

# Herzinsuffizienztherapie und Prävention

## Zusammenfassung für den Alltag in der allgemeinmedizinischen Praxis

Georg Parsché, November 2023

## Vorwort

Aufgrund der rasanten Entwicklung im Bereich der Herzinsuffizienztherapie und der Prävention in den letzten drei Jahren bzw. insbesondere 2023 haben wir aktuell die Möglichkeit, aktiv kardiovaskuläre Ereignisse zu verhindern. Uns Niedergelassenen kommt damit eine besondere Verantwortung zu, kardiovaskuläre Ereignisse in den kommenden Jahren im Leben unserer Patientinnen und Patienten zu verhindern bzw. die Sterblichkeit bei Herzinsuffizienz durch ein korrektes Aufdosieren der Herzinsuffizienztherapie zu verringern.

Wie in vielen anderen europäischen Ländern auch scheitert dies jedoch an der Anwendung der vorhandenen Therapien im niedergelassenen Bereich, und das, obwohl das Wissen hierzu vorhanden ist.

Wir stehen aktuell vor der Herausforderung, die innerhalb kürzester Zeit erschienenen bahnbrechenden Veränderungen in der Herzinsuffizienztherapie und der Prävention nun allen Patientinnen und Patienten zur Verfügung stellen zu müssen und die Therapien in großem Umfang umzustellen, um die PatientInnen gemäß den aktuellen Empfehlungen zu behandeln. Das bedeutet, dass wir das individuelle Risiko unserer Patientinnen und Patienten bestimmen müssen und die Therapien bzw. die primär- und sekundärpräventiven Maßnahmen dementsprechend, maßgeschneidert an die jeweilige Risikokonstellation unserer PatientInnen, anpassen müssen.

Ziel dieses kleinen Skriptums sollte es daher sein, Euch/Ihnen die erforderliche Umstellung in Eurem/Ihrem klinischen Denken und Handeln in Richtung eines individuell Risiko-reduzierenden Vorgehens zu erleichtern. Außerdem soll es die Funktion eines Nachschlagewerkes und einer Checkliste erfüllen.

Ich hoffe, dass dieses Skriptum dazu beiträgt, die große Lücke zwischen dem vorhandenem Wissen und dessen flächendeckender Implementierung in den Bereichen Herzinsuffizienz und Prävention in unserem klinischen Alltag zu schließen.

Georg Parsché im November 2023

## Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis .....	4
1. Einteilung der Herzinsuffizienz .....	6
2. Schnittstellenmanagement Hausarzt/ärztin – Kardiologen – Spezialambulanz .....	6
3. Medikamentöse Therapie der Herzinsuffizienz.....	7
3.1. Medikamentöse Therapie der HFrEF.....	7
3.2. Empfehlung für das zeitliche Vorgehen in der Aufdosierungsphase bei HFrEF .....	8
3.3. Grenzen für Vitalparameter während der Aufdosierung der HI-Therapie bei HFrEF .....	8
3.4. Zieldosen aller für Herzinsuffizienztherapie bei HFrEF-zugelassenen Wirkstoffe.....	9
3.5. Medikamentöse Therapie bei HFpEF .....	9
3.6 Medikamentöse Therapie bei HFmrEF .....	9
3.7 Medikamentöse Therapie bei HFimpEF .....	9
4. Eisensubstitution bei Herzinsuffizienz.....	9
5. Prävention .....	10
5.1 Zielwerte und medikamentöse Therapie bei arterieller Hypertonie .....	10
5.2. Medikamentöse Therapie der Niereninsuffizienz .....	11
5.3. Medikamentöse Therapie des Diabetes mellitus Typ II .....	11
5.4. Bestimmung des individuellen Ziel-LDLs durch entsprechende Risikostratifizierung in der Primär- und Sekundärprävention.....	13
5.4.1. Individuelles Ziel-LDL in der Primärprävention bei vermeintlich Gesunden.....	13
5.4.2 Individuelles Ziel LDL in der Primärprävention bei chronischer Niereninsuffizienz.....	14
5.4.3. Individuelles Ziel-LDL in der Primärprävention bei Diabetes mellitus Typ II.....	15
Ziel-LDL in der Sekundärprävention .....	16
6. Anhang.....	17
Literaturverzeichnis zum Vortrag und diesem Skriptum: .....	25

# Abkürzungsverzeichnis

ASCVD = Atherosclerotic Cardiovascular Disease

ACE-I = Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor

AKR = Albumin-Kreatinin-Ratio

ARK = Ausgeprägte Risikokonstellation

ARNI = Angiotensin-Rezeptor-Nepriylisin-Inhibitor

b.i.d 2 mal tägl. (bis in die)

BL = Base Line (Ausgangswert)

BB = Betablocker

CAD = Coronary Artery disease (KHK)

CKD = Chronic Kidney Disease (chron. Niereninsuffizienz)

CVD = Cardiovascular Disease

DBP = Diastolic Blood Pressure

DM = Diabetes mellitus

DPP-4-I = Dipeptidylpeptidase-4-Hemmer

ESC = European Society of Cardiology

GFR = Glomeruläre Filtrationsrate

GLP-1-RA = Glucagon like Peptide -1- Rezeptoragonist

KDIGO = Kidney Disease: Improving Global Outcomes

LDL = Low Density Lipoprotein

MACE = Major adverse cardiovascular events (nicht tödlicher Herzinfarkt, nicht tödlicher Schlaganfall und kardiovaskulärer Tod)

MRA = Mineralokortikoid Rezeptorantagonisten

o.d. = einmal täglich (omne in die)

PNP = periphere Polyneuropathie

RF = Risikofaktor

SBP = Systolic Blood Pressure

SCORE 2 = Systematic Coronary Risk Evaluation

SCORE 2-OP = Systematic Coronary Risk Evaluation-Old Persons

SCORE 2-DM = Systematic Coronary Risk Evaluation-Diabetes mellitus

SGLT 2-I = Sodium-Glucose Transport Protein-Inhibitor

t.i.d. = dreimal täglich (ter in die)

TOD = Target Organ Damage

# 1. Einteilung der Herzinsuffizienz <sup>10</sup>

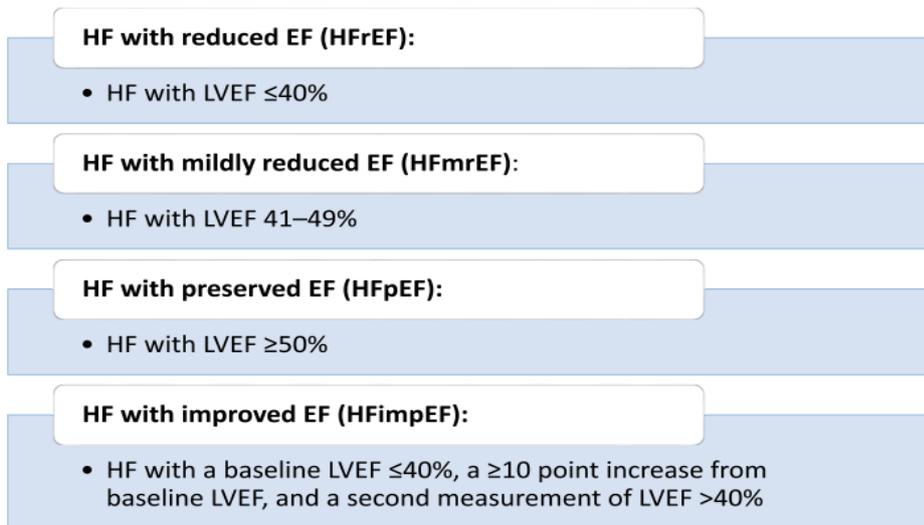


Abbildung 1

## Neu: WHF = Worsening Heart Failure:

Wenn EF unter 45%, alle 4 Säulen der HI-Therapie in der Medikation sind und es zu einer klinischen oder morphologischen Verschlechterung der Herzinsuffizienz kommt, bzw. zu rezidivierenden Dekompensationen

