et al. Heart failure with mid-range ejection fraction in CHARM: characteristics, outcomes and effect of candesartan across the entire ejection fraction spectrum. *Eur J Heart Fail*. 2018;20:1230–1239.
10. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2019;381:1609–1620.
11. Solomon SD, Vaduganathan M, BLC, et al. Sacubitril/valsartan across the spectrum of ejection fraction in heart failure. *Circulation*. 2020;141:352–361.
12. Redfield MM, Anstrom KJ, Levine JA, et al. Isosorbide mononitrate in heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2015;373:2314–2324.
13. Redfield MM, Chen HH, Borlaug BA, et al. Effect of phosphodiesterase-5 inhibition on exercise capacity and clinical status in heart failure with preserved ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;309:1268–1277.
14. Cincin A, Abul Y, Ozben B, et al. Pleural fluid amino-terminal brain natriuretic peptide in patients with pleural effusions. *Respir Care*. 2013;58:313–319.
15. Ather S, Chan W, Bozkurt B, et al. Impact of noncardiac comorbidities on morbidity and mortality in a predominantly male population with heart failure and preserved versus reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:998–1005.
16. Mentz RJ, Kelly JP, von Lueder TG, et al. Noncardiac comorbidities in heart failure with reduced versus preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:2281–2293.

17. Paulus WJ, Tschope C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:263–271.
18. Ho JE, Zern EK, Wooster L, et al. Differential clinical profiles, exercise responses, and outcomes associated with existing HFpEF definitions. *Circulation.* 2019;140:353–365.
19. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, et al. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2008;359:2456–2464.
20. Cleland JG, Tendera M, Adamus J, et al. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J.* 2006;27:2338–2345.
21. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med.* 2008;358:1887–1898.
22. Kostis JB, Davis BR, Cutler J, et al. Prevention of heart failure by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. SHEP Cooperative Research Group. *JAMA.* 1997;278:212–216.
23. Piller LB, Baraniuk S, Simpson LM, et al. Long-term follow-up of participants with heart failure in the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *Circulation.* 2011;124:1811–1818.
24. Xie X, Atkins E, Lv J, et al. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2016;387:435–443.
25. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ.* 2009;338:b1665.
26. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension.* 2018;71:e13–e115.
27. Aronow WS, Ahn C, Kronzon I. Effect of propranolol versus no propranolol on total mortality plus nonfatal myocardial infarction in older patients with prior myocardial infarction, congestive heart failure, and left ventricular ejection fraction $\geq 40\%$ treated with diuretics plus angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Am J Cardiol.* 1997;80:207–209.
28. van Veldhuisen DJ, Cohen-Solal A, Böhm M, et al. Beta-blockade with nebivolol in elderly heart failure patients with impaired and preserved left ventricular ejection fraction: Data From SENIORS (Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors With Heart Failure). *J Am Coll Cardiol.* 2009;53:2150–2158.
29. Borlaug BA, Olson TP, Lam CS, et al. Global cardiovascular reserve dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56:845–854.
30. Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2021;385:1451–1461.
31. Packer M, Butler J, Zannad F, et al. Effect of empagliflozin on worsening heart failure events in patients with heart failure and a preserved ejection fraction: the EMPEROR-Preserved trial. *Circulation.* 2021;144:1284–1294.
32. Kotecha D, Bunting KV, Gill SK, et al. Effect of digoxin vs bisoprolol for heart rate control in atrial fibrillation on patient-reported quality of life: the RATE-AF randomized clinical trial. *JAMA.* 2020;324:2497–2508.
33. January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation.* 2014;130:e199–e267.
34. January CT, Wann LS, Calkins H, et al. 2019 AHA/ACC/HRS focused update of the 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation.* 2019;140:e125–e151.
35. Edelmann F, Wachter R, Schmidt AG, et al. Effect of spironolactone on diastolic function and exercise capacity in patients with heart failure with preserved ejection fraction: the Aldo-DHF randomized controlled trial. *JAMA.* 2013;309:781–791.
36. Martos R, Baugh J, Ledwidge M, et al. Diastolic heart failure: evidence of increased myocardial collagen turnover linked to diastolic dysfunction. *Circulation.* 2007;115:888–895.
37. Yamamoto K, Masuyama T, Sakata Y, et al. Roles of renin-angiotensin and endothelin systems in development of diastolic heart failure in hypertensive hearts. *Cardiovasc Res.* 2000;47:274–283.
38. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet.* 2003;362:777–781.

