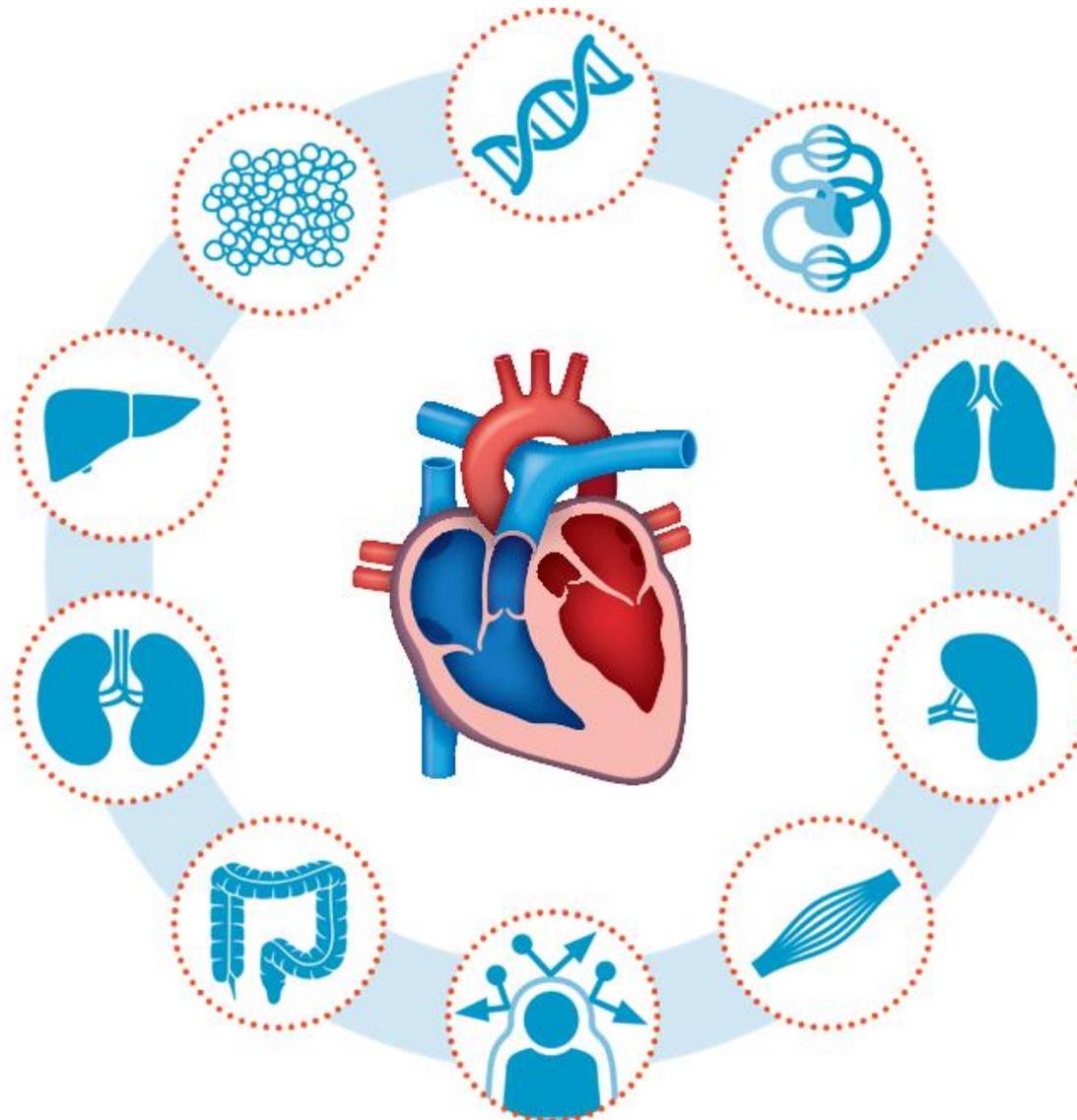


HERZINSUFFIZIENZ

Mag. pharm. Dominik Albrecht



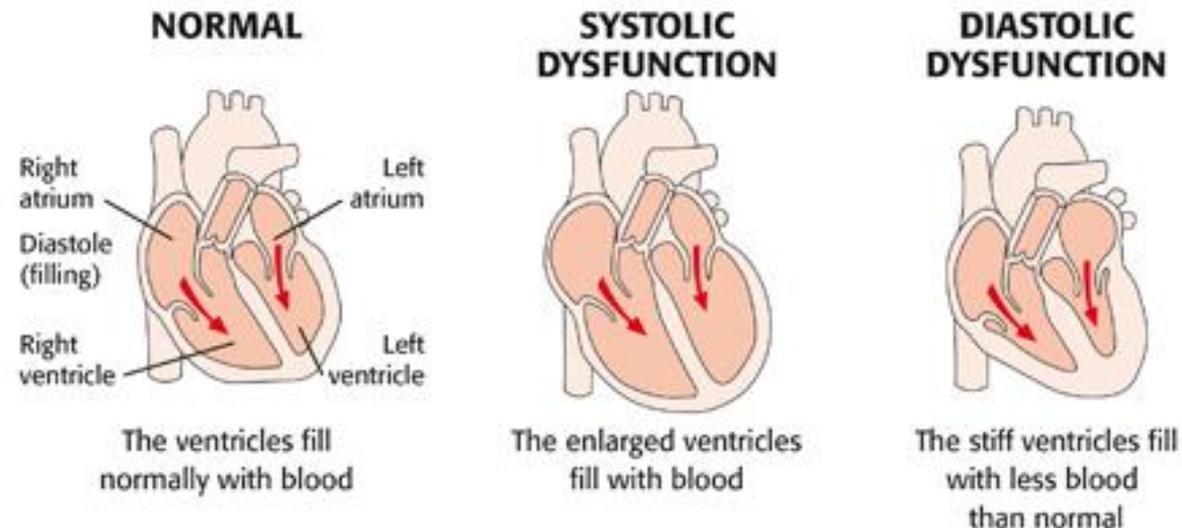
HERZINSUFFIZIENZ - GRUNDLAGEN

Definition lt. WHO:

eingeschränkte körperliche Belastbarkeit aufgrund einer nachweisbaren kardialen Funktionsstörung

Folgen: Pumpleistung ↓ und Ejektionsfraktion HFrEF ↓

➔ das Herz kann den Organismus nicht mehr ausreichend mit Blut & Sauerstoff versorgen (Hypoxie)



HERZINSUFFIZIENZ - EINTEILUNG

Links *herzinsuffizienz*

(Blutstau in der Lunge)

→ Lungenödeme (Rasselgeräusche),
Dyspnoe („Asthma cardiale“)

Rechts *herzinsuffizienz*

(Blutstau in den Venen)

→ Knöchelödeme, Aszites,
Lebervergrößerung, Proteinurie

Akute *Herzinsuffizienz*

Ursachen:

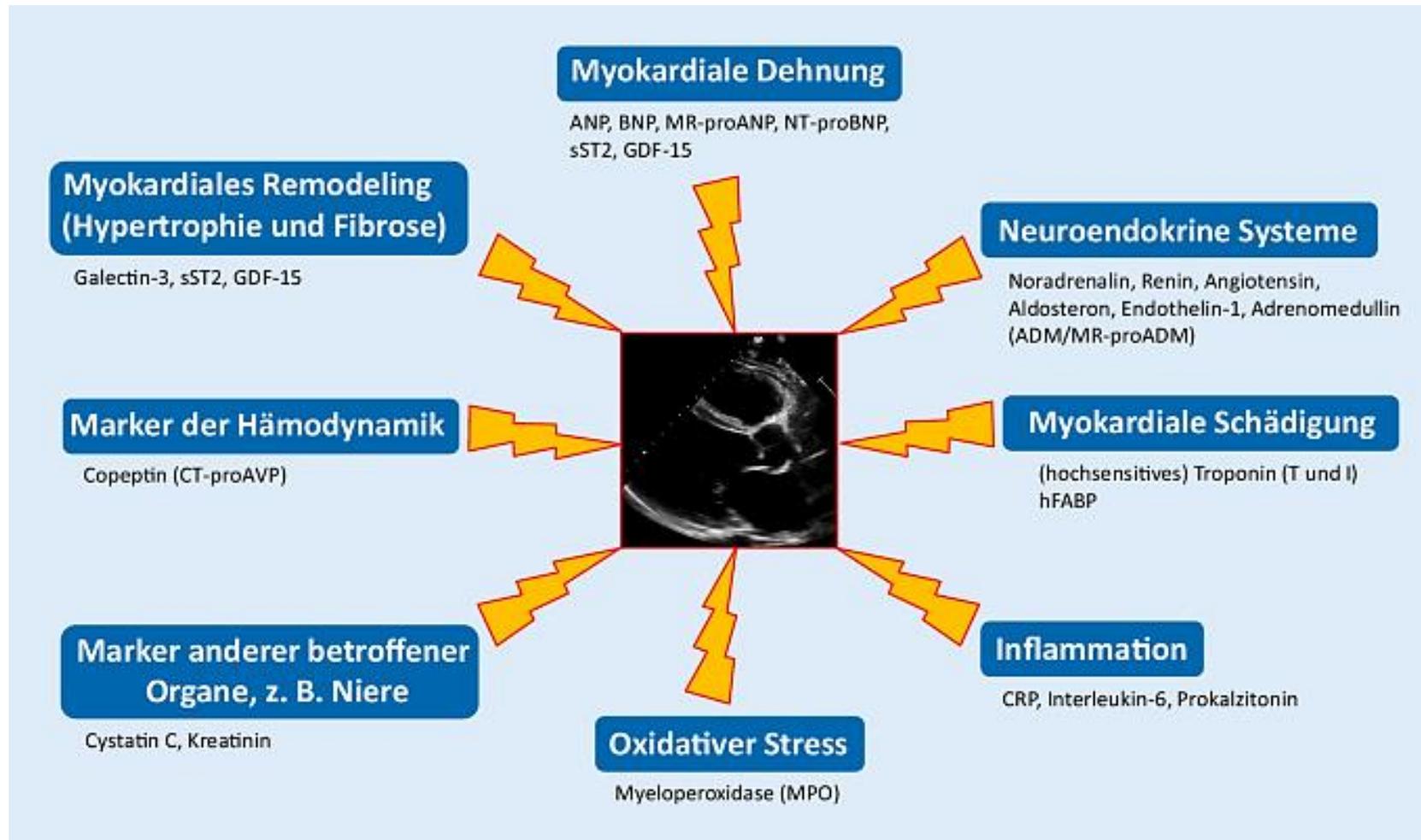
- Schädigung des Arbeitsmyokards durch koronare Vorerkrankungen
- Pulmonale chronische Druck- und Volumenbelastung
- Abriss einer Herzklappe
- Weitere Begleitsymptome bei chronischer HI