# 2. Schnittstellenmanagement Hausarzt/ärztin – KardiologIn – Spezialambulanz <sup>43</sup>

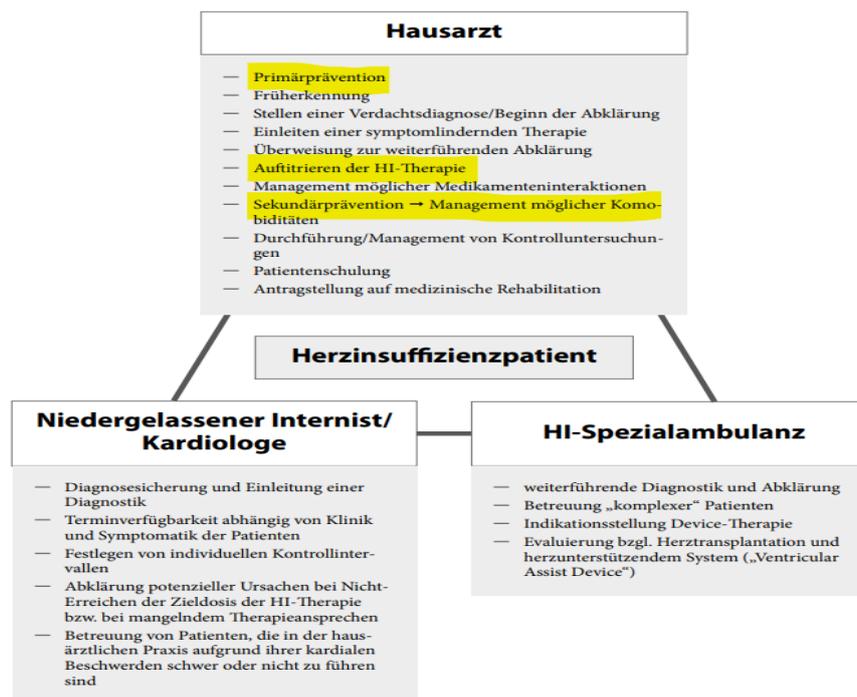


Abbildung 2

### 3. Medikamentöse Therapie der Herzinsuffizienz

#### 3.1. Medikamentöse Therapie der HFrEF <sup>33</sup>

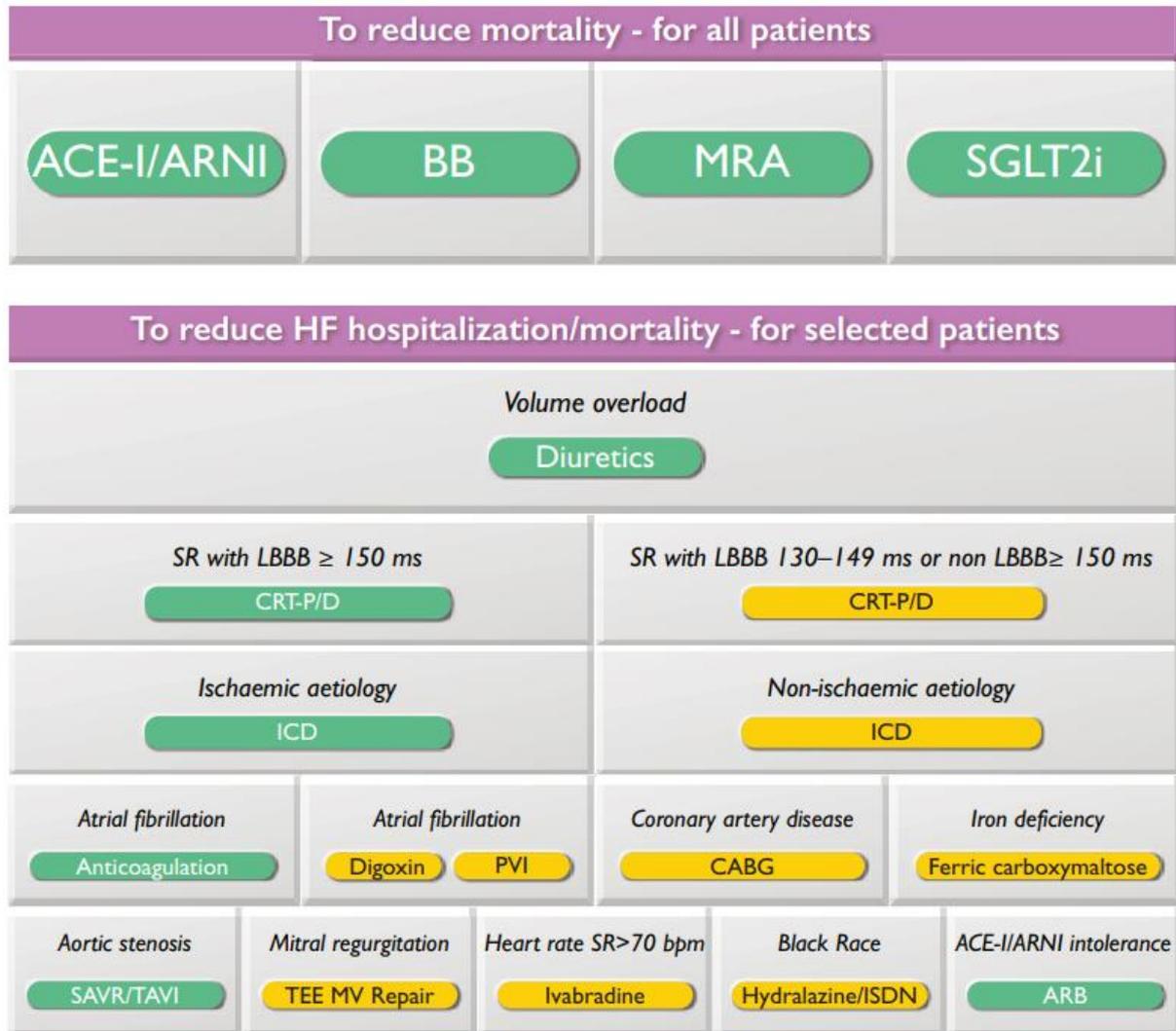


Abbildung 3

Bei WHF kann zusätzlich mit Vericiguat gearbeitet werden (IIB-Empfehlung, erste und zweite Woche 2,5 mg, dritte und vierte Woche 5 mg, dann 10 mg). Vericiguat kann auch als Ersatz gegeben werden, wenn der Patient/die Patientin eine der vier Säulen der HI-Therapie nicht verträgt (z.B. als Ersatz für den SGLT -2-Inhibitor bei rezidivierenden Harnwegsinfekten).

Ivabradin 5 mg 1-0-1 dazu, falls Herzfrequenz trotz Maximaldosis oder maximal tolerierter Betablocker dosis über 70/min (nur wenn Sinusrhythmus).

### 3.2. Empfehlung für das zeitliche Vorgehen in der Aufdosierungsphase bei HFrEF <sup>50</sup>

4 Therapies on Board in 4 Weeks					
Acute HF		Chronic HF		De Novo HF	
STOP	ACEI • ARB	STOP	ACEI • ARB	INITIATE	ARNI • $\beta$ -blocker
CONTINUE	$\beta$ -blocker	CONTINUE	$\beta$ -blocker	INITIATE in 2-4 weeks	SGLT2i • MRA
INITIATE in hospital	ARNI • SGLT2i	INITIATE	ARNI • SGLT2i		
INITIATE at discharge	MRA	INITIATE in 2 weeks	MRA		

Start low dose ARNI/BB - Uptitrate over time to guideline-directed or maximally-tolerated doses after all 4 foundational therapies have been introduced

Anticipate potential side effects		
Hypotension	Declining eGFR	Hyperkalemia
a. Assess volume status and diuretic dose b. Consider spacing medications during the day c. Discontinue therapies that do not offer CV benefits (e.g. CCBs)	Anticipate an early decline in eGFR (~20%) that will recover and stabilize with time	Consider K <sup>+</sup> binders (e.g. patiromer and sodium zirconium cylosilicate)

Abbildung 4

Ziel sollte es sein:

- ✓ alle vier Säulen in 2-4 Wochen drin zu haben und rasch aufzudosieren (siehe Abb. 4)
- ✓ MRA als letztes, dann rasch aufdosieren
- ✓ In den ersten 6 Wochen engmaschige Kontrollen von Gewicht, RR, Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> und Niere
- ✓ Wenn Hyperkaliämie zuerst Hyperkaliämie behandeln. Absetzen des MRA nach Möglichkeit vermeiden

### 3.3. Grenzen für Vitalparameter während der Aufdosierung der HI-Therapie bei HFrEF

- ✓ RR-Untergrenze für Beginn bzw. nach Erreichen der Zieldosis: minimal 90/60 mmHg,
- ✓ RR-Untergrenze für Beginn mit Sacubitril/Valsartan: 100/90 mmHg (ACE-Hemmer 48 h vor Beginn absetzen, falls zuvor in Medikation)
- ✓ HF: minimal 45/min

### 3.4. Zieldosen aller für Herzinsuffizienztherapie bei HFrEF-zugelassenen Wirkstoffe <sup>33</sup>

	Starting dose	Target dose	MRA		
<b>ACE-I</b>			Eplerenone	25 mg o.d.	50 mg o.d.
Captopril <sup>a</sup>	6.25 mg t.i.d.	50 mg t.i.d.	Spirolactone	25 mg o.d. <sup>f</sup>	50 mg o.d.
Enalapril	2.5 mg b.i.d.	10–20 mg b.i.d.	<b>SGLT2 inhibitor</b>		
Lisinopril <sup>b</sup>	2.5–5 mg o.d.	20–35 mg o.d.	Dapagliflozin	10 mg o.d.	10 mg o.d.
Ramipril	2.5 mg b.i.d.	5 mg b.i.d.	Empagliflozin	10 mg o.d.	10 mg o.d.
Trandolapril <sup>a</sup>	0.5 mg o.d.	4 mg o.d.	<b>Other agents</b>		
<b>ARNI</b>			Candesartan	4 mg o.d.	32 mg o.d.
Sacubitril/valsartan	49/51 mg b.i.d. <sup>c</sup>	97/103 mg b.i.d.	Losartan	50 mg o.d.	150 mg o.d.
<b>Beta-blockers</b>			Valsartan	40 mg b.i.d.	160 mg b.i.d.
Bisoprolol	1.25 mg o.d.	10 mg o.d.	Ivabradine	5 mg b.i.d.	7.5 mg b.i.d.
Carvedilol	3.125 mg b.i.d.	25 mg b.i.d. <sup>e</sup>	Vericiguat	2.5 mg o.d.	10 mg o.d.
Metoprolol succinate (CR/XL)	12.5–25 mg o.d.	200 mg o.d.	Digoxin	62.5 µg o.d.	250 µg o.d.
Nebivolol <sup>d</sup>	1.25 mg o.d.	10 mg o.d.	Hydralazine/ Isosorbide dinitrate	37.5 mg t.i.d./20 mg t.i.d.	75 mg t.i.d./40 mg t.i.d.

© ESC 2021

Abbildung 5.: b.i.d = 2 mal tägl. (bis in die), o.d. = einmal täglich (omne in die), t.i.d. = dreimal täglich (ter in die)

### 3.5. Medikamentöse Therapie bei HFpEF

Diuretika, SGLT 2-Inhibitoren (Empagliflozin oder Dapagliflozin 10 mg) und Prävention

### 3.6 Medikamentöse Therapie bei HFmrEF

Diuretika, SGLT 2-Inhibitoren (Klasse Ia), ggf. ACE-Inhibitoren, Betablocker und MRA (alle nur Klasse Ib, gute Daten fehlen leider)

### 3.7 Medikamentöse Therapie bei HFimpEF

„Fantastische 4“ lebenslang weiter

## 4. Eisensubstitution bei Herzinsuffizienz

Eisen (Eisencarboxymaltose) i.v. wenn:

Transferrinsättigung <20% und/oder

Ferritin <100mg/dl, wenn Hb <13 mg/dl (m) bzw. <14 mg/dl (w)

## 5. Prävention

### 5.1 Zielwerte und medikamentöse Therapie bei arterieller Hypertonie<sup>31</sup>

Age group	Office SBP treatment target ranges (mmHg)				
	Hypertension	+ DM	+ CKD	+ CAD	+ Stroke/TIA
18 – 69 years	120–130	120–130	<140–130	120–130	120–130
≥70 years	<b>&lt;140 mmHg, down to 130 mmHg if tolerated</b> <i>Lower SBP acceptable if tolerated</i>				
<b>DBP treatment target (mmHg)</b>	<80 for all treated patients				

CAD = coronary artery disease; CKD = chronic kidney disease; DBP = diastolic blood pressure; DM = diabetes mellitus; SBP = systolic blood pressure; TIA = transient ischaemic attack.

© ESC 2021

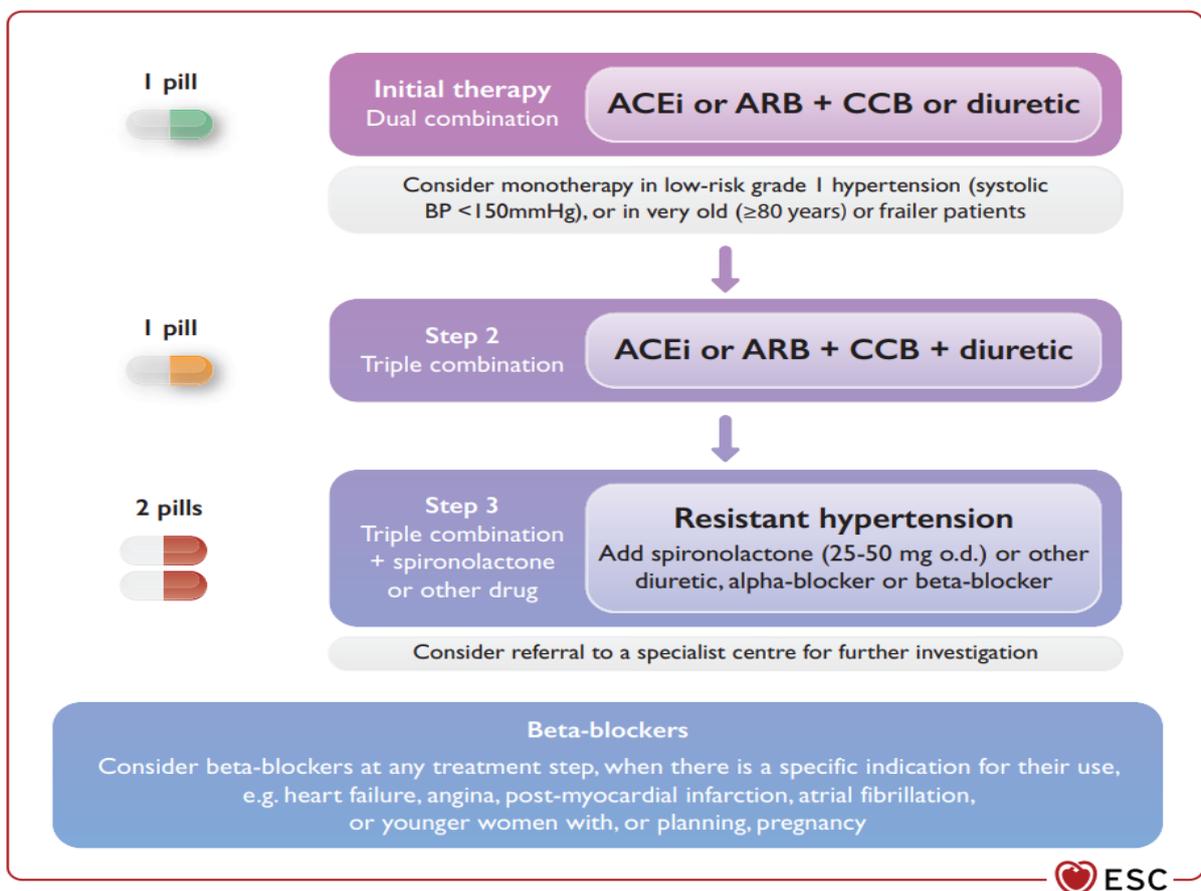


Abbildung 6

**Wichtig: Immer „Single-Pill“ (Reduktion der Mortalität um 13%, Reduktion der CV-Ereignisse um 20% im Vergleich zu „Multi-Pill“) <sup>58</sup>. Daher PatientInnen großzügig umstellen, Therapie einmal täglich.**

## 5.2. Medikamentöse Therapie der Niereninsuffizienz

Alle NiereninsuffizienzpatientInnen mit einer **GFR <60 ml/min +/- Proteinurie** sowie alle PatientInnen mit einer **GFR >60 ml/min + Makroproteinurie (AKR >300 mg/g)** benötigen einen ACE-Hemmer/Sartan sowie Dapagliflozin oder Empagliflozin 10 mg. Wenn auch ein Diabetes mellitus Typ 2 vorliegt, muss zusätzlich Finerenon gegeben werden, wenn **Proteinurie (AKR >30 mg/g) + GFR <60 ml/min oder Proteinurie (AKR >300 mg/g) + GFR >60 ml/min**.