39. Nilsson BB, Lunde P, Groggaard HK, et al. Long-term results of high-intensity exercise-based cardiac rehabilitation in revascularized patients for symptomatic coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 2018;121:21–26.
40. Lumbers RT, Martin N, Manoharan K, et al. Do beta-blockers and inhibitors of the renin-angiotensin aldosterone system improve outcomes in patients with heart failure and left ventricular ejection fraction >40. *Heart.* 2019;105:1533–1535.
41. Martin N, Manoharan K, Thomas J, et al. Beta-blockers and inhibitors of the renin-angiotensin aldosterone system for chronic heart failure with preserved ejection fraction. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;6:CD012721.
42. Solomon SD, Zile M, Pieske B, et al. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial. *Lancet.* 2012;380:1387–1395.
43. McMurray JJV, Jackson AM, Lam CSP, et al. Effects of sacubitril-valsartan versus valsartan in women compared with men with heart failure and preserved ejection fraction: insights from PARAGON-HF. *Circulation.* 2020;141:338–351.
44. Solomon SD, Vaduganathan M, Claggett BL, et al. Sacubitril/valsartan across the spectrum of ejection fraction in heart failure. *Circulation.* 2020;141:352–361.
45. Redfield MM, Anstrom KJ, Levine JA, et al. Isosorbide mononitrate in heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2015;373:2314–2324.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 03 of 12, March 2025)
am 13.03.2025

#	Suchschritt
1	MeSH descriptor: [Heart Failure] explode all trees
2	((cardiac OR heart OR myocardial) AND (failure* OR decompensat* OR insufficien*)):ti
3	MeSH descriptor: [Ventricular Dysfunction, Left] explode all trees
4	("Left Ventricular" OR LV):ti,ab,kw AND (dysfunction*):ti,ab,kw
5	("left ventricular ejection fraction" OR "LVEF"):ti,ab,kw
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5
7	#6 with Cochrane Library publication date from Mar 2020 to present, in Cochrane Reviews
8	#6 with Cochrane Library publication date from Mar 2023 to present, in Cochrane Reviews
9	#7 NOT #8

Leitlinien und systematische Reviews in PubMed am 13.03.2025

verwendete Suchfilter für Leitlinien:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

verwendete Suchfilter für systematische Reviews:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 15.01.2025.

#	Suchschritt
	Leitlinien
1	heart failure[MeSH]
2	(cardiac[ti] OR heart[ti] OR myocardial[ti]) AND (failure*[ti] OR decompensat*[ti] OR insufficien*[ti])
3	Ventricular Dysfunction, Left[MeSH]
4	"Left Ventricular"[ti] OR LV[ti] OR LVEF[ti]
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
6	(#5) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[ti] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
7	(#6) AND ("2020/03/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
8	(#7) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

#	Suchschritt
	systematische Reviews
9	heart failure[MeSH Major Topic]
10	(cardiac[tiab] OR heart[tiab] OR myocardial[tiab]) AND (failure*[tiab] OR decompensat*[tiab] OR insufficien*[tiab])
11	#9 OR #10
12	Ventricular Dysfunction, Left[MeSH Major Topic]
13	"Left Ventricular"[tiab] OR LV[tiab] OR LVEF[tiab]
14	#12 OR #13
15	#11 AND #14
16	(#15) AND ("systematic review"[pt] OR "meta-analysis"[pt] OR "network meta-analysis"[mh] OR "network meta-analysis"[pt] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasyntes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR (("evidence-based medicine"[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND "review"[pt]) OR (((("evidence based"[tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data synthes*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR synthes*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebsco[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR "technical report"[pt] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
17	(#16) AND ("2020/03/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
18	(#17) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
19	(#18) NOT ("retracted publication"[pt] OR "retraction notice"[pt] OR "retraction of publication"[pt] OR "preprint"[pt])
	systematische Reviews ohne Leitlinien
20	(#19) NOT (#8)
21	(#20) AND ("2023/03/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
22	#20 NOT #21

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 17.03.2025

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)
- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al.** 2022 AHA/ACC/HFSA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on clinical practice guidelines. *Circulation* 2022;145(18):e895-e1032.
2. **Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al.** 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on clinical practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2022;79(17):e263-e421.