Chronische *Herzinsuffizienz:*

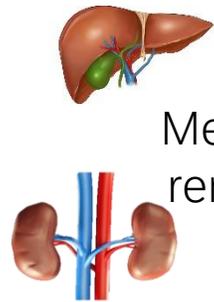
Ursachen:

- Kardiovaskuläre (Vor)erkrankungen
- Seltener: erworbene Herzfehler

Klinische Parameter zur Beurteilung/Diagnose

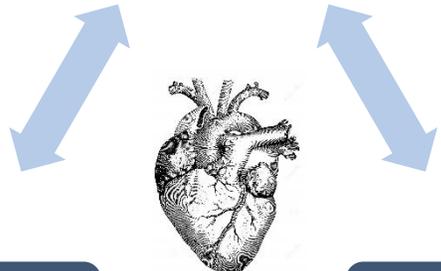


HERZINSUFFIZIENZ - PHARMAKOKINETIK



Hepatischer
Metabolismus und
renale Elimination
gedrosselt

Verminderte
Organperfusion



Verteilungs-
dysbalancen

Verzögerte
Resorption

Gastrointestinale
Durchblutung ↓

Arzneistoffe länger im
vaskulären
Kompartiment

High clearance drugs	High clearance drugs bei HI
Extraktionsquotient Leber > 0,7	Hepatische Perfusion erniedrigt
Hoher First-Pass-Effekt	erniedrigter First-Pass-Effekt
Freier Anteil Pharmakon niedrig	Freier Anteil Pharmakon erhöht
Bioverfügbarkeit niedrig	Bioverfügbarkeit erhöht

High extraction ($E_H > 0.7$)	etomidate, propofol, ketamine, bupivacaine, lidocaine, metoprolol, propranolol, labetalol, fentanyl, sufentanil, remifentanyl, meperidine, morphine, naloxone
---------------------------------	---

Quelle:
<https://www.cambridge.org/core/books/abs/anesthetic-pharmacology/principles-of-drug-biotransformation/1D62EE98AD50DA813F75FAD76F6B58A3>



Bildquellen:
<https://www.dr-susanne-weyrauch.de/vorschlaege/vorschlaege-human/leberprobleme>
<https://de.dreamstime.com/medizin-das-menschliche-herz-viktorianische-anatomische-zeichnung-des-menschlichen-herzens-image151410946>
<https://www.ndr.de/ratgeber/gesundheit/Die-Nieren-Aufgaben-und-haeufige-Erkrankungen,niere128.html>

HERZINSUFFIZIENZ - HOSPITALISIERUNGEN



Hospitalisierung mit Entlassungsdiagnose Herzinsuffizienz in Österreich

2019

Q: STATISTIK AUSTRIA, Spitalsentlassungsstatistik basierend auf Daten des Bundesministeriums für Soziales, Gesundheit, Pflege und Konsumentenschutz. Erstellt am 12.01.2021.

1) Hauptdiagnose des Spitalsaufenthaltes codiert nach ICD-10 (Version BMGF 2017) und klassifiziert nach ISHMT (International Shortlist for Hospital Morbidity Tabulation). - 2) Bezugnahme auf Entlassungen des Jahres 2019 (einschließlich tagesklinische Aufenthalte und einschließlich Sterbefälle) von Personen mit in- oder ausländischem Wohnsitz. - 3) "Null-Tagesaufenthalte" (Aufnahme und Entlassung am selben Kalendertag).

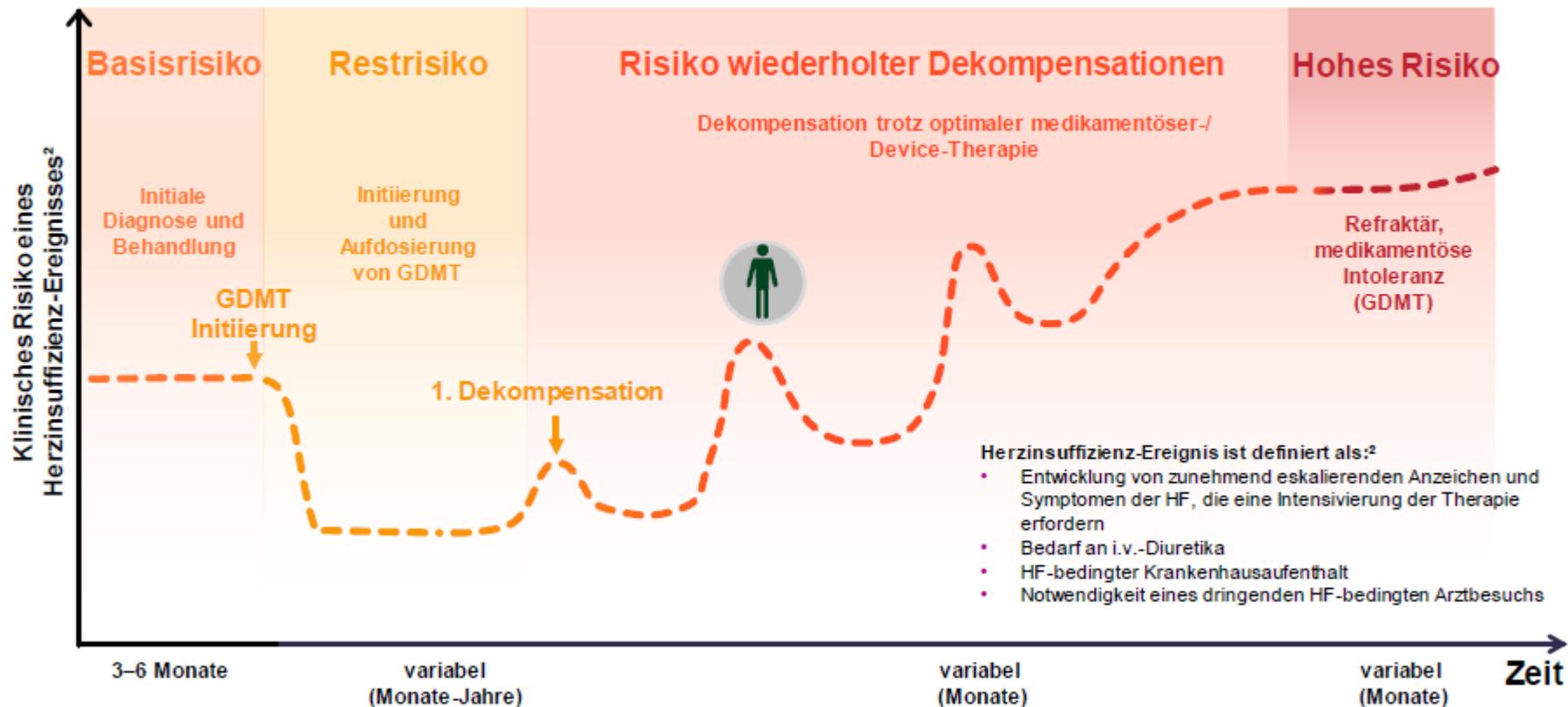
T11 Stationäre Spitalsaufenthalte in Akutkrankenanstalten 2019 nach Diagnose, Geschlecht, Alter und Standort der Krankenanstalt (Bundesland) - Österreich