Einteilung der Niereninsuffizienz nach GFR und AKR (siehe auch Abb. 15 im Anhang):

### Einteilung nach AKR\*:

Normal: <30 mg/g Krea (A1)

Mikroalbuminurie: 30-300 mg/gKrea (A2)

Makroalbuminurie 300-3000 mg/g Krea (A3)

### Einteilung nach GFR:

G1 = größer 90 ml/min

G2 = 60 – 89 ml/min

G3a = 45-59 ml/min

G3b = 30-44 ml/min

G4 = 15-29 ml/min

G5 = kleiner 15 ml/min

**\*Erklärung AKR (Albumin-Kreatinin-Ratio):** Ist gleichzusetzen mit der Menge an ausgeschiedenem Albumin im 24-Stunden-Sammelharn. Die Albuminkonzentration wird nicht auf das Urinvolumen, sondern auf die Kreatininkonzentration im Harn bezogen: Die **Proteinurie** ist der **wichtigste Risikofaktor**, das kardiovaskuläre Risiko sowie die Prognose der chronischen Niereninsuffizienz betreffend. Die Höhe der AKR steht stellvertretend für das Ausmaß der Proteinurie.

## 5.3. Medikamentöse Therapie des Diabetes mellitus Typ II:

Fünf Gruppen mit unterschiedlichen Therapiestrategien in Abh. von den Risikofaktoren und den Therapiezielen (siehe auch Abb. 7 und insb. Abb. 11)<sup>35,37</sup>

**Gruppe A:** Alle PatientInnen mit CVD (ischämische HFrEF + HFmrEF, Myokardinfarkt, Schlaganfall, pAVK, jede Revaskularisationsprozedur, TIA, symptomatische oder asymptomatische KHK, instabile AP, Karotistenose, etc., Nachweis einer Atherosklerose in der Bildgebung reicht, unabhängig davon, ob hämodynamisch relevant ): Firstline SGLT 2-Inhibitor (Dapagliflozin oder Empagliflozin) oder GLP 1-RA mit nachgewiesenem CV-Benefit (siehe Abb. 12), dann das jeweils andere Präparat in Kombination mit dem ersten Präparat, dann erst weitere Therapien wie Metformin.

**Gruppe B:** PatientInnen mit CV-Risikokonstellation (Alter >55 + 2 od. mehr der folgenden Risikofaktoren: Albuminurie, Adipositas, Arterielle Hypertonie, Hyperlipidämie, rauchen): Therapie wie Gruppe A.

**Gruppe C:** Herzinsuffizienz (nicht ischämische HFrEF+HFmrEF, HfpEF): First-line: SGLT 2-I, dann GLP 1-Rezeptorantagonist mit nachgewiesenem CV-Benefit, dann Metformin etc.

**Gruppe D:** Niereninsuffizienz: GFR<60 ml/min unabh. von einer Albuminurie oder GFR > 60 ml/min und Albuminurie: SGLT 2-Inhibitor, SGLT 2-I nicht unter GFR 20ml/min, wenn einmal drin, dann aber bis zur Dialyse. Wenn SGLT 2-I nicht toleriert oder kontraindiziert, GLP1-Analogon mit nachgewiesenem CV-Benefit.

**Gruppe E:** Adipositas ohne die Kriterien der Gruppen A-D: GLP1-RA mit hohem Potential für Gewichtsverlust, wenn Gewichtsverlust erwünscht, ansonsten andere Wirkstoffe.

**Gruppe F:** PatientInnen ohne Risikofaktoren bzw. wenn die Kriterien der Gruppen A-E nicht erfüllt sind: Metformin, ggf. in Kombination mit anderen Wirkstoffen, wenn ausschließlich die glykämische Kontrolle im Vordergrund steht.

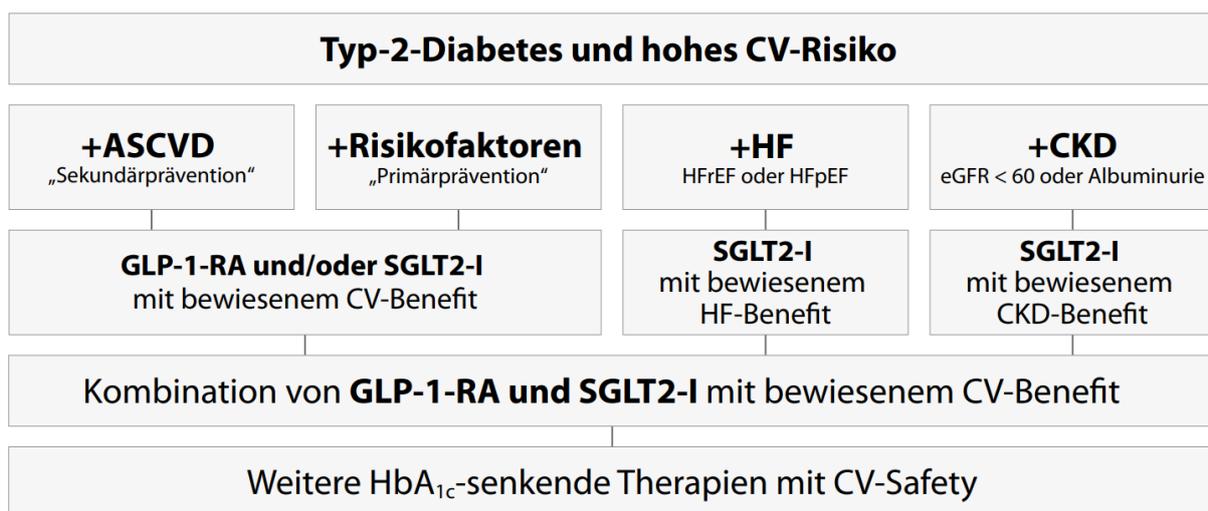


Abbildung 7.: Medikamentöse Therapie des Diabetes mellitus in Abh. vom kardiorenenalen Risiko<sup>37</sup>

Generell sollte ein Ziel-HbA<sub>1c</sub> von <7% angestrebt werden. Metformin erst, wenn Ziel mit den Firstline-Wirkstoffen nicht erreichbar (außer Gruppe F), dazugeben. Keine Kombination von GLP 1-RA und DPP-4-Inhibitoren. Bei den GLP 1-RA sollten jene mit bewiesenem kardiovaskulärem Benefit verwendet werden (siehe Abb. 12). Ist primär ein starker Gewichtsverlust erwünscht, mit Semaglutid oder Tirzepatide arbeiten.

## 5.4. Bestimmung des individuellen Ziel-LDLs durch entsprechende Risikostratifizierung in der Primärprävention und Sekundärprävention

### 5.4.1. Individuelles Ziel-LDL in der Primärprävention bei vermeintlich Gesunden<sup>31</sup>

LDL-Ziel < 116 mg/dl, 100 mg/dl, 70 mg/dl + 50% + v. BL, 55 mg/dl + 50% v. BL. (geringes, moderates, hohes, sehr hohes Risiko)

Verwendung des **SCORE 2 bzw. SCORE 2-OP** (Pat. >40 a, Berechnung mit Tabellen im Anhang oder mit der ESC-RISC-App in Abhängigkeit von Herkunft, Geschlecht, Alter, systolischem Blutdruck, Raucherstatus und Non-HDL-Cholesterin): Hierdurch Bestimmung des 10-Jahres-Risikos bei vermeintlich Gesunden (Achtung: RaucherInnen und HypertonikerInnen zählen auch zu dieser Gruppe) für das Erleiden eines Myokardinfarktes, je nach Höhe des in der Tabelle abgelesenen oder durch die APP ermittelten Prozentwertes, dann Einteilung in 4 Risikoklassen für PatientInnen <50 Jahre, 50-69 Jahre und >70 Jahre wie nachstehend beschrieben. Festlegung des Ziel-LDL in Abh. davon.

#### **CVD -Risiko bei vermeintlich gesunden PatientInnen >40 und <50 Jahre in der Primärprävention (Score 2):**

**Gruppe 1 (grün, geringes Risiko):** 10-Jahresrisiko für CVD <2,5% nach SCORE 2

**Gruppe 2 (gelb, moderates Risiko):** 10-Jahresrisiko für CVD 2,5-7,5% nach SCORE 2

**Gruppe 3 (rot, hohes Risiko):** 10-Jahresrisiko für CVD >7,5% nach SCORE 2

**Gruppe 4 (dunkelrot, sehr hohes Risiko):** 10-Jahresrisiko für CVD >7,5% nach SCORE 2+ zus.RF.

#### **CVD -Risiko bei vermeintlich gesunden PatientInnen, 50-69 Jahre in der Primärprävention (Score 2):**

**Gruppe 1 (grün, geringes Risiko):** 10-Jahresrisiko für CVD <5% nach SCORE 2

**Gruppe 2 (gelb, moderates Risiko):** 10-Jahresrisiko für CVD 5-10% nach SCORE 2

**Gruppe 3 (rot, hohes Risiko):** 10-Jahresrisiko für CVD >10% nach SCORE 2

**Gruppe 4 (dunkelrot, sehr hohes Risiko):** 10-Jahresrisiko für CVD >10% nach SCORE 2 + zus. RF

#### **CVD -Risiko bei vermeintlich gesunden PatientInnen >70 Jahre in der Primärprävention (Score 2-OP):**

**Gruppe 1 (grün, geringes Risiko):** 10-Jahresrisiko für CVD <7,5% nach SCORE 2-OP

**Gruppe 2 (gelb, moderates Risiko):** 10-Jahresrisiko für CVD 7,5-15% nach SCORE 2-OP

**Gruppe 3 (rot, geringes Risiko):** 10-Jahresrisiko für CVD >15% nach SCORE 2-OP

**Gruppe 3 (dunkelrot, sehr hohes Risiko):** 10-Jahresrisiko für CVD >15% nach SCORE 2 + zus. RF

Bei **geringem und moderatem Risiko** Senkung generell nicht empfohlen, außer initialer LDL-Wert >190 mg/dl ohne zusätzliche Risikofaktoren oder >116 mg/dl bzw. >100 mg/dl mit zusätzlichen Risikofaktoren. Beispiele für zusätzliche Risikofaktoren siehe Seite 14 und Anhang.