-
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021>

Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

Verfahrens-Nr.: 2025-B-058

Verfasser	
Name der Institution	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK), Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) Deutsche Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation von Herz-Kreislaufkrankungen (DGPR)
Namen aller beteiligten Sachverständigen	Prof. Dr. Rolf Wachter, Leipzig (DGK) Prof. Dr. Erika Baum, Marburg (DEGAM) Prof. Dr. Georg Ertl, Würzburg (DGIM) Prof. Dr. Axel Schlitt (DGPR)
Datum der Erstellung	7. April 2025

Indikation
Chronische Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF) \geq 40%
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus? Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o.g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen? <i>(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)</i>
Einleitung
Die chronische Herzinsuffizienz ist die häufigste Diagnose stationär behandelter Patient*innen in Deutschland. Die Zahl der stationär aufgenommenen Patient*innen steigt in Deutschland ständig, was einerseits auf die demographische Entwicklung mit einer steigenden Inzidenz und Prävalenz von kardiovaskulären Erkrankungen im höheren Lebensalter zurückzuführen ist, aber auch die zunehmend bessere medizinische Versorgung, die eine längere Lebenserwartung erlaubt. Zudem leiden chronisch herzinsuffiziente Menschen in der Regel an multiplen kardialen und nicht-kardialen Komorbiditäten (1-3). Auch deshalb ist die chronische Herzinsuffizienz durch eine hohe Sterblichkeit und erhebliche Einschränkung der Lebensqualität gekennzeichnet. Es besteht weiterhin ein dringender Bedarf für neue Therapie-Prinzipien, die die hohe Morbidität und die Sterblichkeit zusätzlich zu den zugelassenen Therapien senken und die Lebensqualität nachhaltig bessern können. Ein Therapieziel für herzinsuffiziente Patient*innen ist auch die Absenkung der Hospitalisierungsrate wegen Herzinsuffizienz, da sie die Lebensqualität gravierend belastet, ein besonders negatives prognostisches Signal darstellt und erhebliche Kosten im Gesundheitssystem verursacht.

Bei der Beurteilung von klinischen Studien sollten neben den Endpunkten Mortalität und Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz auch „patient reported outcomes“ wie Lebensqualität, Symptomatik und funktionelle Kapazität berücksichtigt werden
[\[https://www.g-ba.de/downloads/17-98-3562/Infoblatt_methodische-Anforderungen_2013-10-10.pdf\]](https://www.g-ba.de/downloads/17-98-3562/Infoblatt_methodische-Anforderungen_2013-10-10.pdf).

Es werden im Wesentlichen zwei Formen der Herzinsuffizienz unterschieden, die Herzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF \leq 40%; engl.: heart failure with reduced ejection fraction, **HFrEF**) und die Herzinsuffizienz mit nicht-reduzierter oder erhaltener Ejektionsfraktion (LVEF >40%). Nach der aktuellen internationalen Leitlinie (4,5,6) und der Nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) Herzinsuffizienz (7) werden Patient*innen mit LVEF>40% zudem unterteilt in Patient*innen mit mäßig reduzierter Pumpfunktion (LVEF 41-49%; engl.: heart failure with mildly reduced ejection fraction, **HFmrEF**) und Patient*innen mit eindeutig erhaltener Pumpfunktion (LVEF \geq 50%; engl.: heart failure with preserved ejection fraction, **HFpEF**).

Da sowohl die aktuelle Leitlinie zur Herzinsuffizienz der Fachgesellschaften als auch die Nationale Versorgungsleitlinie differenzierte Empfehlungen für **HFmrEF** und **HFpEF** geben, soll dies auch in dieser Stellungnahme erfolgen.

Bei der Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie muss der Zeitpunkt der Durchführung einer randomisierten Studie berücksichtigt werden. Wenn eine Studie beispielsweise im Jahr 2019 begonnen wurde, dann muss auch die zu Studienbeginn empfohlene zweckmäßige Vergleichstherapie bei der Beurteilung der Studie herangezogen werden. Die hier vorgelegte Stellungnahme bezieht sich auf den Zeitpunkt April 2025 und kann deshalb nur für Studien, die nach diesem Zeitpunkt begonnen werden, Gültigkeit haben.

Zweckmäßige Vergleichstherapie bei HFmrEF (LVEF 41-49%)

Patient*innen mit chronischer Herzinsuffizienz und mäßiggradig eingeschränkter LV-Funktion (LVEF 41-49%) ähneln im Therapieansprechen eher Patient*innen mit HFrEF als mit HFpEF. Allerdings hat es bisher keine spezifischen Studien isoliert für diese Patient*innengruppe gegeben. Daher sind die Empfehlungen für diese Patient*innengruppe auf einem niedrigen Evidenzlevel angesiedelt (Expertenmeinung).