Region	Entlassungsdiagnose (ICD-10, ISHMT) ¹⁾	Geschlecht	Stationäre Aufenthalte ²⁾			Alter				Aufenthaltsdauer pro Aufenthalt in Tagen	
			Insgesamt	Tages-klinische Aufenthalte ³⁾	Aufenthalte mit Entlassungsart "verstorben"	Bis 14 Jahre	15 bis 44 Jahre	45 bis 64 Jahre	65+ Jahre	Aufenthalte 1+ Tage (Mittelwert)	Aufenthalte 1-28 Tage (Mittelwert)
Österreich	Herzinsuffizienz (I50)	Insgesamt	24.851	363	2.128	8	176	1.856	22.811	8,8	8,0
Burgenland	Herzinsuffizienz (I50)	Insgesamt	1.114	22	95	-	5	99	1.010	6,9	6,7
Kärnten	Herzinsuffizienz (I50)	Insgesamt	1.870	21	191	1	7	112	1.750	10,4	9,0
Niederösterreich	Herzinsuffizienz (I50)	Insgesamt	4.025	64	430	-	17	273	3.735	8,6	7,8
Oberösterreich	Herzinsuffizienz (I50)	Insgesamt	5.086	66	384	2	49	452	4.583	7,8	7,2
Salzburg	Herzinsuffizienz (I50)	Insgesamt	1.558	12	111	-	12	115	1.431	9,6	8,7
Steiermark	Herzinsuffizienz (I50)	Insgesamt	4.477	51	402	4	19	232	4.222	8,4	8,0
Tirol	Herzinsuffizienz (I50)	Insgesamt	2.181	25	155	-	16	147	2.018	8,7	7,9
Vorarlberg	Herzinsuffizienz (I50)	Insgesamt	615	9	27	-	4	52	559	8,0	7,8
Wien	Herzinsuffizienz (I50)	Insgesamt	3.925	93	333	1	47	374	3.503	10,4	8,7

Quelle:
Fa.BAYER

HERZINSUFFIZIENZ - DEKOMPENSATION

Eine Dekompensation erhöht das Risiko für eine fortschreitende Verschlechterung der Herzinsuffizienz



GDMT= leitliniengerechte medikamentöse Standardtherapie; HF=Herzinsuffizienz; i.v.=intravenös.

1. Modifiziert nach Greene SJ et al. *Circ Heart Fail.* 2020;13:e007132; 2. Butler J et al. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73:935-944.

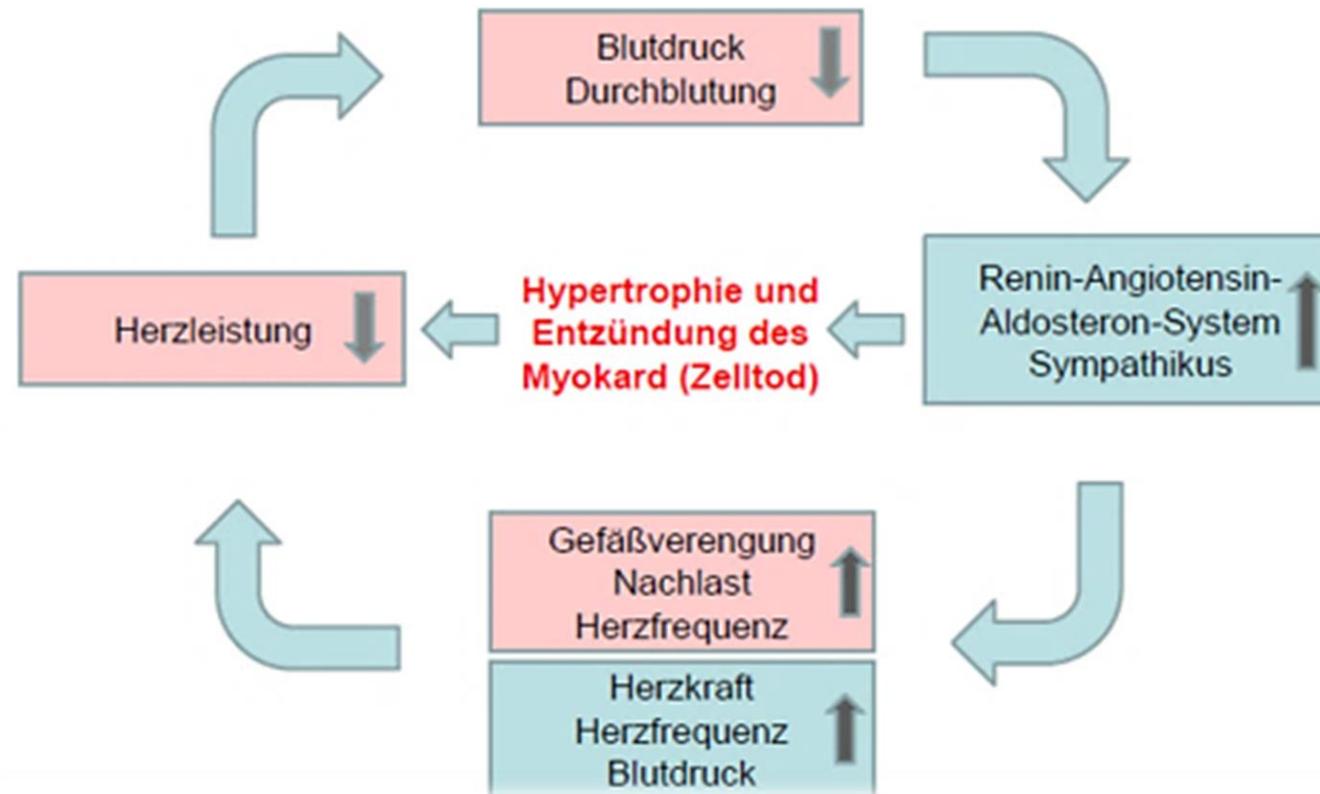
HERZINSUFFIZIENZ - PATHOPHYSIOLOGIE

Pathophysiologie:

- Stark erhöhte Aldosteronspiegel durch RAAS Aktivierung
- Kalium Sekretion & Natrium/H₂O Rückresorption↑
- Ödembildung, Hypertonus
 - chronische Überlastung der Myozyten
 - Nekrose (irreversibel)
- Ersatzgewebe bilden Bindegewebszellen Ausbildung von Fibrose (Remodeling)
- Ausschüttung natriuretischer Peptide (Kompensationsmechanismus)
- Circulus vitiosus



„Circulus vitiosus“ der Herzinsuffizienz



HERZINSUFFIZIENZ – ZIELE DER PHARMAKOTHERAPIE

Ziele:

- kardiale Senkung von Vor & Nachlast
- Entwässerung und Na-Ausscheidung
- Neurohumorale Modulation (RAAS + Sympathikus Hemmung)
- Steigerung der Kontraktilität
- Verbesserung der Lebensqualität



HERZINSUFFIZIENZ - PHARMAKOTHERAPIE

- ACE-Hemmer bzw. AT₁-Blocker
 - Beta-Blocker
 - Diuretika
 - Mineralkortikoid-Rezeptor-Antagonisten
 - Neprilysin-Inhibitoren (ARNI)
 - Herzglykoside – Digitalisglykoside
 - Ivabradin (funny channel blocker)
 - SGLT-2 Inhibitoren
 - Stimulatoren der Guanylatzyklase
 - Vasodilatoren (ISMN, ISDN)
 - Calciumsensitizer (Levosimendan)
- } Akute HI



HERZINSUFFIZIENZ - THERAPIE

ACE-Hemmer (NYHA I - IV)

WM: Inhibierung der Bildung von Angiotensin II
➔ verminderte Freisetzung von Aldosteron und Noradrenalin

Kinetik: Prodrugs (Esterhydrolyse), renal eliminiert (Cave Insuffizienz!)
Bradykinin-Anstieg

KI: beidseitige Nierenarterienstenose, Einzelniere, nach Nierentransplantation, prim. Hyperaldosteronismus, Schwangerschaft & Stillzeit

NW: Hyperkaliämie, Reizhusten, angioneurotisches Ödem, Diarrhoe, Photosensibilisierung

WW: Kaliumpräparate, K-sparende Diuretika, NSAR`s, Narkotika, Ciclosporin, Lithium, Heparin

	Starting dose	Target dose
ACE-I		
Captopril ^a	6.25 mg <i>t.i.d.</i>	50 mg <i>t.i.d.</i>
Enalapril	2.5 mg <i>b.i.d.</i>	10–20 mg <i>b.i.d.</i>
Lisinopril ^b	2.5–5 mg <i>o.d.</i>	20–35 mg <i>o.d.</i>
Ramipril	2.5 mg <i>b.i.d.</i>	5 mg <i>b.i.d.</i>
Trandolapril ^a	0.5 mg <i>o.d.</i>	4 mg <i>o.d.</i>

Quelle: ESC Guidelines 2021

HERZINSUFFIZIENZ - THERAPIE

	Starting dose	Target dose
Candesartan	4 mg o.d.	32 mg o.d.
Losartan	50 mg o.d.	150 mg o.d.
Valsartan	40 mg b.i.d.	160 mg b.i.d.