Bei **hohem Risiko** sollte generell ein Risikomanagement in Betracht gezogen werden: Beginn LDL-Senkung, wenn LDL > 116 mg/dl oder über 100 mg/dl mit zusätzl. Risikofaktoren.  
 Bei **sehr hohem Risiko** sollte auf jeden Fall ein Risikomanagement durchgeführt werden, Beginn LDL-Senkung, wenn LDL über 100 mg/dl, wenn zusätzliche Risikofaktoren Beginn über 70 mg/dl. Zusammenfassung Grenz- und Zielwerte siehe Abb. 8 und Abb. 18.

Risikoprofil	Grenzwert für Beginn	Ziel-LDL
Geringes Risiko	190 mg/dl (116 mg/dl)	<116 mg/dl
Mittleres Risiko	190 mg/dl (100/ mg/dl)	<100 mg/dl
Hohes Risiko	116 mg/dl (100 mg/dl)	<70 mg/dl + 50% v. BL
Sehr hohes Risiko	100 mg/dl (70 mg/dl)	<55 mg/dl + 50% v. BL
Sekundärprävention	immer	<55 mg/dl + 50% v. BL
Rezidivereignis innerhalb v. 2 Jahren	immer	<40 mg/dl + 50% v. BL

Abbildung 8 Ziel-LDL und Grenzwert für Beginn in Primär und Sekundärprävention nach SCOR 2 und SCORE 2-OP <sup>31, 32</sup>

**In Abhängigkeit vom 10-Jahres-Risiko kann das individuelle Ziel-LDL bzw. der Grenzwert für den Beginn der LDL-Senkung in obiger Tabelle abgelesen werden.**

Erklärung zu „Grenzwerte für Beginn“: In der Primärprävention bei **geringem** und **mittlerem** Risiko bei vermeintlich Gesunden Einzelfallentscheidung, ob erst über einem LDL von über 190 mg/dl gesenkt wird, oder ob schon bei über 116 bzw. 100 mg/dl zu senken begonnen wird in Abh. von individuellen Zusatzrisikofaktoren, die vom SCORE 2 nicht abgedeckt werden. (z. B.: hohe familiäre Belastung, Adipositas, Stress, Bewegungsmangel, Life-Time-Risk, hohe Triglyceride, C2-Abusus, Steatosis hepatis, Erreichen der Präventionsziele durch Lebensstilmodifikation unwahrscheinlich etc.). Dasselbe gilt für rot (**hohes** Risiko) und dunkelrot (**sehr hohes** Risiko) für 100 und 70 mg/dl in der Primärprävention. Also bei zusätzlichen Risikofaktoren die in Klammern stehenden Werte als Grenzwert für den Beginn der Senkung hernehmen (Abb. 8, siehe außerdem Seite 22 Abb. 18). **Sehr hohes Risiko**, wenn hohes Risiko und noch viele oder stark ausgeprägte zusätzliche Risikofaktoren.

5.4.2 Individuelles Ziel LDL in der Primärprävention bei chronischer Niereninsuffizienz ohne Diabetes mellitus: **Ziel-LDL <70 mg/dl oder <55 mg/dl + 50% v. BL unabh. v. Ausgangswert**

Mittelgradige Niereninsuffizienz: **<70 mg/dl + 50% v. BL → 3 Szenarien**

1. GFR 30-44 ml/min und AKR <30 mg/g (= G3b/A1) **oder**
2. GFR 45-59 ml/min und AKR 30-300 mg/g (= G3a/A2) **oder**
3. GFR >60 ml/min und AKR >300 mg/g (= G1 oder G2/A3)

Schwere Niereninsuffizienz: **<55 mg/dl + 50% v. BL -> 2 Szenarien**

1. GFR <30 ml/min (= G4 unabh. von einer Albuminurie) **oder**
2. GFR 30-44 ml/min und AKR >30 mg/g (= G3b/A2)

Bei einer GFR >60 ml/min + einer AKR von <300 mg/g Berechnung des individuellen Ziel-LDLs in Abhängigkeit von Score 2, wenn kein Diabetes mellitus vorliegt.

	A1 (AKR: <30 mg/g)	A2 (AKR30-300mg/g)	A3 (AKR300-3000 mg/g)
G1 >90 ml/min	Score 2	Score 2	
G2 60 – 90 ml/min	Score 2	Score 2	
G3a 45-59 ml/min	Score 2		
G3b 30-44 ml/min			
G4 15-29 ml/min			
G5 <15 ml/min			

Abbildung 9 Risikostratifizierung in Abh. von der Nierenfunktion ohne Diabetes mellitus (hellrot = hohes Risiko; dunkelrot = sehr hohes Risiko)<sup>31</sup>

#### 5.4.3. Individuelles Ziel-LDL in der Primärprävention bei Diabetes mellitus Typ II:

<100 mg/dl, 70 mg/dl + 50% v. BL, oder 55 mg/dl v. BL unabh. v. Ausgangswert

##### 5.4.3.1 Individuelles Ziel-LDL bei Diabetes mellitus ohne Niereninsuffizienz, ASCVD oder Endorganschäden

**LDL-Senkung in Abhängigkeit vom 10 Jahres-Risiko für CVD nach SCORE 2-Diabetes (40-69 Jahre)** = Parameter des SCORE 2+ Alter bei DM-Erstdiagnose, GFR, Hba1c (bitte ESC-RSC-APP verwenden, siehe Anhang). Je nach Höhe des SCORE 2 -Diabetes können die PatientInnen in 4 Risikogruppen eingeteilt werden. Anmerkung zur Niere und Endorganschäden: SCORE 2-Diabetes nur verwenden, wenn die Kriterien von Pkt. 5.4.3.2. nicht erfüllt sind (siehe unten bzw. Abb. 13 und 14). LDL immer unter Ziel senken, unabh. vom Ausgangswert.

Gruppe 1 weiß (geringes Risiko): 10-Jahresrisiko < 5% → LDL-Ziel < 100 mg als Einzelfallentscheidung (z.B. bei zusätzlichen Risikofaktoren)

Gruppe 2 Orange (mittleres Risiko): 10-Jahresrisiko 5 bis 10% → LDL-Ziel < 100 mg/dl

Gruppe 3 Rot (hohes Risiko): 10-Jahresrisiko 10 bis 20% → LDL-Ziel < 70 mg/dl + 50% v. BL

Gruppe 4 Dunkelrot (sehr hohes Risiko): 10-Jahresrisiko >20% → LDL-Ziel < 55 mg/dl + 50% v. BL

##### 5.4.3.2. Individuelles Ziel-LDL bei Diabetes mit Endorganschäden, zusätzlicher Niereninsuffizienz, oder bei ASCVD (=Sekundärprävention)

Immer <55 mg/dl +50% v. BL unabhängig v. Ausgangswert

In diese Kategorie fallen folgende 5 PatientInnengruppen:

1. ASCVD (Sekundärprävention)
2. GFR < 45ml/min unabhängig von einer Albuminurie
3. GFR 45 ml/min bis 59 ml/min und Mikroalbuminurie (AKR 30-300 mg/g)
4. Makroalbuminurie unabh. von der GFR (AKR >300 mg/g)
5. Mikrovaskulopathie an mindestens 3 verschiedenen Lokalisationen (z.B. diabetische Nephropathie (ab AKR >30 mg/g) + PNP + Retinopathie))

Bei allen DiabetikerInnen müssen zur Festlegung des individuellen Ziel-LDLs **immer** folgende Laborwerte bestimmt werden: HbA1c, GFR, Harn (AKR). Zudem muss eine Aktenrecherche/Anamnese mit Frage nach einer bekannten ASCVD oder Endorganschäden erfolgen. In Abhängigkeit davon und von den oben erwähnten Laborparametern dann Entscheidung, ob die Risikostratifizierung nach SCORE-2-Diabetes erfolgen muss, oder nach Punkt 5.4.3.2

**Alle** PatientInnen mit Diabetes **und** Niereninsuffizienz (Kriterien siehe oben) brauchen einen ACE-Hemmer/Sartan, Dapagliflozin oder Empagliflozin und zusätzlich Finerenon wenn GFR > 60 ml/min und AKR >300 mg/g oder wenn GFR 25-60 ml/min und AKR >30 mg/g. Ist der SGLT-2-Inhibitor schon in der Medikation und die GFR fällt unter 20 ml/min, soll dieser bis zur Dialyse weiter gegeben werden. Bei Niereninsuffizienz **ohne** Diabetes gleiche Therapie, nur wird Finerenon (noch) nicht gegeben, auch für die Herzinsuffizienztherapie hat Finerenon keine Zulassung (hier muss weiter mit Spironolacton oder Eplerenon gearbeitet werden, Studien laufen).

Bei PatientInnen mit chronischer Niereninsuffizienz und bei PatientInnen mit Diabetes mellitus Typ II bzw. bei PatientInnen mit beidem muss bei Abnahme eines Routinelabors zur Bestimmung des individuellen Ziel-LDLs **immer** auch ein Harn (Kreatinin + Albumin) abgegeben werden, mit der Frage nach einer Albuminurie (AKR). Zudem muss zur Festlegung des individuellen Ziel-LDLs bei diesen Gruppen auch immer die GFR bestimmt werden (siehe auch Abb. 10).

	A1 (AKR: <30 mg/g)	A2 (30-300mg/g)	A3 (300-3000 mg/g)	Endorgansch.
G1 >90 ml/min	Score 2-DM	Score 2-DM		
G2 60 – 90 ml/min	Score 2-DM	Score 2-DM		
G3a 45-59 ml/min	Score 2-DM			
G3b 30-44 ml/min				
G4 15-29 ml/min				
G5 <15 ml/min				

Abbildung 10: Risikostratifizierung bei Diabetes mellitus in Abh. von der Nierenfunktion und/oder Endorganschäden <sup>31,36</sup>  
dunkelrot = sehr hohes Risiko

