

#	Empfehlung	Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung und Begründung der Leitlinien-gruppe
1	Infokasten „Hinweis zum Off-Label-Use“	7	Die Patient*innen sind ...	Die Patienten sind ...	<p>„Patient*innen“ ist grammatikalisch falsche und diskriminierende Sprache, weil darin die maskuline Form („Patienten“) nicht enthalten ist.</p> <p>Der generische Plural („Patienten“) hingegen ist eine geschlechts-neutrale, nicht-diskriminierende Rollenbezeichnung (bitte beachten Sie: Grammatisches Geschlecht [Genus] ist nicht gleich biologisches Geschlecht [Sexus]!), siehe BGH-Urteil (2. Link).</p> <p>Formen mit Genderstern behindern darüber hinaus den Lesevorgang und tragen aufgrund des durch sie erzeugten Widerstands in der Bevölkerung nichts zur gesellschaftlichen Gleichberechtigung bei.</p> <p>Literatur: https://gfds.de/standpunkt-der-gfds-zu-einer-geschlechtergerechten-sprache/ https://openjur.de/u/2120802.html https://www.typolexikon.de/genderzeichen/ https://www.deutschlandfunkkultur.de/typograf-zum-F5genderstern-das-grenzt-an-eine-100.html https://www.mdr.de/nachrichten/deutschland/gesellschaft/mdrfragt-umfrage-ergebnis-deutliche-ablehnung-von-gendersprache-100.html</p>	<p>nicht berücksichtigen</p> <p>Da es keine gesetzliche Regelung zum Gendern gibt, folgen NVL grundsätzlich den entsprechenden Vorgaben der Träger des NVL-Programms.</p> <p>Wir bemühen uns, unsere Texte an die jeweilige Zielgruppe anzupassen. In Informationen für Patienten und Patientinnen nutzen wir daher keinen Genderstern. In der Leitlinie für Fachkreise gehen wir davon aus, dass die Adressaten und Adressatinnen in der Lage sind, die Texte auch mit Genderstern zu lesen. Zudem würde die Nutzung männlicher und weiblicher Formen die Texte noch weiter verlängern, was die Lesbarkeit ebenfalls erschwert. Auch der Blinden- und Sehschwachenverband empfiehlt, wenn die Nennung beider Formen nicht möglich ist, die Nutzung des Gendersterns.</p>
32	Abbildung 1, Fußnote 4	7	bei fortbestehender Symptomatik unter ACEi/ARB+Beta-blocker±MRA; ggf. auch initial	bei fortbestehender Symptomatik unter ACEi/ARB/ARNI+Beta-blocker±MRA; ggf. auch initial	<p>ARNI war sowohl in DAPA-HF als auch in EMPEROR-Reduced Bestandteil der im Studienprotokoll empfohlenen Basismedikation; und rund 11 bzw 20% der Patienten hatten an der Baseline einen ARNI [Literatur: 6, 7, jew. incl. suppl. protocol]</p>	<p>berücksichtigen</p> <p>korrigieren</p>
65	Abschnitt 6.1. Abbildung 1	7	Volumenbelastung? weiterhin NYHA ≥ II und Herzfrequenz ≥ 75 bpm nach Dekompensation mit i. v. Therapie? Weiterhin NYHA ≥ III?	Volumenbelastung weiterhin NYHA ≥ II und Herzfrequenz ≥ 75 bpm nach Dekompensation mit i. v. Therapie Weiterhin NYHA ≥ III	<p>Die im unteren Teil der Abbildung verwendeten Fragezeichen oberhalb der Wirkstoffangaben sind unseres Erachtens inkonsistent (nicht bei Ivabradin aber dafür bei Diuretika, Vericiguat und Digoxin/Digitoxin) und in Ihrer Bedeutung durch das Setzen des Fragezeichens unklar. Wir schlagen daher vor, auf alle Fragezeichen in der Abbildung zu verzichten.</p>	<p>berücksichtigen</p> <p>„?“ jeweils streichen</p>