Quelle: ESC Guidelines 2021

Angiotensin-II-Antagonisten (AT_1 -Blocker) (NYHA I - IV)

Zugelassen für HI: Candesartan, Losartan, Valsartan

WM: Hemmen die Wirkung von Angiotensin II am AT_1 -Rezeptor

Kinetik: gute orale Bioverfügbarkeit, Anwendung 1xtgl (Ausnahme: Valsartan 2x tgl)

Wirkprofil vergleichbar mit ACE-Hemmer (Reizhusten & Angioödem sehr selten)

Mittel der 2.Wahl bei ausbleibendem Therapieerfolg mit ACE-I

Tab. 3: Umrechnungstabelle zur Äquivalenzdosisfindung, apricot: Multiplikation, hellblau: Division. Cave! Nicht jede errechnete Dosis ist im Handel verfügbar! [21 - 23]

gegeben \ gesucht	Valsartan	Telmisartan	Azilsartan	Olmesartan	Candesartan	Losartan	Eprosartan	Irbesartan
Valsartan	1	× 2	× 2	× 4	× 10	× 1,6	: 7,5	: 1,875
Telmisartan	: 2	1	1	× 2	× 5	× 0,8	: 15	: 3,75
Azilsartan	: 2	1	1	× 2	× 5	× 0,8	: 15	: 3,75
Olmesartan	: 4	: 2	: 2	1	× 2,5	× 0,4	: 30	: 7,5
Candesartan	: 10	: 5	: 5	: 2,5	1	× 0,16	: 75	: 18,75
Losartan	: 1,6	: 0,8	: 0,8	: 0,4	: 0,16	1	: 12	: 3
Eprosartan	× 7,5	× 15	× 15	× 30	× 75	× 12	1	× 4
Irbesartan	× 1,875	× 3,75	× 3,75	× 7,5	× 18,75	× 3	: 4	1

Quelle: <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/daz-az/2020/daz-11-2020/sartane>

HERZINSUFFIZIENZ - THERAPIE

	Starting dose	Target dose
Beta-blockers		
Bisoprolol	1.25 mg o.d.	10 mg o.d.
Carvedilol	3.125 mg b.i.d.	25 mg b.i.d. ^e
Metoprolol succinate (CR/XL)	12.5–25 mg o.d.	200 mg o.d.
Nebivolol ^d	1.25 mg o.d.	10 mg o.d.

Beta-Blocker (β -Adrenozeptoren-Antagonisten) (NYHA I - IV)

WM: Hemmen kompetitiv β -Adrenozeptoren

- dadurch ausbleibende (Nor-)Adrenalin-Aktivierung → RR & Frequenz ↓
- Vor & Nachlast ↓ → Entlastung des Herzens

– β_1 : Herz: negativ inotrop, negativ dromotrop, negativ chronotrop

Therapeutisch erwünscht: β_1 -Blockade → Wahl kardioselektiver Blocker (Metoprolol, Bisoprolol, Nebivolol..)

KI: AV-Block 2. & 3.Grades, obstruktive Atemwegserkrankungen, Diabetes mellitus (Gefahr verlängerter Hypoglykämien)

NW: Bradykardie, Gewichtszunahme, Depressionen, erektile Dysfunktion

IMMER einschleichend dosieren!

Quelle: ESC Guidelines 2021

HERZINSUFFIZIENZ - THERAPIE

Diuretika (NYHA I-IV)

WM (Schleifendiuretika):

hemmen reversibel den $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ -Cotransporter

Bewirken eine vermehrte Harnausscheidung

→ Vor- & Nachlastsenkung, Ödemausschwemmung

Erhöhen Salz und Harnausscheidung

(v.a. Mg^{2+} Na^+ u. Cl^- , Ca^{2+} , K^+)

bei Hyperkalzämie gerne und oft eingesetzt

NW: Hyperkalzämie (Thiazide!), Elektrolytentgleisungen, Harnsäure ↑

KI: Gicht, Hypercalcurie, Dehydratation, Hypotonie

HI Patienten mit Niereninsuffizienz:

Thiaziddiuretika: Kreatinin-Anstieg, $<30\text{ml}/\text{min}$ GFR KI

Schleifendiuretika: auch $<30\text{ml}/\text{min}$ einsetzbar, Dosiserhöhung erforderlich!

	Furosemid	Torasemid
HWZ (h)	2	3-6
Orale Bioverfügbarkeit	30% - 80%	80% - 90%
Niereninsuffizienz (Prädialyse)	250mg – 1500mg	50mg-200mg
Biotransformation	10% hepatisch	größtenteils hepatisch

	Starting dose	Target dose
MRA		
Eplerenone	25 mg o.d.	50 mg o.d.
Spirolactone	25 mg o.d. ^f	50 mg o.d.

Quelle: ESC Guidelines 2021

Aldosteron-Antagonisten (NYHA III-IV)

(Spironolacton, Eplerenon)

– Plasmakonzentration von Aldosteron bei Patienten mit HI stark erhöht

WM: Bindung an Aldosteron Rezeptoren

→ Hemmung der Na⁺-Rückresorption u. K⁺-Sekretion → Diurese

Kinetik: - gut und rasch resorbiert - stark hepatisch metabolisiert
- HWZ ca 1,3h (Einmalgabe) - Bioverfügbarkeit mit Nahrung ↑
- steady-state nach ca. 3 Tagen - renal eliminiert

NW: Hyperkaliämie, Gynäkomastie (10%), Impotenz

Betrifft Eplerenon nicht !

KI: Hyperkaliämie, Hypovolämie, schwere Nierenfunktionsstörung (GFR <30ml/min), Dehydratation

WW: Kaliumpräparate, ACE-Hemmer/ AT1 Blocker, Mitotan, Neomycin

HERZINSUFFIZIENZ - THERAPIE

	Starting dose	Target dose
ARNI		
Sacubitril/valsartan	49/51 mg b.i.d. ^c	97/103 mg b.i.d.

Quelle: ESC Guidelines 2021

Neprilysin-Inhibitoren (Sacubitril) (NYHA II-IV)

— ARNI = Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitor

WM: Hemmung des Abbaus von ANP (Senkung des Blutdrucks)
→ Verstärkte Wirkung des ANP!

Kinetik: steady-state nach ca. 3 Tagen,
gleichzeitige Nahrungsaufnahme möglich,
~97% PEB, minimal via CYP450, via Urin & Faeces eliminiert

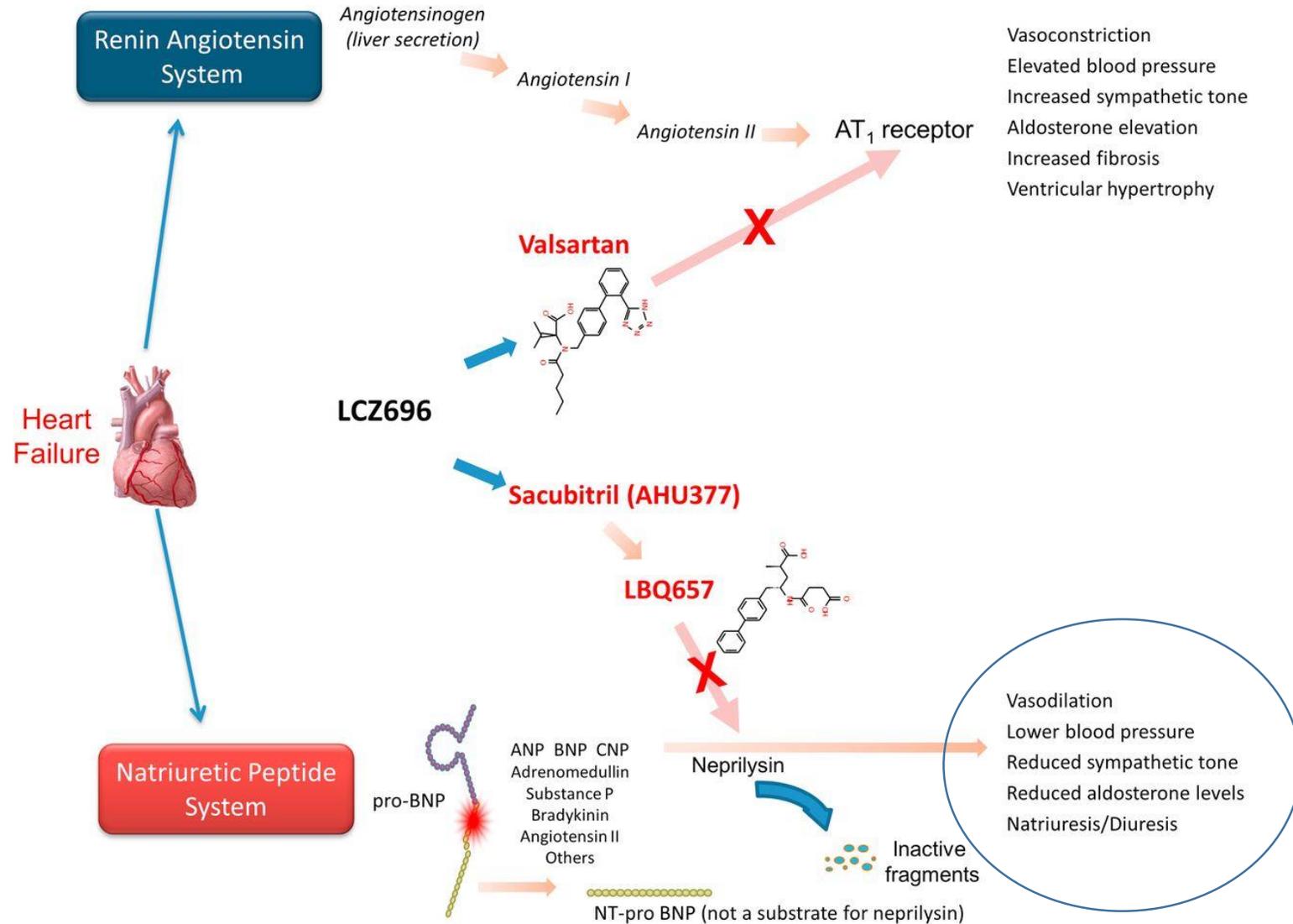
NW: Hyperkaliämie, Hypotonie, Nierenfunktionsstörungen