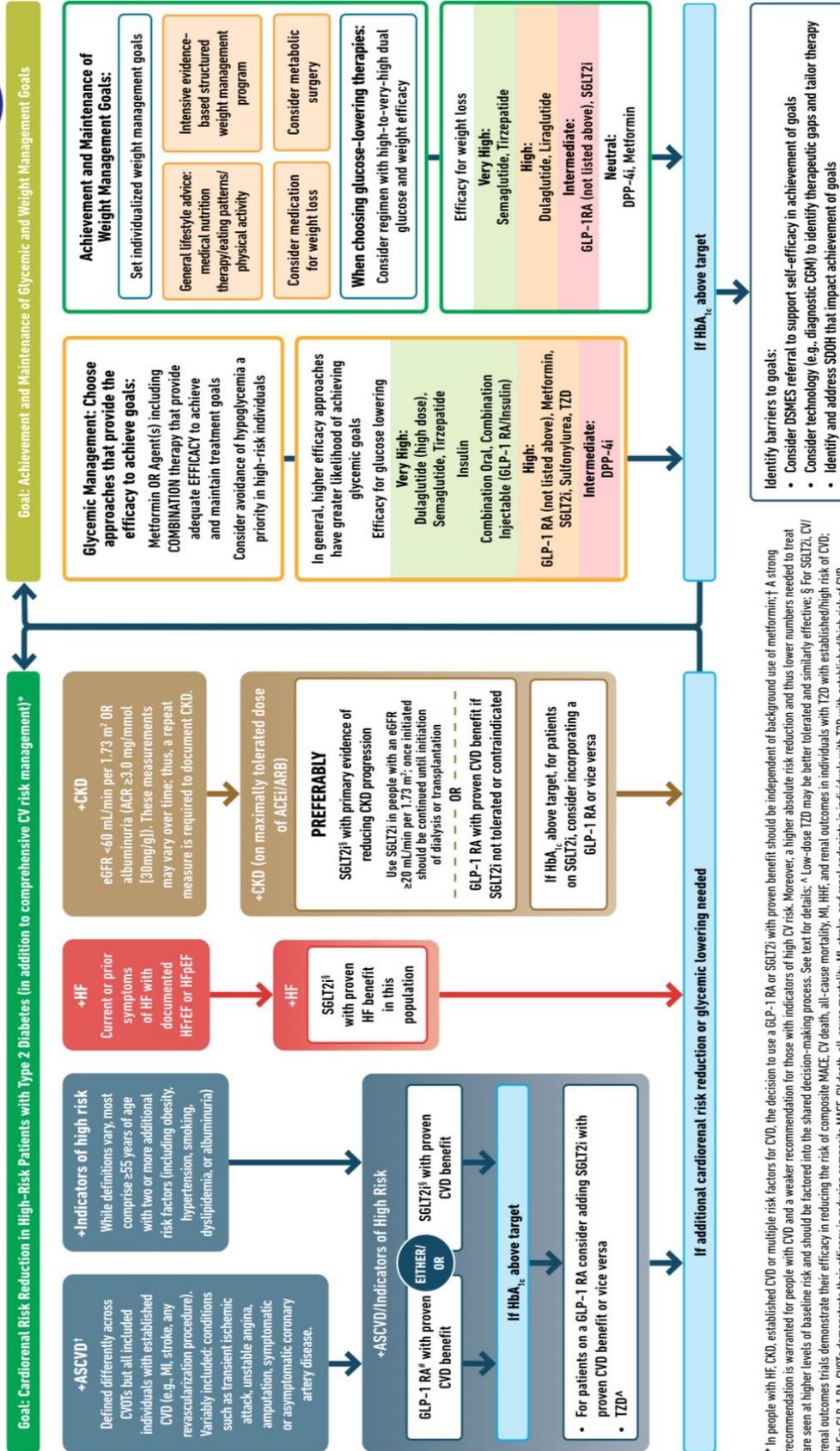
### Ziel-LDL in der Sekundärprävention

Immer **<55 mg/dl + 50% v. BL**

Betrifft PatientInnen mit ASCVD (Myokardinfarkt, Insult, TIA, pAVK, alle PatientInnen mit Revaskularisationen, Aortenaneurysma, eindeutig dokumentierter ASCVD in der Bildgebung inkl. Plaques in der Coronarangiographie, Karotisschall und/oder CT-Angiographie. Cave: Gilt nicht für Intima/Media-Dicke im Karotisschall, diese wird zur Risikostratifizierung nicht mehr verwendet). Sekundärprävention auch bei PatientInnen mit hämodynamisch nicht relevanten Gefäßstenosen.

USE OF GLUCOSE-LOWERING MEDICATIONS IN THE MANAGEMENT OF TYPE 2 DIABETES

HEALTHY LIFESTYLE BEHAVIORS; DIABETES SELF-MANAGEMENT EDUCATION AND SUPPORT (DSMES); SOCIAL DETERMINANTS OF HEALTH (SDOH)



\* In people with HF, CKD, established CVD or multiple risk factors for CVD, the decision to use a GLP-1 RA or SGLT2i with proven benefit should be independent of background use of metformin.† A strong recommendation is warranted for people with CVD and a weaker recommendation for those with indicators of high CV risk. Moreover, a higher absolute risk reduction and thus lower numbers needed to treat are seen at higher levels of baseline risk and should be factored into the shared decision-making process. See text for details. ‡ Low-dose TZD may be better tolerated and similarly effective. § For SGLT2i, CV/renal outcomes trials demonstrate their efficacy in reducing the risk of composite MACE, CV death, all-cause mortality, MI, HF, and renal outcomes in individuals with T2D with established/high risk of CVD. # For GLP-1 RA, CVDs demonstrate their efficacy in reducing composite MACE, CV death, all-cause mortality, MI, stroke, and renal endpoints in individuals with T2D with established/high risk of CVD.

Abbildung 11 Medikamentöse Therapie des Diabetes mellitus Typ II in Abh. von den Risikofaktoren<sup>35</sup>

## GLP-1-RA und SGLT 2-Inhibitoren mit bewiesenem CV-Benefit<sup>37</sup>

Studie	GLP-1-RA				SGLT2-I		
	EXSCEL	LEADER	REWIND	SUSTAIN-6	DECLARE-TIMI	EMPA-REG	VERTIS-CV
Wirkstoff	Exenatid	Liraglutid	Dulaglutid	Semaglutid	Dapagliflozin	Empagliflozin	Ertugliflozin
Jahr der Vollpublikation	2017	2016	2019	2016	2019	2015	2020
Studienpatienten (N)	14.752	9340	9901	3297	17.160	7020	8246
Studienhypothese (Wirkstoff vs. Placebo)	Non-Inferiority & Superiority	Non-Inferiority & Superiority	Superiority	Non-Inferiority	Non-Inferiority & Superiority	Non-Inferiority & Superiority	Non-Inferiority
Primärer Studienendpunkt	3P-MACE	3P-MACE	3P-MACE	3P-MACE	3P u. 2P-MACE	3P-MACE	3P-MACE
Dosierung	2 mg/Woche	1,8 mg/Tag	1,5 mg/Woche	0,5 u.1 mg/Woche	10 mg/Tag	10 mg o. 25 mg/Tag	5 o. 15 mg/Tag
Verabreichung	s.c.	s.c.	s.c.	s.c.	p.o.	p.o.	p.o.
CV-Vorerkrankung (%) <sup>b</sup>	73	81	31	83	41	99	100
Ausgangs-HbA <sub>1c</sub> (%)	8,0	8,7	7,3	8,7	8,3	8,1	8,2
Beobachtungszeit (Jahre, Median)	3,2	3,8	5,4	2,1	4,2	3,1	3,0
Studienergebnis (Wirkstoff vs. Placebo)	CV-Safety	CV-Benefit	CV-Benefit	CV-Safety	CV-Safety (3P-MACE), CV-Benefit (2P-MACE) <sup>c</sup>	CV-Benefit	CV-Safety

<sup>a</sup>Studien von Wirkstoffen im österreichischen Erstattungskodex zum Datum der Veröffentlichung; <sup>b</sup>je nach Studiendefinition; <sup>c</sup>Superiority wurde per Protokoll-Amendment hinzugefügt und war nur für den 2P-MACE (CV-Tod oder HF-Hospitalisierung) superior; CV = Cardiovascular; GLP-1-RA= GLP-1-Rezeptoragonist; SGLT2-I = SGLT2-Inhibitor; 3P/2P-MACE = 3-Punkte- oder 2-Punkte-Major Adverse Cardiovascular Events (je nach Studiendefinition).

Abbildung 12

Bemerkung: Auch für **Semaglutid** ist inzwischen ein kardiovaskulärer Benefit nachgewiesen (MACE-Reduktion um 26%<sup>68</sup>), auch für adipöse PatientInnen ohne Diabetes mellitus<sup>69</sup>.

## Risikostratifizierung bei Diabetes mellitus Typ II nach Score 2-Diabetes bzw. bei Endorganschaden und/oder ASCVD<sup>36</sup>

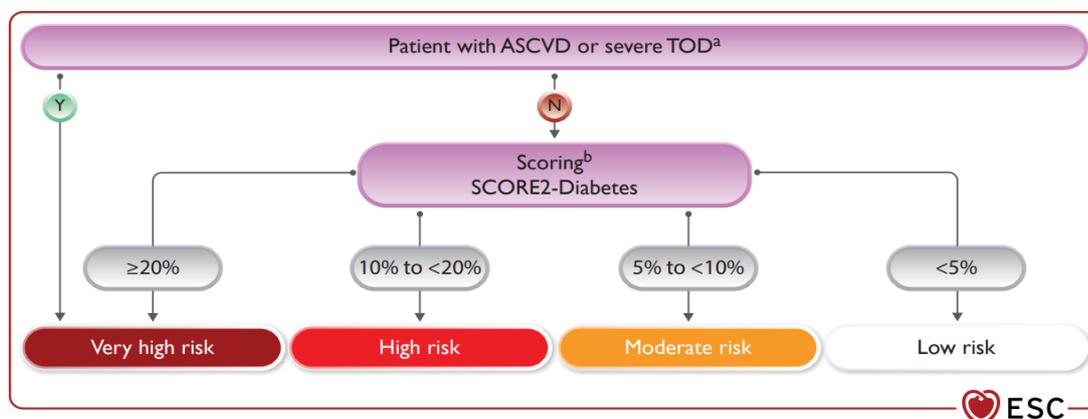


Abbildung 13

**Table 7 Cardiovascular risk categories in type 2 diabetes**

<b>Very high CV risk</b>	Patients with T2DM with: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Clinically established ASCVD or</li> <li>• Severe TOD or</li> <li>• 10-year CVD risk <math>\geq 20\%</math> using SCORE2-Diabetes</li> </ul>
<b>High CV risk</b>	Patients with T2DM not fulfilling the very high-risk criteria and a: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 10-year CVD risk 10 to <math>&lt; 20\%</math> using SCORE2-Diabetes</li> </ul>
<b>Moderate CV risk</b>	Patients with T2DM not fulfilling the very high-risk criteria and a: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 10-year CVD risk 5 to <math>&lt; 10\%</math> using SCORE2-Diabetes</li> </ul>
<b>Low CV risk</b>	Patients with T2DM not fulfilling the very high-risk criteria and a: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 10-year CVD risk <math>&lt; 5\%</math> using SCORE2-Diabetes</li> </ul>

© ESC 2023

ASCVD, atherosclerotic cardiovascular disease; CV, cardiovascular; CVD, cardiovascular disease; eGFR, estimated glomerular filtration rate; SCORE2-Diabetes, type 2 diabetes-specific 10-year CVD risk score; T2DM, type 2 diabetes mellitus; TOD, target-organ damage; UACR, urinary albumin-to-creatinine ratio. Severe TOD defined as eGFR  $< 45$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> irrespective of albuminuria; or eGFR 45–59 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> and microalbuminuria (UACR 30–300 mg/g; stage A2); or proteinuria (UACR  $> 300$  mg/g; stage A3); or presence of microvascular disease in at least three different sites [e.g. microalbuminuria (stage A2) plus retinopathy plus neuropathy].<sup>43–45</sup>

Abbildung 14 Risikostratifizierung bei Diabetes mellitus Typ II inkl. SCORE 2-Diabetes <sup>36</sup>

KDIGO-Klassifikation zur Beurteilung des Schweregrades der Niereninsuffizienz (Farben entsprechen nicht jenen, die zur Bestimmung des Ziel-LDLs verwendet werden. Sie stehen hier für das Risiko, dialysepflichtig zu werden):<sup>70</sup>

Prognose der chronischen Nierenerkrankung				Albuminausscheidung im Urin		
				A1	A2	A3
				Normal bis leicht erhöht	Mäßig erhöht	Schwer erhöht
				$< 30$ mg/g	30–300 mg/g	$> 300$ mg/g
<b>GFR</b> Glomeruläre Filtrationsrate (mL/min/1,73m <sup>2</sup> )  	<b>G1</b>	Normal oder hoch	$\geq 90$	Niedriges Risiko	Mäßiges Risiko	Hohes Risiko
	<b>G2</b>	Leicht erniedrigt	60–89	Niedriges Risiko	Mäßiges Risiko	Hohes Risiko
	<b>G3a</b>	Leicht bis mäßig erniedrigt	45–59	Mäßiges Risiko	Hohes Risiko	Sehr hohes Risiko
	<b>G3b</b>	Mäßig bis schwer erniedrigt	30–44	Hohes Risiko	Sehr hohes Risiko	Sehr hohes Risiko
	<b>G4</b>	Schwer erniedrigt	15–29	Sehr hohes Risiko	Sehr hohes Risiko	Sehr hohes Risiko
	<b>G5</b>	Nierenversagen	$< 15$	Sehr hohes Risiko	Sehr hohes Risiko	Sehr hohes Risiko