75	Abbildung 1	7	Fußnote 4 zu SGLT2 Inhibitoren:	Initial oder bei fortbestehender Symptomatik bei bereits bestehender HF	<p>In den europäischen Herzinsuffizienz-Leitlinien der ESC werden alle 4 prognoseverbessernden Säulen der HFrEF Therapie (ACEi/ARB, Betablocker, MRA und SGLT2 Inhibitoren)</p>	<p>nicht berücksichtigen</p>

#	Empfehlung	Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung und Begründung der Leitliniengruppe
			Bei fortbestehender Symptomatik unter ACEi/ARB+Betablocker±MRA; ggf. auch initial	Therapie aus ACEi/ARB ± Betablocker ± MRA	gleichwertig empfohlen. Referenz: McDonagh, Theresa A et al. "2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure." European heart journal vol. 42,36 (2021): 3599-3726. doi:10.1093/eurheartj/ehab368 Die Auswahl, Reihenfolge und Dosierung der Substanzklassen in der HFrEF Therapie soll sich am Nebenwirkungsspektrum (SGLT2 Inhibitoren haben das beste Sicherheitsprofil), an den jeweiligen Komorbiditäten (SGLT2 Inhibitoren haben Zulassung zur Behandlung von T2DM und CKD, zwei der häufigsten Komorbiditäten) und der individuellen Verträglichkeit (SGLT2 Inhibitoren haben eine sehr gute Verträglichkeit) orientieren. Zudem wirken SGLT2 Inhibitoren diuretika-sparend, haben ein sehr geringes Hypotonie-Risiko und vermindern Hyperkaliämien. Obendrein ist bei SGLT2 Inhibitoren keine Aufdosierung erforderlich. Insgesamt sprechen diese Punkte klar für einen initialen Einsatz von SGLT2 Inhibitoren bei HFrEF, unabhängig von einer bereits bestehenden medikamentösen Therapie. Referenz: NVL Herzinsuffizienz 2023, Version 4, Konsultationsfassung, Seite 8 und 12-13.F7	In den Studien zu SGLT2-Inhibitoren waren alle Patient*innen mit RASi, Betablockern und teils MRA vorbehandelt. Die Aussagesicherheit bezüglich einer initialen Behandlung ist daher geringer als für dieses Setting (siehe Hintergrundtext). Ob eine medikamentöse Stufentherapie oder eine initiale Vierfachkombination günstiger ist, schätzt die Leitliniengruppe unterschiedlich ein. Dem trägt die Darstellung "ggf. auch initial" Rechnung. Die Empfehlung und der Algorithmus lassen darüber hinaus offen, mit welchen Substanzgruppen die Behandlung begonnen wird.
107	Tabelle 1	7	Abb. 1: Empfehlung ARNI-Gabe erst nach Vortherapie mit ACEi/ARB.		Insbesondere auf Basis der Daten der PIONEER-Studie sollte auch die Möglichkeit einer Primärtherapie bei ACEi/ARB-naiven Patienten möglich sein. Es ist richtig, dass hierzu keine harten Endpunkte (Mortalität, Hospitalisierung) vorliegen, dennoch hatten die mit ARNI therapierten Patienten ein besseres Ansprechen im NT-proBNP Verlauf im Vergleich zur Enalapril-Gruppe.	nicht berücksichtigen Die NVL lässt diese Möglichkeit zu („ggf. auch initial“). In der PARADIGM-HF-Studie waren alle Patient*innen mit RASi, Betablockern und teils MRA vorbehandelt. Die Aussagesicherheit bezüglich einer initialen Behandlung ist daher geringer als für dieses Setting (siehe Hintergrundtext). Die PIONEER-HF-Studie schloss hospitalisierte Patient*innen ein und war nicht für harte Endpunkte gepowert. Zudem war das Follow-up zu kurz, um Aussagen hinsichtlich einer Langzeitbehandlung zu treffen; die Aussagesicherheit für eine initiale Langzeitbehandlung ist daher aufgrund von Indirektheit niedriger, insbesondere für bisher nicht hospitalisierte Patient*innen (siehe Hintergrundtext).