KI: ACE-Hemmer (erst nach 36h), schwere Leberinsuffizienz, Angioödem

Anwendung lt. ESC Guidelines 2021: Mittel der Wahl bei ambulanten Patienten die trotz Behandlung mit ACE-I/ARB symptomatisch bleiben

BNP als Biomarker bei Behandlung nicht mehr geeignet, da BNP ein Substrat von Neprilysin ist!
→ heranziehen von pro-BNP 😊

HERZINSUFFIZIENZ



(Quelle: heartfailure.onlinejacc.org)

HERZINSUFFIZIENZ - THERAPIE

Herzglykoside – Digitalisglykoside (NYHA III-IV)

- +** Positiv inotrop & bathmotrop
- Negativ Chronotrop & dromotrop

WM: Hemmung der Na⁺/K⁺ ATP-ase

Anw: HFrEF plus Vorhofflimmern

NW: (bei Intoxikation): supraventikuläre Tachykardien,
GI-Probleme, Störungen des Farbsehens

Kinetik: Bioverfügbarkeit >90%, HWZ 7 Tage,
keine Dosisanpassung bei Leber/ NI erforderlich

WW: Schleifendiuretika (Hypokaliämie), Chinidin, Verapamil,
Ciclosporin (p-Glykoproteintransporter Hemmung)
Colestyramin, Antazida (Resorptionshemmung)

CAVE:
Geringe therapeutische Breite
Monitoring von HF und
Elektrolyten,
ophthalmologische Kontrollen



Bildquelle: <http://www1.biologie.uni-hamburg.de/b-online/e52/digitali.htm>

HERZINSUFFIZIENZ - THERAPIE

	Starting dose	Target dose
Ivabradine	5 mg <i>b.i.d.</i>	7.5 mg <i>b.i.d.</i>

Quelle: ESC Guidelines 2021

Ivabradin (NYHA II-IV)

WM: hemmt spezifisch den Ionenstrom durch den If-Kanal in Schrittmacherzellen des Sinusknoten

IND: EF <35% und HF >70/min bei vorhandener Standardtherapie



VT: keine neg. inotrope bzw. AV-blockierende Wirkungen



NT: CYP-3A4 WW

Kinetik: HWZ ca 11h, mit Nahrung einnehmen, Elimination via Faeces & Urin

NW: 5-10% Phosphenbildung, Bradykardie

KI: Sick Sinus Syndrom, AV-Block 3.Grades, HF <70/Min bei Behandlungsstart

WW: CYP3A4 Induktoren/Inhibitoren

	Starting dose	Target dose
SGLT2 inhibitor		
Dapagliflozin	10 mg o.d.	10 mg o.d.
Empagliflozin	10 mg o.d.	10 mg o.d.

Quelle: ESC Guidelines 2021

SGLT-2 Hemmer (Dapagliflozin, Empagliflozin) NYHA II-IV)

WM: Blockieren Resorption von Glucose in Niere →
→ Nierenschwelle sinkt → Glucosurie

Benefit bei HI: Verbesserung des Herz- und Muskelstoffwechsels und Nierenfunktion, zusätzliche Diurese

Kreatinin-Anstieg bei Therapiebeginn möglich



VT: Gewichtsverlust, milde RR-Senkung durch leichte Diurese, keine Hypoglykämie-Neigung, keine CYP-Beteiligung

Kinetik: schnelle Resorption, HWZ 11-13h, renal eliminiert

NW: HWI, Nykturie, Polyurie

KI: < 20ml/min GFR nicht empfohlen

HERZINSUFFIZIENZ – NEUER THERAPIEANSATZ

	Starting dose	Target dose
Vericiguat	2.5 mg o.d.	10 mg o.d.

Quelle: ESC Guidelines 2021

Guanylatzyklase Stimulatoren (Vericiguat) (NYHA II-IV)

- Zulassung Österreich 09/2021 Fa. Bayer **Verquvo**[®]
- IND: Chronische HI mit reduzierter Ejektionsfraktion, die nach einem kürzlich aufgetretenen Dekompensationsereignis, das eine i.v.-Therapie erforderte, stabilisiert wurden
- Keine WW's mit anderen Präparaten die zur Behandlung der HI eingesetzt werden
- Add-On Therapie
- Sollte mit Mahlzeit eingenommen werden
- Erst ab GFR <15ml/min nicht mehr empfohlen (keine Daten)
- Aktiviert wichtigen Signalweg anstatt Kompensationsmechanismen zu adressieren

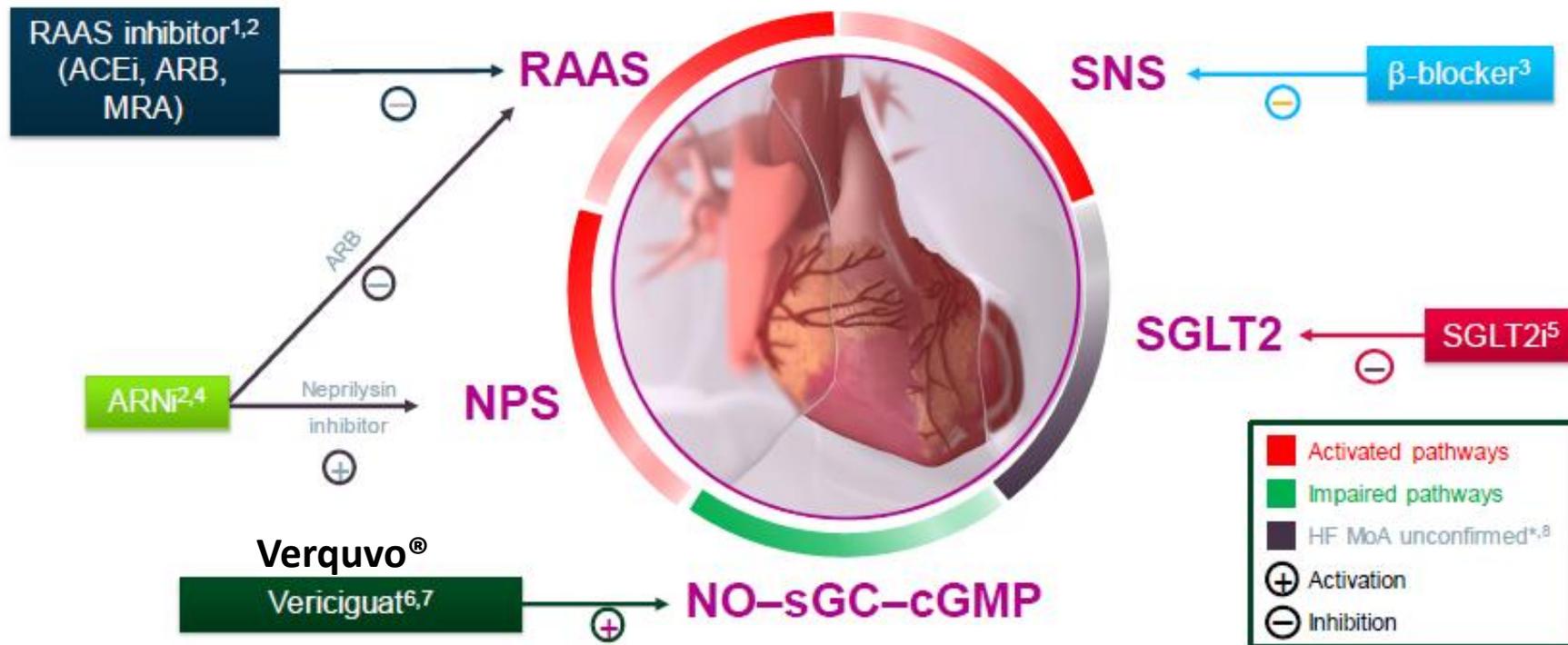


Bildquelle:
<https://produktinformationen.bayer.de/verquvo>

HERZINSUFFIZIENZ - VERICIGUAT

Verquvo®

Vericiguat aktiviert einen beeinträchtigten Signalweg, anstatt Kompensationsmechanismen der Herzinsuffizienz zu adressieren¹⁻⁸



*The mechanism(s) by which SGLT2i mediate their cardioprotective effects is unclear but there are several postulated mechanisms which include improving haemodynamics, controlling sympathetic stimulation, inhibiting fibrosis and cardiac remodeling, improving cardiac efficiency and output, modulating the overall cytosolic sodium and calcium concentrations, and altering the adipokine levels.⁸