	Focus Update Heart Failure 2023	NVL 2023
Diuretika	Sind empfohlen bei Patient*innen mit Kongestion zur Linderung von Symptomen	Sollten Patient*innen mit Kongestion empfohlen werden
ACE-Hemmer	Kann erwogen werden zur Reduzierung des Risikos einer Herzinsuffizienzhospitalisierung/des Todes	Kann Patient*innen empfohlen werden (! Die NVL gibt nur eine Empfehlung zu RAS-Blockern im Allgemeinen ab, also der Gruppe bestehend aus ACE-Hemmer, Angiotensin-Rezeptor-Blocker und Sacubitril/Valsartan).
Angiotensin-Rezeptor-Blocker	Kann erwogen werden zur Reduzierung des Risikos einer Herzinsuffizienzhospitalisierung/des Todes	
Sacubitril/Valsartan	Kann erwogen werden zur Reduzierung des Risikos einer Herzinsuffizienzhospitalisierung/des Todes	
RAS-Blocker	Siehe oben die Stellungnahme zu den Einzelsubstanzgruppen	

Betarezeptor enblocker	Kann erwogen werden zur Reduzierung des Risikos für Tod oder Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung	Kann Patient*innen empfohlen werden
Mineralo- kortikoid- Rezeptor- antagonisten	Kann erwogen werden zur Reduzierung des Risikos für Tod oder Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung	Kann Patient*innen empfohlen werden
SGLT2- Inhibitoren	Sind empfohlen zur Reduktion des Risikos einer Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz oder einer kardiovaskulären Todes	Sollte Patient*innen empfohlen werden

Tabelle 1: Empfehlungen der ESC-Leitlinie 2021, des Focused Update on Heart Failure 2023 sowie der Nationalen Versorgungsleitlinie 2023 zur medikamentösen Therapie der HFmrEF.

Zweckmäßige Vergleichstherapie bei HFpEF (Ejektionsfraktion $\geq 50\%$)

Im Vordergrund der medikamentösen Behandlung bei chronischer Herzinsuffizienz mit einer Ejektionsfraktion von 50% und höher steht die Behandlung der Komorbiditäten. Dazu werden eine Vielzahl von Medikamenten eingesetzt, die bei der Therapie der HFpEF ebenfalls Anwendung finden. Während diese Medikamente (z. B. ACE-Hemmer, Angiotensin-Rezeptor-blocker, Betablocker, Mineralokortikoid-Rezeptorantagonisten) **bei der HFpEF** eine **eigenständige Therapieoption** für die Behandlung der Herzinsuffizienz sind, werden sie **bei der HFpEF** in erster Linie zur **Behandlung der Begleiterkrankung(en)** eingesetzt. Einzige Ausnahme hierbei sind die SGLT2-Inhibitoren, auf die nachstehend näher eingegangen wird.

Daraus leitet sich gleichzeitig ab, dass mit Ausnahme von Diuretika und SGLT2-Inhibitoren keine Substanzgruppe Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie sein kann, weil es dem behandelnden Arzt/Ärztin überlassen ist, ob er/sie z. B. den arteriellen Hypertonus mit einem Kalziumantagonisten, einem ACE-Hemmer, einem Mineralokortikoid-Rezeptorantagonisten oder mittels nicht-medikamentöser Maßnahmen als sog. Basistherapie behandelt.

Für die Gruppe der SGLT2-Inhibitoren allerdings gibt es Daten aus zwei großen randomisierten Studien bei Herzinsuffizienz mit einer Ejektionsfraktion $\geq 40\%$. Die beiden Studien belegen konsistent, dass SGLT2-Inhibitoren den kombinierten Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod und Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz absenken können, und zwar unabhängig vom Profil der Komorbiditäten. Deshalb gibt es nur für die Substanzklasse der SGLT2-Inhibitoren eine Empfehlung unabhängig von den Komorbiditäten und deswegen sollte diese Therapie auch in der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei HFpEF enthalten sein.

	ESC Leitlinie 2021	NVL Herzinsuffizienz 2023
Komorbiditäten (z. B. arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, KHK)	Screening auf und Therapie von kardiovaskulären und nicht-kardiovaskulären Komorbiditäten wird empfohlen	Komorbiditäten sollen entsprechend der jeweiligen Leitlinie behandelt werden
Diuretika	Diuretika werden empfohlen bei Patient*innen mit Kongestion, um Symptome zu lindern.	Patient*innen mit Zeichen einer Flüssigkeitsretention soll ein Diuretikum empfohlen werden.