2	Empfehlung 6-1	8	Patient*innen	Patienten	Siehe 1.	siehe Kommentar #1

#	Empfehlung	Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung und Begründung der Leitliniengruppe
3	Empfehlung 6-2	8	Patient*innen	Patienten	Siehe 1.	siehe Kommentar #1
22	Tabelle 1	9	Erwähnung von SGLT-2-Hemmern als prognoseverbessernden Substanzen bei reduzierter EF	Erwähnung von Dapagliflozin statt „SGLT-2-Hemmer“	In DAPA-HF (Mc Murray J, Solomon S, Inzucchi S et al. . Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. N Engl J Med 2019;381:1995-2008).konnte ein Mortalitäts-Benefit belegt werden, in EMPEROR-reduced (Packer M, Anker S, Butler J et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. N Engl J Med 2020;383:1413-24) dagegen nicht. Man kann also nicht sicher von einem Klasseneffekt ausgehen – Dapagliflozin sollte bevorzugt verwendet werden.	nicht berücksichtigen Die Leitliniengruppe ist sicher, dass es sich um einen Klasseneffekt handelt. Hospitalisierungen zählen zu den prognostisch relevanten Endpunkten. Zudem zeigten sich in den Studien zu SGLT2-Inhibitoren bei Diabetes unter Empagliflozin Effekte auf die Mortalität, nicht aber bei Dapagliflozin. Daher ist davon auszugehen, dass diese Abweichungen eher auf mangelnde statistische Power zurückzuführen sind; die primären Kompositendpunkte waren jeweils signifikant.
28	6.1.1 Prognoseverbessernde Medikation Tabelle 1: Kriterien zur Auswahl der prognoseverbessernden Substanzklassen bei HFrEF	9	Spalte: weitere Anwendungsgebiete unter Berücksichtigung der NVL KHK, NVL Diabetes und NVL Hypertonie, Zeile: SGLT2i Typ 2-Diabetes chronische Nierenerkrankungen 8	Spalte: weitere Anwendungsgebiete unter Berücksichtigung der NVL KHK, NVL Diabetes und NVL Hypertonie, Zeile: SGLT2i Typ 2-Diabetes chronische Nierenerkrankungen 8 (Referenzen: Fachinformationen Jardiance und Forxiga)	Wir haben einen „Typo“ in „Berücksichtigung“ korrigiert. Die Referenz „8“ (Ferreira et al. 2021 JACC 77(11):1397-1407) ist eine Subgruppenanalyse aus EMPEROR-Reduced, insofern schlagen wir vor, stattdessen für die weiteren Anwendungsgebiete von SGLT2i (Typ-2-Diabetes, chron. Nierenerkrankungen) die entsprechenden Fachinformationen der SGLT2i mit Zulassung zur Behandlung der HFrEF zu referenzieren.	nicht berücksichtigen Die "8" bezieht sich nicht auf eine Referenz, sondern auf die Fußnote. Da Empagliflozin inzwischen ebenfalls die Zulassung für chronische Nierenerkrankungen erhalten hat, ist diese Fußnote obsolet und wurde gestrichen.
33	Tabelle 1 (Zeile ‚ARNI‘, Spalte ‚Weitere Anwendungsgebiete‘)	9		Herzinsuffizienz bei Kindern und Jugendlichen* ----- * zugelassen zur Behandlung einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Dysfunktion bei Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von einem Jahr	Für den Leser der NVL cHI und die Patientenversorgung relevante Information, da ARNI das einzige zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herz-insuffizienz bei Kindern und Jugendlichen zugelassene Arzneimittel ist [Entresto® Filmtabletten. Fachinformation Juni 2023. http://www.fachinfo.de]	nicht berücksichtigen Die in der Tabelle aufgeführten Anwendungsgebiete sind von der Leitliniengruppe anhand der Relevanz für die Zielgruppe der NVL ausgewählt. Dazu zählen Kinder und Jugendliche explizit nicht.