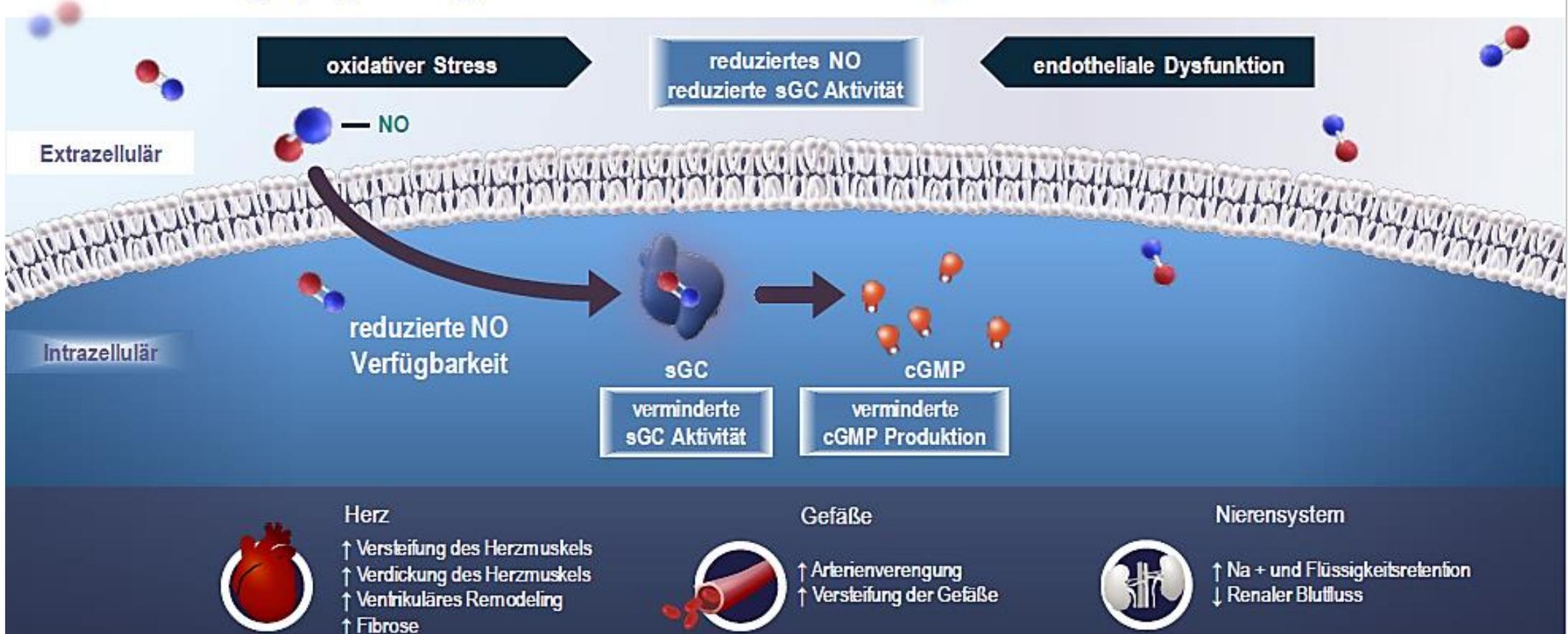
ACEi, angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin receptor blocker; ARN1, angiotensin receptor–neprilysin inhibitor; cGMP, cyclic guanosine monophosphate; HF, heart failure; MoA, mode of action; MRA, mineralocorticoid receptor antagonist; NO, nitric oxide; NPS, natriuretic peptide system; RAAS, renin–angiotensin–aldosterone system; sGC, soluble guanylate cyclase; SGLT2, sodium–glucose cotransporter 2; SGLT2i, sodium–glucose cotransporter 2 inhibitor; SNS, sympathetic nervous system.

1. Mann DL et al. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 10th edn. Elsevier/Saunders; 2015; 2. Yancy CW et al. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:776–803; 3. Triposkiadis F et al. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:1747–1762; 4. Ponikowski P et al. *Eur J Heart Fail*. 2016;18:891–975; 5. Matsumura K & Suglura T. *Cardiovasc Ultrasound*. 2019;17:26; 6. Armstrong PW et al. *JACC Heart Fail*. 2016;6:96–104; 7. Armstrong PW et al. *N Engl J Med*. 2020;382:1883–1893; 8. Nightingale B. *Cardiol Res*. 2021;12:60–66.

HERZINSUFFIZIENZ - VERICIGUAT

Verquvo®

Der NO-sGC-cGMP Signalweg reguliert wichtige physiologische Funktionen im Körper¹⁻⁸



Quelle:
Fa. BAYER

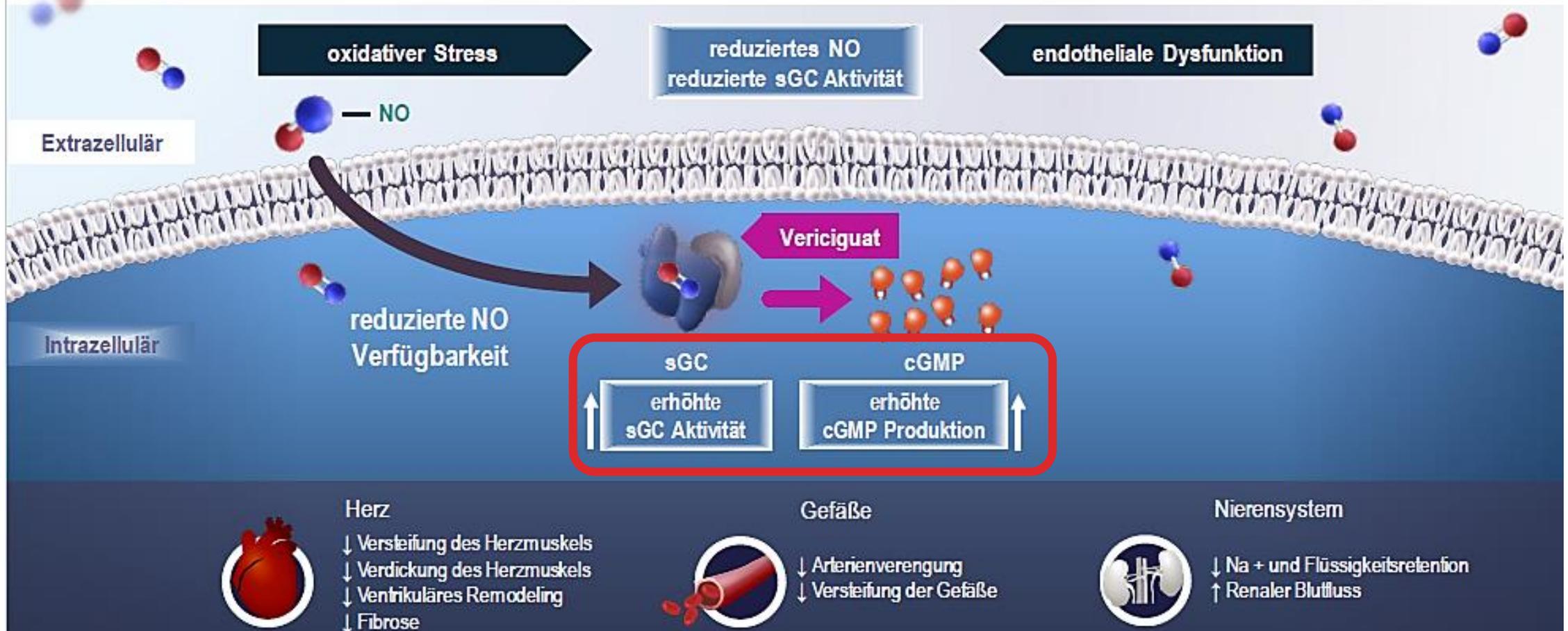
cGMP: cyclisches Guanosin Monophosphat; HF: Herzinsuffizienz; MoA: Wirkmechanismus; NO: Stickstoff Monoxid; sGC: lösliche Guanylyl cyclase.

1. Gheorghiu M et al. *Heart Fail Rev.* 2013;18:123. 2. Mann DL et al. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine.* Elsevier/Saunders, 2015. 3. Boenigler G et al. *Handb Exp Pharmacol.* 2009;191:485. 4. Breitenstein S et al. *Handb Exp Pharmacol.* 2017;243:225. 5. Felker G & Mann D. *Heart Failure: A Companion to Braunwald's Heart Disease.* Elsevier, 2020. 6. Armstrong PW et al. *JACC Heart Fail.* 2018;6:96. 7. Follmann M et al. *J Med Chem* 2017;60:5146. 8. Malhar I et al. *Circulation.* 2018;138:A15553.

HERZINSUFFIZIENZ - VERICIGUAT

Verquvo®

Vericiguat erhöht die sGC Aktivität und verbessert damit die myokardiale und vaskuläre Funktion ¹⁻⁸



HERZINSUFFIZIENZ - VERICIGUAT

Verquvo®

Vericiguat ist in den aktuellen ESC 2021 Guidelines spezifisch für “worsening heart failure” und als krankheitsmodifizierende Medikation empfohlen¹

Recommendations	Class	Level
Soluble guanylate cyclase receptor stimulator		
Vericiguat may be considered in patients in NYHA class II–IV who have had worsening HF despite treatment with an ACEi (or ARNi), a beta blocker and an MRA to reduce the risk of CV mortality or HFH	IIb	B

Worsening HF is referred to in the guidelines for the **first time**, and vericiguat is **specifically recommended** for this patient group

Guidelines **do not require the use of all foundational therapies** prior to vericiguat initiation

ACEi, angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARNi, angiotensin receptor–neprilysin inhibitor; CV, cardiovascular; ESC, European Society of Cardiology; EU, European Union; HF, heart failure; HFH, heart failure hospitalization; MRA, mineralocorticoid receptor antagonist; NYHA, New York Heart Association.