Nach KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney International Supplements 2013; 3: 5–14  
 Design nach: <https://www.aerzteblatt.de/app/print.asp?id=169309>

Abbildung 15.: KDIGO-Klassifikation

Score 2 und Score 2 -OP in einer Tabelle für Österreich <sup>31</sup>

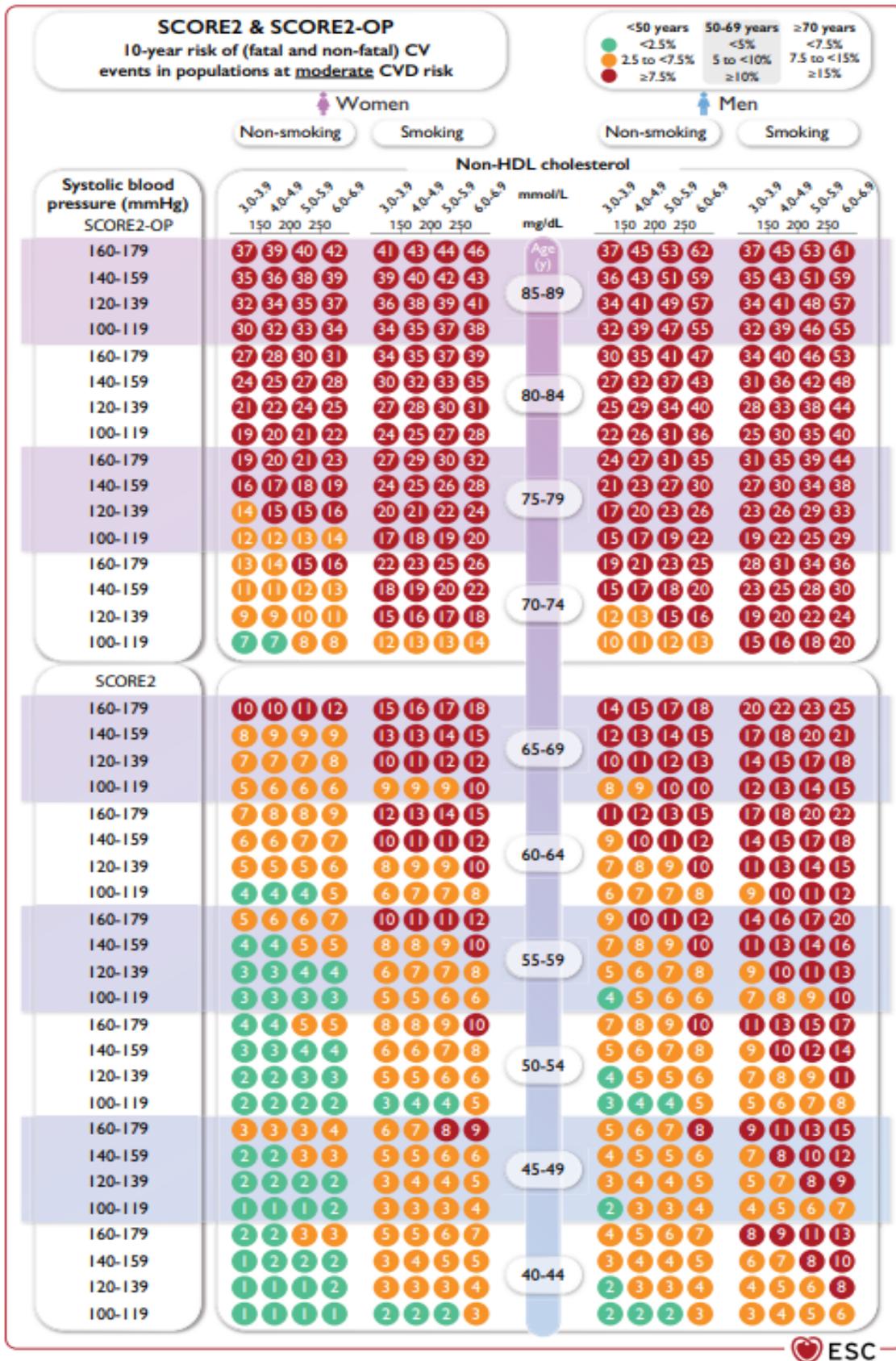


Abbildung 16

Risikostratifizierung und Festlegung der Präventionsziele in Abh. Score 2 und Score 2-OP<sup>31</sup>

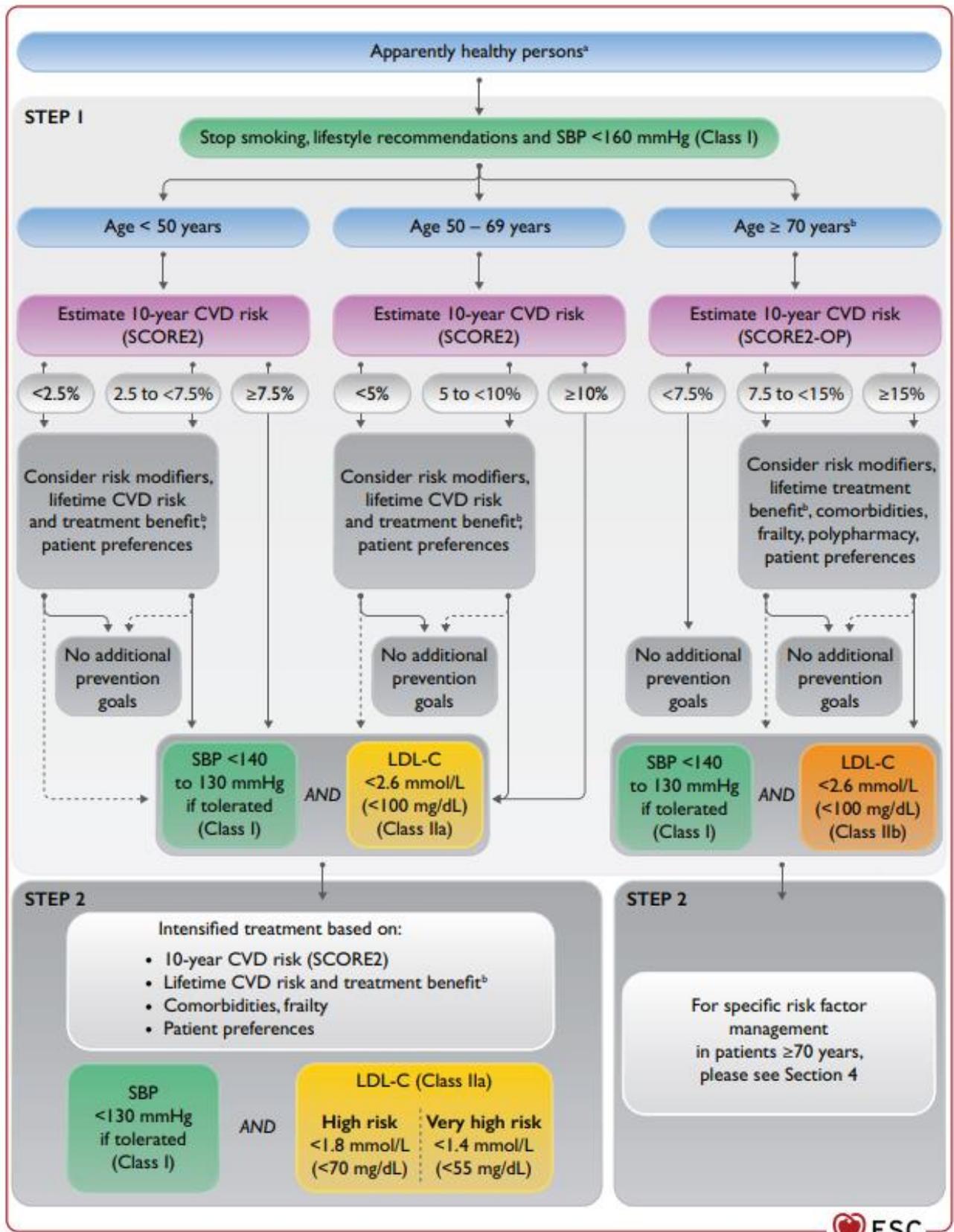


Abbildung 17

## Ziel-LDL in Abhängigkeit vom Risikoprofil (Zusammenfassung aller Konstellationen) <sup>31,32,36</sup>

Risikoprofil	Grenzwert für Beginn	Ziel-LDL
<b>Primärprävention</b>		
Vermeintlich gesunde PatientInnen (inkl. HypertonikerInnen u. RaucherInnen)		
PatientInnen im Alter zwischen 40 und 49 Jahren		
SCORE 2: kleiner 2,5%	190 mg/dl (116 mg/dl)	<116 mg/dl
SCORE 2: 2,5% - 7,5%	190 mg/dl (100/ mg/dl)	<100 mg/dl
SCORE 2: größer 7,5%	116 mg/dl (100 mg/dl)	<70 mg/dl + 50% v. BL
SCORE 2 größer 7,5% + ARK*	100 mg/dl (70 mg/dl)	<55 mg/dl + 50% v. BL
PatientInnen im Alter zwischen 50 und 69 Jahren		
SCORE 2: kleiner 5%	190 mg/dl (116 mg/dl)	<116 mg/dl
SCORE 2: 5% - 10%	190 mg/dl (100/ mg/dl)	<100 mg/dl
SCORE 2: größer 10%	116 mg/dl (100 mg/dl)	<70 mg/dl + 50% v. BL
SCORE 2 größer 10% + ARK*	100 mg/dl (70 mg/dl)	<55 mg/dl + 50% v. BL
PatientInnen im Alter von über 70 Jahren		
SCORE 2-OP: kleiner 7,5%	190 mg/dl (116 mg/dl)	<116 mg/dl
SCORE 2-OP: 7,5% - 15%	190 mg/dl (100/ mg/dl)	<100 mg/dl
SCORE 2-OP: größer 15%	116 mg/dl (100 mg/dl)	<70 mg/dl + 50% v. BL
SCORE 2-OP größer 15% + ARK*	100 mg/dl (70 mg/dl)	<55 mg/dl + 50% v. BL
PatientInnen mit familiärer Hypercholesterinämie (homozygot + heterozygot)		
	70 mg/dl	<70 mg/dl +50% v. BL
PatientInnen mit Diabetes mellitus Typ II		
PatientInnen mit Diabetes mellitus Typ II ohne Endorganschaden bzw. ASCVD		
SCORE 2 Diabetes < 5%	Keine Daten	Einzelfallentscheidung
SCORE 2 Diabetes 5-10%	100 mg/dl	<100 mg/dl
SCORE 2 Diabetes 10-20%	70 mg/dl	<70 mg/dl +50% v. BL
SCORE 2 Diabetes >20%	55 mg/dl	<55 mg/dl + 50% v. BL
PatientInnen mit Diabetes mellitus Typ II + CKD bzw. Endorganschaden		
GFR <45 ml/min +/-Albuminurie	55 mg/dl	<55 mg/dl + 50% v. BL
GFR 45 bis 59 ml/min und AKR 30-300 mg/g	55 mg/dl	<55 mg/dl + 50% v. BL
AKR >300 mg/g unabh. der GFR	55 mg/dl	<55 mg/dl + 50% v. BL
Mikrovaskulopathie an mindestens 3 Lokalisationen	55 mg/dl	<55 mg/dl + 50% v. BL
PatientInnen mit chronischer Niereninsuffizienz (CKD)		
PatientInnen mit mittelgradiger CKD		
GFR 30-44 ml/min; AKR <30 mg/g	70 mg/dl	<70 mg/dl +50% v. BL
GFR 45-50 ml/min; AKR 30-300 mg/g	70 mg/dl	<70 mg/dl +50% v. BL
GFR > 60 ml/min; AKR > 300 mg/g	70 mg/dl	<70 mg/dl +50% v. BL
PatientInnen mit schwerer CKD		
GFR <30 mg/dl unabh. der AKR	55 mg/dl	<55 mg/dl + 50% v. BL
GFR 30-44 ml/min; AKR >30 mg/g	55 mg/dl	<55 mg/dl + 50% v. BL
<b>Sekundärprävention</b>		
immer	55 mg/dl	<55 mg/dl + 50% v. BL

Abbildung 18.: \*SCORE 2: sehr hohes Risiko, wenn hohes Risiko + ausgeprägte zusätzliche RF (= ARK, Einzelfallentscheidung)

grün = geringes Risiko, gelb = moderates Risiko, rot = hohes Risiko, dunkelrot = sehr hohes Risiko

## Erklärungen zu Abbildung 18 betreffend SCORE 2/SCORE-OP

bei zusätzlichen Risikofaktoren: z.B. familiäre Belastung, Bewegungsmangel, Stress, Adipositas, Schlafmangel, Schlafapnoesyndrom, Vorhofflimmern, Hypertriglyceridämie (>200 mg/dl) etc. Einzelfallentscheidung, ob Beginn der LDL- Senkung schon ab den Werten in Klammern.