SGLT2-Inhibitoren	Sind empfohlen zur Reduktion des Risikos einer Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz oder eines kardiovaskulären Todes	Patient*innen sollte ein SGLT2-Inhibitor (Empagliflozin, Dapagliflozin) empfohlen werden.
--------------------------	--	---

Tabelle 2: Empfehlungen der ESC-Leitlinie 2021, des Focused Update on Heart Failure 2023 sowie der Nationalen Versorgungsleitlinie 2023 zur medikamentösen Therapie der HFpEF.

Zusammenfassung

Sowohl bei **HFmrEF wie auch bei HFpEF** gibt es den stärksten Grad der Empfehlung, a) für Diuretika bei Vorliegen begleitender Kongestion und b) für SGLT2-Inhibitoren unabhängig vom Profil der Komorbidität. Diese Substanzgruppen sind deshalb empfohlener Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Studien bei **HFmrEF wie auch bei HFpEF**. Potenzielle Gegenanzeigen bzw. Kontraindikationen sind selbstverständlich gemäß klinischer Praxis zu berücksichtigen.

Die überdies als Therapieoption bei **HFmrEF** erwähnten Substanzklassen (also: RAS-Blocker, Betablocker, Mineralokortikoid-Rezeptorantagonisten) sind nicht als empfohlener Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie anzusehen.

Literatur

1. Deutscher Herzbericht 2019; Sektorenübergreifende Versorgungsanalyse zur Kardiologie, Herzchirurgie und Kinderherzmedizin in Deutschland. URL: <https://www.herzstiftung.de/service-und-aktuelles/publikationen-und-medien/herzbericht>.
2. Savarese G, Lund LH. Global Public Health Burden of Heart Failure. *Card Fail Rev* 2017;3:7-11. DOI: [10.15420/cfr.2016:25:2](https://doi.org/10.15420/cfr.2016:25:2)
3. Störk S, Handrock R, Jacob J, Walker J, Calado F, Lahoz R, Hupfer S, Klebs S. Epidemiology of heart failure in Germany: a retrospective database study. *Clin Res Cardiol* 2017;106:913-922. DOI: [10.1007/s00392-017-1137-7](https://doi.org/10.1007/s00392-017-1137-7)
4. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, Burri H, Butler J, Čelutkienė J, Chioncel O, Cleland JGF, Coats AJS, Crespo-Leiro MG, Farmakis D, Gilard M, Heymans S, Hoes AW, Jaarsma T, Jankowska EA, Lainscak M, Lam CSP, Lyon AR, McMurray JJV, Mebazaa A, Mindham R, Muneretto C, Francesco Piepoli M, Price S, Rosano GMC, Ruschitzka F, Kathrine Skibelund A; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021 Sep 21;42(36):3599-3726. doi: [10.1093/eurheartj/ehab368](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368). PMID: 34447992
5. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, Deswal A, Drazner MH, Dunlay SM, Evers LR, Fang JC, Fedson SE, Fonarow GC, Hayek SS, Hernandez AF, Khazanie P, Kittleson MM, Lee CS, Link MS, Milano CA, Nwacheta LC, Sandhu AT, Stevenson LW, Vardeny O, Vest AR, Yancy CW. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2022 May 3;79(17):1757-1780. PMID: 35379504 DOI: [10.1016/j.jacc.2021.12.011](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.12.011).
6. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, Burri H, Butler J, Čelutkienė J, Chioncel O, Cleland JGF, Crespo-Leiro MG, Farmakis D, Gilard M, Heymans S, Hoes AW, Jaarsma T, Jankowska EA, Lainscak M, Lam CSP, Lyon AR, McMurray JJV, Mebazaa A, Mindham R, Muneretto C, Francesco Piepoli M, Price S, Rosano GMC, Ruschitzka F, Skibelund AK; ESC Scientific Document

Group. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2023 Oct 1;44(37):3627-3639. PMID: 37622666

7. Nationale Versorgungsleitlinie Herzinsuffizienz, Version 4.

<https://www.leitlinien.de/themen/herzinsuffizienz>, aufgerufen am 07.04.2025

Autoren

Diese gemeinsame Stellungnahme wurde für die Fachgesellschaften erarbeitet von

[Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung \(DGK\)](#)

Prof. Dr. Rolf Wachter, Leipzig

Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)

Prof. Dr. Erika Baum, Marburg

Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)

Prof. Dr. Georg Ertl, Würzburg