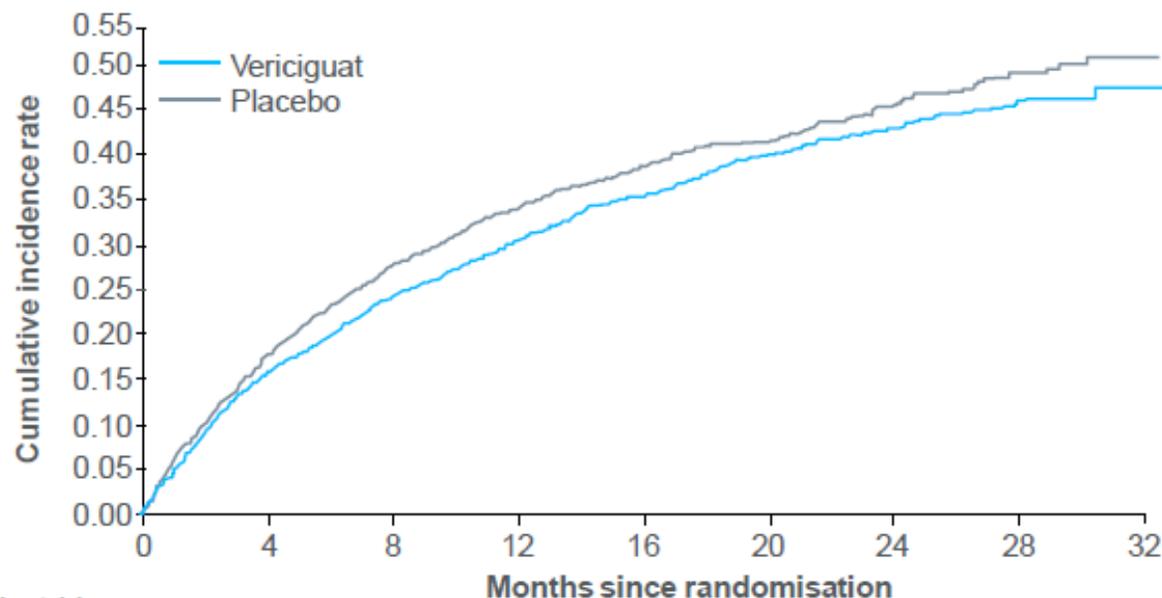
Reference: 1. McDonagh TA *et al.* *Eur Heart J* 2021; doi:10.1093/eurheartj/ehab368 *European Heart Journal* (2021) 42, 3599–3726

HERZINSUFFIZIENZ – VICTORIA STUDIE

Verquvo®

Vericiguat reduzierte signifikant das annualisierte Absolute Risiko im primären kombinierten Endpunkt um 4.2%#

Zeit bis zu CV Tod oder erster HF Hospitalisierung



No at risk:	0	4	8	12	16	20	24	28	32
Vericiguat	2526	2099	1621	1154	826	577	348	125	1
Placebo	2524	2053	1555	1097	772	559	324	110	0

- Medianes Follow-up: 10.8 Monate
- Ereignisrate per 100 Patienten-Jahren war 33.6% für Vericiguat vs 37.8% für Placebo

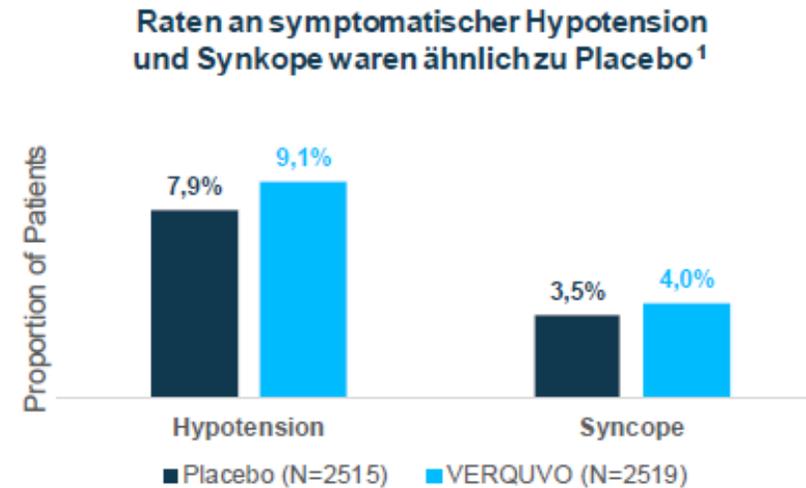
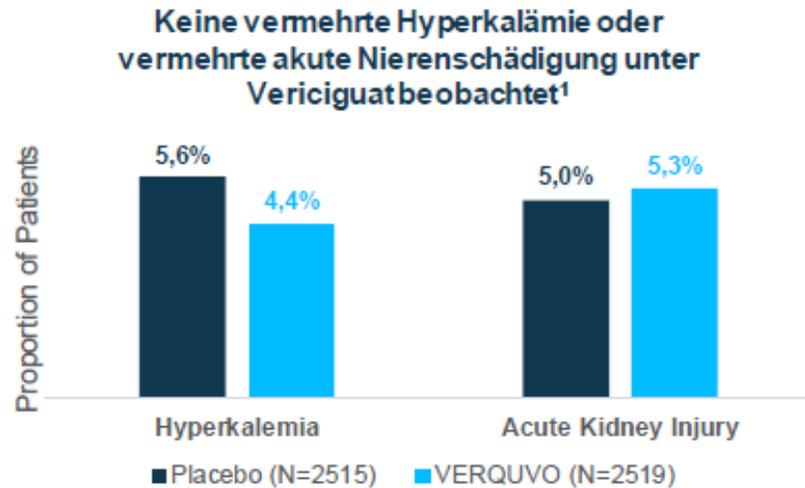
$p=0.02$
HR=0.90 (95% CI: 0.82–0.98)
ARR=4.2% per year#
Medianes Follow-Up 10.8 Monate
Annual NNT=24

ARR, absolute risk reduction; CI, confidence interval; CV, cardiovascular; HF, heart failure; HR, hazard ratio; NNT, number needed to treat
pro 100 Patientenjahre

HERZINSUFFIZIENZ - VICTORIA STUDIE

Verquvo®

Vericiguat Sicherheitsprofil im Vergleich zu Placebo



Der Gesamtanteil an Patienten mit Adverse Events war in beiden Kohorten gleich (80.5% Vericiguat-Gruppe vs 81% unter Placebo)

Patients with adverse events within a system organ class (incidence $\geq 2.0\%$ in one or more groups): All patients as treated
1. Armstrong PW et al. *N Engl J Med*. 2020;382:1883–1893 sowie Supplement.

HERZINSUFFIZIENZ - VICTORIA STUDIE

Verquvo®

Gesamt AE Inzidenz und SAE Profil war ähnlich zu Placebo

SAEs innerhalb der Organklassen (alle behandelten Patienten)*

Event, %	Vericiguat (N=2519)	Placebo (N=2515)
≥1 SAEs	32.8	34.8
Blood and lymphatic system disorders	2.1	1.2
Cardiac disorders	8.1	10.7
Cardiac failure	3.2	4.4
GI disorders	4.0	3.7
Infections and infestations	10.7	10.7
Pneumonia	4.0	4.5
Injury, poisoning and procedural complications	2.6	3.1
Metabolism and nutrition disorders	2.9	3.5
Nervous system disorders	3.3	3.3
Renal and urinary disorders	5.6	5.3
Acute kidney injury	2.5	2.0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	3.5	3.6
Vascular disorders	3.2	3.4

Adverse Events (AE)

- Die AE Inzidenz nach Organklassen war ähnlich zwischen Vericiguat und Placebo
 - // Kleine Unterschiede in renalen, GI und Bluterkrankungen sowie hypotensiven SAEs
- Anämie trat unter Vericiguat (7.6%) etwas häufiger als unter Placebo (5.7%) auf.
 - // 1,6% (Vericiguat) bzw. 0,9% (Placebo) der Anämien waren SAE

*Inzidenz ≥2% in einer oder mehr Behandlungsgruppen
AE, adverse event; GI, gastrointestinal; SAE, serious adverse event
Armstrong PW et al. *N Engl J Med.* 2020;382:1883–1893 und Supplement

HERZINSUFFIZIENZ - VERICIGUAT

Verquvo®

Vericiguat - Pharmakokinetik und Pharmakodynamik^{3,*}

Vericiguat zeigt keine klinisch relevanten Interaktionen mit gängigen Wirkstoffen, die für HF oder für typische HF Komorbiditäten verwendet werden.^{1,3}

Co-Medication	Effekt auf PK/PD
Sacubitril/Valsartan ³	<ul style="list-style-type: none">Keine klinisch relevanten PK/PD Interaktionen
Warfarin ³ and Aspirin ³	<ul style="list-style-type: none">Keine klinisch relevanten PK/PD Interaktionen<ul style="list-style-type: none">Keine Dosisanpassung von WarfarinKeine Dosisanpassung von Aspirin
Nitrate ²	<ul style="list-style-type: none">Kein signifikanter Effekt auf RR oder Frequenz in Kombination mit sl Nitraten (VENICE Studie)Kein signifikanter Effekt auf BP oder HR in Kombination mit lw Nitraten (VISOR study)

Effekt von Vericiguat auf PK (Digoxin; Midazolam)¹

- Keine klinisch relevanten PK/ Interaktionen
- Keine Dosisanpassung von Digoxin
- Keine Dosisanpassung bei Komedikationen die über CYP3A4 metabolisiert werden.