Bei geringem und moderatem Risiko in der Primärprävention ohne Diabetes mellitus und/oder CKD Senkung generell nicht empfohlen, außer initialer LDL-Wert >190 mg/dl oder >116 mg/dl (geringes Risiko) bzw. >100 mg/dl (moderates Risiko) mit zusätzlichen Risikofaktoren.

Bei hohem Risiko sollte das Risikomanagement in Betracht gezogen werden, insbesondere wenn LDL >116 mg/dl oder über 100 mg/dl mit zusätzl. Risikofaktoren.

Bei sehr hohem Risiko sollte auf jeden Fall ein Risikomanagement durchgeführt werden, insbesondere wenn LDL über 100 mg/dl oder über 70 mg/dl, wenn zusätzliche Risikofaktoren. Eine sehr hohes Risiko liegt vor, wenn der SCORE 2/SCORE 2-OP ein hohes Risiko ergibt und stark ausgeprägte zusätzliche Risikofaktoren vorliegen oder viele zusätzliche Risikofaktoren vorhanden sind. Ebenso wenn der Prozentwert sehr hoch ist (weit über 10%).

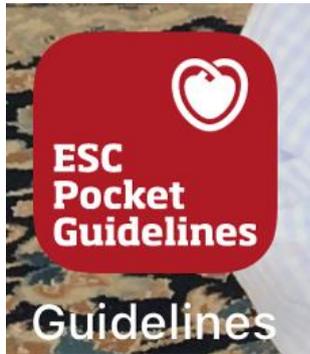
### Bemerkung zur familiären Hypercholesterinämie

Hierbei handelt es sich um die sehr seltene erbliche familiäre Hypercholesterinämie, die durch eine massive Erhöhung der der LDL-Fraktion charakterisiert ist. Auch die heterozygote Form fällt hierunter (muss genetisch nachgewiesen sein). Anamnestisch erhöhtes Cholesterin in der Familienanamnese reicht hierfür nicht aus.

### Was unter Sekundärprävention fällt

PatientInnen mit ASCVD, Myokardinfarkt, Insult, TIA, PAVK, alle PatientInnen mit Revaskularisationen, Aortenaneurysma, eindeutig dokumentierte ASCVD in der Bildgebung inkl. Plaques in der Coronarangiographie, Carotissonographie und CT-Angiographie. Cave: gilt nicht für Intima-Media-Dicke, aber schon für hämodynamisch nicht relevante Gefäßstenosen (z.B.: 30%-ige Carotisstenose)

## Wichtige Apps



## Literaturverzeichnis zum Vortrag und diesem Skriptum:

1. Genuth S, Ismail-Beigi F. Clinical implications of the ACCORD trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Jan;97(1):41-8. doi: 10.1210/jc.2011-1679. Epub 2011 Nov 2. PMID: 22049171.
2. Ponikowski P, Kirwan BA, Anker SD et al.; Rationale and design of the AFFIRM-AHF trial: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial comparing the effect of intravenous ferric carboxymaltose on hospitalisations and mortality in iron-deficient patients admitted for acute heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2019 Dec;21(12):1651-1658. doi: 10.1002/ejhf.1710. Epub 2019 Dec 28. PMID: 31883356.
3. Tiller D, Russ M, Greiser KH. et al. Prevalence of symptomatic heart failure with reduced and with normal ejection fraction in an elderly general population-the CARLA study. *PLoS One.* 2013;8(3):e59225. doi: 10.1371/journal.pone.0059225. Epub 2013 Mar 15. PMID: 23555000; PMCID: PMC3598658.
4. McNeil JJ, Wolfe R, Woods RL, et al.; ASPREE Investigator Group. Effect of Aspirin on Cardiovascular Events and Bleeding in the Healthy Elderly. *N Engl J Med.* 2018 Oct 18;379(16):1509-1518. doi: 10.1056/NEJMoa1805819. Epub 2018 Sep 16. PMID: 30221597; PMCID: PMC6289056.
5. Gaziano JM, Brotons C, Coppolecchia R et al.; ARRIVE Executive Committee. Use of aspirin to reduce risk of initial vascular events in patients at moderate risk of cardiovascular disease (ARRIVE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2018 Sep 22;392(10152):1036-1046. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31924-X. Epub 2018 Aug 26. PMID: 30158069; PMCID: PMC7255888.
6. Kjekshus J, Swedberg K, Snapinn S. Effects of enalapril on long-term mortality in severe congestive heart failure. CONSENSUS Trial Group. *Am J Cardiol.* 1992 Jan 1;69(1):103-7. doi: 10.1016/0002-9149(92)90683-p. PMID: 1729857.
7. Packer M, Coats AJ, Fowler MB et al.; Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2001 May 31;344(22):1651-8. doi: 10.1056/NEJM200105313442201. PMID: 11386263.
8. Greene SJ, Butler J, Albert N. et.al.; Medical Therapy for Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: The CHAMP-HF Registry. *J Am Coll Cardiol.* 2018 Jul 24;72(4):351-366. doi: 10.1016/j.jacc.2018.04.070. PMID: 30025570.
9. Nissen SE, Lincoff AM, Brennan D et al.; CLEAR Outcomes Investigators. Bempedoic Acid and Cardiovascular Outcomes in Statin-Intolerant Patients. *N Engl J Med.* 2023 Apr 13;388(15):1353-1364. doi: 10.1056/NEJMoa2215024. Epub 2023 Mar 4. PMID: 36876740.
10. Bozkurt B, Coats A, Tsutsui H. Universal Definition and Classification of Heart Failure. *J Card Fail.* 2021 Feb 7:S1071-9164(21)00050-6. doi: 10.1016/j.cardfail.2021.01.022. Epub ahead of print. PMID: 33662581.
11. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE et al.; DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2019 Nov 21;381(21):1995-2008. doi: 10.1056/NEJMoa1911303. Epub 2019 Sep 19. PMID: 31535829.
12. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R et al.; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2020 Oct 8;383(15):1436-1446. doi: 10.1056/NEJMoa2024816. Epub 2020 Sep 24. PMID: 32970396.
13. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B et al.; DELIVER Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2022 Sep 22;387(12):1089-1098. doi: 10.1056/NEJMoa2206286. Epub 2022 Aug 27. PMID: 36027570.
14. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP et al.; DECLARE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2019 Jan 24;380(4):347-357. doi: 10.1056/NEJMoa1812389. Epub 2018 Nov 10. PMID: 30415602.
15. U. Laufs et al.; Kommentar zu den Leitlinien der europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) zur Diagnostik und Behandlung der akuten und chronischen Herzinsuffizienz. *Kardiologie* 2017 11:183–192 DOI 10.1007/s12181-017-0143-3 Online publiziert: 20. April 2017
16. Packer M, Anker SD, Butler J et al.; EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med.* 2020 Oct 8;383(15):1413-1424. doi: 10.1056/NEJMoa2022190. Epub 2020 Aug 28. PMID: 32865377.
17. Anker SD, Butler J, Filippatos G et al.; EMPEROR-Preserved Trial Investigators. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2021 Oct 14;385(16):1451-1461. doi: 10.1056/NEJMoa2107038. Epub 2021 Aug 27. PMID: 34449189.

18. The EMPA-KIDNEY Collaborative Group; Herrington WG, Staplin N et al.; Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2023 Jan 12;388(2):117-127. doi: 10.1056/NEJMoa2204233. Epub 2022 Nov 4. PMID: 36331190; PMCID: PMC7614055.
19. Giugliano RP, Pedersen TR, Park JG et al.; FOURIER Investigators. Clinical efficacy and safety of achieving very low LDL-cholesterol concentrations with the PCSK9 inhibitor evolocumab: a prespecified secondary analysis of the FOURIER trial. *Lancet.* 2017 Oct 28;390(10106):1962-1971. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32290-0. Epub 2017 Aug 28. PMID: 28859947.
20. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD et al.; FIDELIO-DKD Investigators. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2020 Dec 3;383(23):2219-2229. doi: 10.1056/NEJMoa2025845. Epub 2020 Oct 23. PMID: 33264825.
21. Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, Anker SD et al.; Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2021 Dec 9;385(24):2252-2263. doi: 10.1056/NEJMoa2110956. Epub 2021 Aug 28. PMID: 34449181.
22. Agarwal R, Filippatos G, Pitt B. et al. Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis. *Eur Heart J.* 2022 Feb 10;43(6):474-484. doi: 10.1093/eurheartj/ehab777. Erratum in: *Eur Heart J.* 2022 May 21;43(20):1989. PMID: 35023547; PMCID: PMC8830527.
23. Roger VL, Weston SA, Redfield MM. et al.; Trends in heart failure incidence and survival in a community-based population. *JAMA.* 2004 Jul 21;292(3):344-50. doi: 10.1001/jama.292.3.344. PMID: 15265849.
24. Reddy YNV, Carter RE, Obokata M et al.; Evidence-Based Approach to Help Guide Diagnosis of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation.* 2018 Aug 28;138(9):861-870. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034646. PMID: 29792299; PMCID: PMC6202181.
25. Suzuki S, Kaikita K, Yamamoto E et al.; H<sub>2</sub>EFPEF score for predicting future heart failure in stable outpatients with cardiovascular risk factors. *ESC Heart Fail.* 2020 Feb;7(1):65-74. doi: 10.1002/ehf2.12570. Epub 2020 Jan 22. PMID: 31967406; PMCID: PMC7083475.
26. Pieske B, Tschöpe C, de Boer RA et al.; How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2019 Oct 21;40(40):3297-3317. doi: 10.1093/eurheartj/ehz641. Erratum in: *Eur Heart J.* 2021 Mar 31;42(13):1274. PMID: 31504452.
27. T. Mader et.al. Herzinsuffizienz mit erhaltener Pumpfunktion (HFpEF); info@ierz+gefäß\_04\_2017
28. Kalra PR, Cleland JGF, Petrie MC et al.; Intravenous ferric derisomaltose in patients with heart failure and iron deficiency in the UK (IRONMAN): an investigator-initiated, prospective, randomised, open-label, blinded-endpoint trial. *Lancet.* 2022 Dec 17;400(10369):2199-2209. doi: 10.1016/S0140-6736(22)02083-9. Epub 2022 Nov 5. PMID: 36347265.
29. Maron DJ, Hochman JS, Reynolds HR et al.; Initial Invasive or Conservative Strategy for Stable Coronary Disease. *N Engl J Med.* 2020 Apr 9;382(15):1395-1407. doi: 10.1056/NEJMoa1915922. Epub 2020 Mar 30. PMID: 32227755; PMCID: PMC7263833.
30. Knuuti J, Wijns W, Saraste A et al.; 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2020 Jan 14;41(3):407-477. doi: 10.1093/eurheartj/ehz425. Erratum in: *Eur Heart J.* 2020 Nov 21;41(44):4242. PMID: 31504439.
31. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM et al 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2021 Sep 7;42(34):3227-3337. doi: 10.1093/eurheartj/ehab484. Erratum in: *Eur Heart J.* 2022 Nov 7;43(42):4468. PMID: 34458905.
32. Mach F, Baigent C, Catapano AL et al.; 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020 Jan 1;41(1):111-188. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455. Erratum in: *Eur Heart J.* 2020 Nov 21;41(44):4255. PMID: 31504418.
33. McDonagh TA, Metra M, Adamo M et al.; 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021 Sep 21;42(36):3599-3726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368. Erratum in: *Eur Heart J.* 2021 Oct 14;: PMID: 34447992.
34. McDonagh TA, Metra M, Adamo M et al.; 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2023 Aug 25;ehad195. doi: 10.1093/eurheartj/ehad195. Epub ahead of print. PMID: 37622666.
35. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS et al.; Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study