Effekt auf PK von Vericiguat (Ketoconazole, Rifampicin, Mefenaminsäure)¹

- Keine klinisch relevanten PK Interaktionen
- Keine Dosisanpassung von Vericiguat

* Auf Basis der Ergebnisse von In vitro Phase I Studien ; ADME=Absorption, Distribution, Metabolisierung, Elimination; AUC=area under the curve; BP= Blutdruck; HR= Herzfrequenz; CYP=cytochrome P450; HF=Herzinsuffizienz; PD=Pharmakodynamik; PK=Pharmakokinetik; sGC=Isolische Guanylatcyclase; SL=sublingual; LW= langwirksam.

1. Lohmeyer M et al. ESC-HF 2019. Abstract# P1706. 2. Duengen AHA 2018. Abstract#T1152; 3. Boettcher et al. Metabolism and Pharmacokinetic Drug-Drug Interaction Profile of Vericiguat, Clin Pharmacokinet (2020)

Die wichtigsten Neuerungen in der aktualisierten ESC-Guidelines Herzinsuffizienz bei Patienten mit HFrEF:

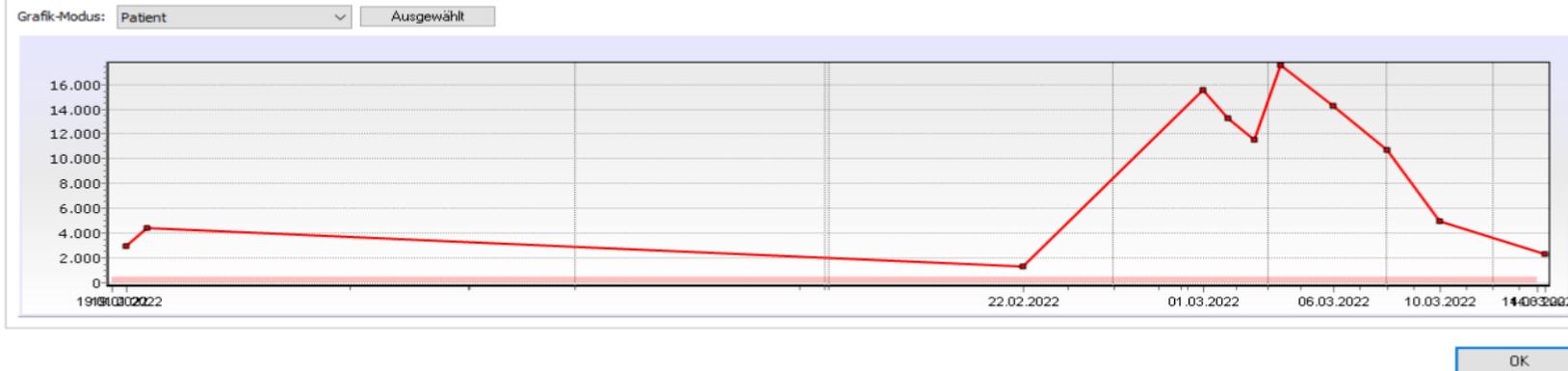
- Vereinfachter Algorithmus → Empfehlung alle 4 Substanzklassen ACE-I/ARB, Beta-Blocker, MRA, SGLT2-Inh. (Klasse 1A)
- Empfehlung ACE-I durch ARNI zu ersetzen (bei weiterhin bestehender Symptomatik)
- SGLT2-Hemmer bei Intoleranz oder KI mit ACE-I, BB oder MRA unabhängig ob DM2 vorliegt (Klasse 1A)
- Erstmalige Empfehlung der Kontrolle der Eisenspiegel (Klasse 1C)
- Gabe von Eisencarboxymaltose (i.v) bei sympt. Patienten mit vergangener Klinikeinweisung
- Vericiguat erstmals als Therapie Option angeführt

HERZINSUFFIZIENZ

Fallbeispiel aus der Praxis

Datum	Zeit	Wert in pg/mL	Referenzbereich	Bemerkung	Fallzahl	Auftrag
14.03.2022	07:00 Uhr	2312			2022017666	2219020
10.03.2022	07:00 Uhr	4906			2022017666	2215973
08.03.2022	07:00 Uhr	10638			2022017666	2214102
06.03.2022	07:00 Uhr	14257			2022017666	2213066
04.03.2022	07:00 Uhr	17518			2022017666	2211313
03.03.2022	07:00 Uhr	11512	0 - 450		2022017666	2210320
02.03.2022	07:00 Uhr	13243			2022017666	2209356
01.03.2022	08:44 Uhr	15522			2022017666	2209279
22.02.2022	12:10 Uhr	1299			2022017533	2204128
20.01.2022	08:00 Uhr	4349			2022006305	2176953
19.01.2022	13:30 Uhr	2875			2022006253	2176757

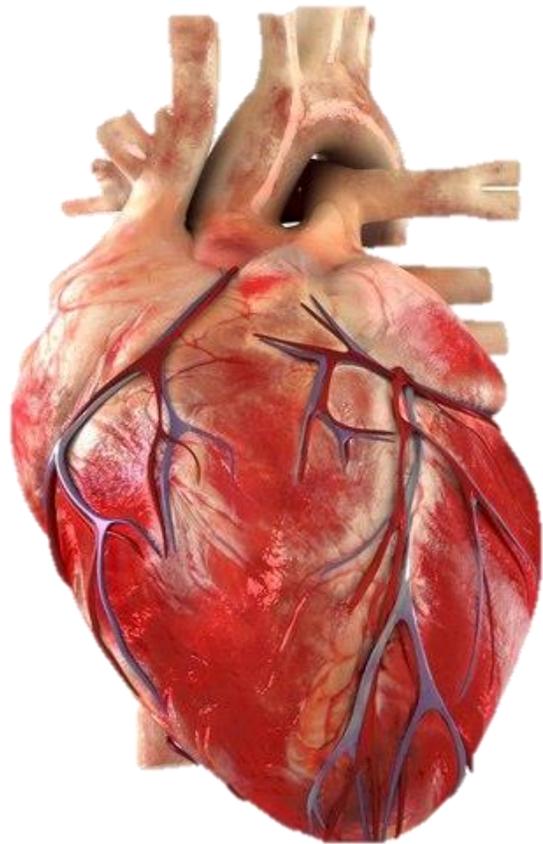
Apothekerkonsil: bei COPD in Diagnose (Grad?) Nachfrage, ob bisher Inhalationstherapie benötigt.
 bei deutlich erhöhtem BNP Überlegung Switch von Lasix auf Lasilacton unter Rücksichtnahme Hyperkaliämie



	02.03.22 Mi (9)	03.03.22 Do (10)	04.03.22 Fr (11)	05.03.22 Sa (12)	06.03.22 So (13)
- aktuelle Medikation -					
oral					
LIXIANA FTBL 60MG (n. Gabe: 24.03.2022)	☠	Pause	Pause	Pause	Pause
NOMEXOR TBL 5MG		1/2-0-1/2-0	1/2-0-1/2-0	1/2-0-1/2-0	1/2-0-1/2-0
ENTRESTO FTBL 49/51MG		1-0-1-0	1-0-1-0	1-0-1-0	1-0-1-0
ENTRESTO FTBL 97/103MG (n. Gabe: 08.03.2022)					
JARDIANCE FTBL 10MG		1-0-0-0	1-0-0-0	1-0-0-0	1-0-0-0
JARDIANCE FTBL 25MG (n. Gabe: 08.03.2022)					
LASILACTON KPS 20/ 50MG		<	0-1-0-0	☠	1-0-0-0
LASILACTON KPS 20/100MG				<	1-0-0-0
LASIX TBL 40MG	☠	1/2-1/2-0-0	☠	☠	1/2-1-0-0

Quellen:

- Aktories, Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, 12.Auflage
- Mutschler, Arzneimittelwirkungen, 7. Auflage
- Austria Codex Fachinformationen diverser genannter Präparate
- 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure
- www.dosing.de
- https://leitlinien.dgk.org/files/2009_Pocket-Leitlinien_Chronische_Herzinsuffizienz_Update.pdf
- <https://www.heartfailurematters.org/de/das-koennen-ihr-arzt-oder-pflegepersonal-tun/sglt2-natrium-glucose-cotransporter-2-inhibitoren/#:~:text=Bei%20Patienten%20mit%20Herzinsuffizienz%20sind,einer%20%C3%9Cberlastung%20bei%20Herzinsuffizienz%20reduzieren.>
- <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/inhalt-15-2000/titel-15-2000/#:~:text=Die%20Herzinsuffizienz%20als%20Einflussfaktor%20wird,was%20ein%20gastrointestinales%20Schleimhaut%C3%B6dem%20ausl%C3%B6st.>
- [//www.kardiologie.org/esc-kongress-2021/akute-herzinsuffizienz-und-lungenoedem/neue-herzinsuffizienz-leitlinie---das-ist-neu--das-hat-sich-geae/19609474](http://www.kardiologie.org/esc-kongress-2021/akute-herzinsuffizienz-und-lungenoedem/neue-herzinsuffizienz-leitlinie---das-ist-neu--das-hat-sich-geae/19609474)



-lichen Dank für Ihre
Aufmerksamkeit! 😊