- of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2022 Nov 1;45(11):2753-2786. doi: 10.2337/dci22-0034. PMID: 36148880; PMCID: PMC10008140.
36. Marx N, Federici M, Schütt K et al.; 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. *Eur Heart J*. 2023 Aug 25;ehad192. doi: 10.1093/eurheartj/ehad192. Epub ahead of print. PMID: 37622663.
  37. P. Fasching, L. Stechmesser, J. Auer et.al.; Praktische Umsetzung der Leitlinie zur Therapie von Typ-2-Diabetes bei hohem kardiovaskulärem Risiko. *J Kardio* 2023; 30 (5-6): 119-22
  38. Tromp J, Ouwerkerk W, van Veldhuisen DJ et al.; A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Pharmacological Treatment of Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *JACC Heart Fail*. 2022 Feb;10(2):73-84. doi: 10.1016/j.jchf.2021.09.004. Epub 2021 Dec 8. Erratum in: *JACC Heart Fail*. 2022 Apr;10(4):295-296. PMID: 34895860.
  39. Muthiah Vaduganathan, Brian L Claggett, Pardeep S et al.; „Estimating lifetime benefits of comprehensive disease-modifying pharmacological therapies in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a comparative analysis of three randomised controlled trials.“ *Lancet*, 11. Jul 2020: 396(10244):121-128.
  40. Timmis A, Vardas P, Townsend N et al.; European Society of Cardiology: cardiovascular disease statistics 2021. *Eur Heart J*. 2022 Feb 22;43(8):716-799. doi: 10.1093/eurheartj/ehab892. Erratum in: *Eur Heart J*. 2022 Feb 04; PMID: 35016208.
  41. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med*. 2004 Sep 23;351(13):1296-305. doi: 10.1056/NEJMoa041031. Erratum in: *N Engl J Med*. 2008;18(4):4. PMID: 15385656.
  42. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M et al.; ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*. 2018 Nov 29;379(22):2097-2107. doi: 10.1056/NEJMoa1801174. Epub 2018 Nov 7. PMID: 30403574.
  43. S. Holak, M. Gwechenberger, C.Dachs et al.; Leitfaden zur Betreuung von Patienten mit Herzinsuffizienz. Wer macht was wann? *J Kardiologie* 2023; 30 (1–2): 12–6.
  44. Ray KK, Landmesser U, Leiter LA et al.; Inclisiran in Patients at High Cardiovascular Risk with Elevated LDL Cholesterol. *N Engl J Med*. 2017 Apr 13;376(15):1430-1440. doi: 10.1056/NEJMoa1615758. Epub 2017 Mar 17. PMID: 28306389.
  45. Ray KK, Troquay RPT, Visseren FLJ et al.; Long-term efficacy and safety of inclisiran in patients with high cardiovascular risk and elevated LDL cholesterol (ORION-3): results from the 4-year open-label extension of the ORION-1 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2023 Feb;11(2):109-119. doi: 10.1016/S2213-8587(22)00353-9. Epub 2023 Jan 5. PMID: 36620965.
  46. Ray KK, Wright RS, Kallend D et al.; Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol. *N Engl J Med*. 2020 Apr 16;382(16):1507-1519. doi: 10.1056/NEJMoa1912387. Epub 2020 Mar 18. PMID: 32187462.
  47. Ray KK, Raal FJ, Kallend DG. et al. Inclisiran and cardiovascular events: a patient-level analysis of phase III trials. *Eur Heart J*. 2023 Jan 7;44(2):129-138. doi: 10.1093/eurheartj/ehac594. PMID: 36331326; PMCID: PMC9825807.
  48. McMurray JJ, Packer M, Desai AS et al.; PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014 Sep 11;371(11):993-1004. doi: 10.1056/NEJMoa1409077. Epub 2014 Aug 30. PMID: 25176015.
  49. Tsimikas S, Karwatowska-Prokopczuk E et al.; Lipoprotein(a) Reduction in Persons with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2020 Jan 16;382(3):244-255. doi: 10.1056/NEJMoa1905239. Epub 2020 Jan 1. PMID: 31893580.
  50. Sharma A, Verma S, Bhatt DL et al.; How Do We Translate These Findings Into Clinical Care? *JACC Basic Transl Sci*. 2022 Mar 2;7(5):504-517. doi: 10.1016/j.jacbts.2021.10.018. PMID: 35663626; PMCID: PMC9156437.
  51. Räber L, Ueki Y, Otsuka T et al.; Effect of Alirocumab Added to High-Intensity Statin Therapy on Coronary Atherosclerosis in Patients With Acute Myocardial Infarction: The PACMAN-AMI Randomized Clinical Trial.
  52. *JAMA*. 2022 May 10;327(18):1771-1781. doi: 10.1001/jama.2022.5218. PMID: 35368058; PMCID: PMC8978048.
  53. Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD et al.; PIONEER-HF Investigators. Angiotensin-Nepriylisin Inhibition in Acute Decompensated Heart Failure. *N Engl J Med*. 2019 Feb 7;380(6):539-548. doi:

- 10.1056/NEJMoa1812851. Epub 2018 Nov 11. Erratum in: N Engl J Med. 2019 Mar 14;380(11):1090. PMID: 30415601.
54. Pitt B, Zannad F, Remme WJ et al.; effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. N Engl J Med. 1999 Sep 2;341(10):709-17. doi: 10.1056/NEJM199909023411001. PMID: 10471456.
  55. Howard JP, Wood FA, Finegold JA et al.; Effect Patterns in a Crossover Trial of Statin, Placebo, and No Treatment. J Am Coll Cardiol. 2021 Sep 21;78(12):1210-1222. doi: 10.1016/j.jacc.2021.07.022. PMID: 34531021; PMCID: PMC8453640.
  56. SCORE2 working group and ESC Cardiovascular risk collaboration. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. Eur Heart J. 2021 Jul 1;42(25):2439-2454. doi: 10.1093/eurheartj/ehab309. PMID: 34120177; PMCID: PMC8248998.
  57. SCORE2-Diabetes Working Group and the ESC Cardiovascular Risk Collaboration. SCORE2-Diabetes: 10-year cardiovascular risk estimation in type 2 diabetes in Europe. Eur Heart J. 2023 Jul 21;44(28):2544-2556. doi: 10.1093/eurheartj/ehad260. PMID: 37247330; PMCID: PMC10361012.
  58. SPRINT Research Group; Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK et al.; A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. N Engl J Med. 2015 Nov 26;373(22):2103-16. doi: 10.1056/NEJMoa1511939. Epub 2015 Nov 9. Erratum in: N Engl J Med. 2017 Dec 21;377(25):2506. PMID: 26551272; PMCID: PMC4689591.
  59. Schmieder RE, Wassmann S, Predel HG, Weisser B. et al. Improved Persistence to Medication, Decreased Cardiovascular Events and Reduced All-Cause Mortality in Hypertensive Patients With Use of Single-Pill Combinations: Results From the START-Study. Hypertension. 2023 May;80(5):1127-1135. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.20810. Epub 2023 Mar 29. PMID: 36987918; PMCID: PMC10112936.
  60. Mebazaa A, Davison B, Chioncel O et al. Safety, tolerability and efficacy of up-titration of guideline-directed medical therapies for acute heart failure (STRONG-HF): a multinational, open-label, randomised, trial. Lancet. 2022 Dec 3;400(10367):1938-1952. doi: 10.1016/S0140-6736(22)02076-1. Epub 2022 Nov 7. PMID: 36356631.
  61. Ray KK, Molemans B, Schoonen WM et al.; DA VINCI study. EU-Wide Cross-Sectional Observational Study of Lipid-Modifying Therapy Use in Secondary and Primary Care: the DA VINCI study. Eur J Prev Cardiol. 2021 Sep 20;28(11):1279-1289. doi: 10.1093/eurjpc/zwaa047. PMID: 33580789.
  62. S. Spethmann, F. Köhler. Telemedizin bei chronischer Herzinsuffizienz-von klinischen Studien zur Regelversorgung. Internist (2022) 63:266–273
  63. Koehler F, Koehler K, Deckwart O et al.; Interventional Management in Heart Failure II (TIM-HF2), a randomised, controlled trial investigating the impact of telemedicine on unplanned cardiovascular hospitalisations and mortality in heart failure patients: study design and description of the intervention. Eur J Heart Fail. 2018 Oct;20(10):1485-1493. doi: 10.1002/ejhf.1300. Epub 2018 Sep 19. PMID: 30230666.
  64. Halliday BP, Wassall R, Lota AS, Khaliq Z. 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 Jan 5;393(10166):61-73. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32484-X. Epub 2018 Nov 11. PMID: 30429050; PMCID: PMC6319251.
  65. Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ et al.; Vericiguat in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. N Engl J Med. 2020 May 14;382(20):1883-1893. doi: 10.1056/NEJMoa1915928. Epub 2020 Mar 28. PMID: 32222134.
  66. Weber T Hohenstein-Scheibenecker K, Horn S Koppelstätter C, Perl S; Die neuen Hypertonie-Guidelines 2023 der European Society of Hypertension: Was ist relevant? Journal für Hypertonie - Austrian Journal of Hypertension 2023; 27 (2), 20-28
  67. Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration. Effect of statin therapy on muscle symptoms: an individual participant data meta-analysis of large-scale, randomised, double-blind trials. Lancet. 2022 Sep 10;400(10355):832-845. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01545-8. Epub 2022 Aug 29. Erratum in: Lancet. 2022 Oct 8;400(10359):1194. PMID: 36049498; PMCID: PMC7613583.
  68. Marso SP, Bain SC, Consoli A et al. SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2016 Nov 10;375(19):1834-1844. doi: 10.1056/NEJMoa1607141. Epub 2016 Sep 15. PMID: 27633186.

69. Novo Nordisk A/S. Company announcement, 8 August 2023. Available from: <https://www.novonordisk.com/content/nncorp/global/en/news-and-media/news-and-ir-materials/news-details.html?id=166301> (accessed 8 August 2023).
70. Pin-up-docs – don't panic, 5 November 2023. Available from: <https://pin-up-docs.de/2022/11/17/nierenerkrankungen-in-der-anesthesiologie.de>