#	Empfehlung	Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung und Begründung der Leitlinien-gruppe
73	Tabelle 1	9	Erwähnung der Substanzklasse iv-Eisen fehlt	Parenterales Eisen getestet vs Placebo Reduktion der Hospitalisierung,	vorliegende Evidenz aus mehreren Endpunkstudien zeigt die Notwendigkeit der Behandlung des Eisenmangels bei Patienten mit HFREF und HFmrEF. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36347265/ https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37074386/ https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19920054/ https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34447793/ https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28405775/ https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32049331/ https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34162484/	nicht berücksichtigen i.v. Eisen ist nicht Gegenstand der Aktualisierung. Der entsprechende Abschnitt befindet sich im Kapitel "Komorbidität" und wird in der nächsten Version der NVL aktualisiert.
76	Tabelle 1, Abschnitte „RASi“ und „MRA“, „Wichtige Kontraindikationen und Sicherheitshinweise“	9	„Hyperkaliämie“	„Vorsicht bei Hyperkaliämie“	Internationale Leitlinien der ESC - Heart Failure (2021) erläutern evidenzbasiert, dass die Gabe von Kaliumbindern bei Hyperkaliämie durchaus sowohl die Initiierung als auch Optimierung von RASi und MRA ermöglicht. 1 Die ESC - Heart Failure Leitlinien empfehlen ein Absetzen von RAASi nur, wenn die Hyperkaliämie mit K+-senkendem Wirkstoff nicht erfolgreich behandelt werden kann, die AHA/ACC/HFSA Leitlinien (2022), empfehlen ein Absetzen von MRA nur, wenn Serum-K+ nicht <5,5 mmol/L aufrechterhalten werden kann. 1,2 Hyperkaliämie ist zudem laut FI auch keine allgemeingültige Kontraindikation per se für RASi und MRA (Ausnahme: Spironolacton, Kaliumcanrenoat und Eplerenon), laut FI wird lediglich oft erwähnt, mit Vorsicht bei der Gabe bei Risikopatienten heranzugehen. Wir empfehlen die Umformulierung, um aufzuzeigen, dass Hyperkaliämie kein allgemeiner Grund für das Absetzen oder die Nicht-Aufnahme von RASi bzw. MRA ist, bzw. es vielmehr andere zielgerichtete Optionen in Form von Kaliumbindern gibt. So wird verständlich, dass es sich nicht um eine Kontraindikation, sondern um einen Sicherheitshinweis handelt und es effektive Therapieoptionen zur Behandlung der Hyperkaliämie gibt. 1) McDonagh TA, et al. Eur Heart J 2021; 42:3599-726 2) Heidenreich PA, et al. J Am Coll Cardiol 2022; 79:e263-e421	nicht berücksichtigen Die Spaltenbeschriftung ist "wichtige Kontraindikationen und Sicherheitshinweise". Würde man bei Hyperkaliämie "Vorsicht bei" ergänzen, müsste man dies auch bei vielen anderen Nebenwirkungen in dieser Spalte tun. Eine erschöpfende Darstellung ist in der Tabelle nicht möglich, weil die Indikationen und Kontraindikationen innerhalb der Substanzgruppen nicht (immer) einheitlich sind. Daher wird in der Fußnote darauf verwiesen, dass es sich um eine stark vereinfachte Darstellung handelt und dass im konkreten Fall die Fachinformation zu prüfen ist.
4	Rationale (1. Zeile)	10	Patient*innen	Patienten	Siehe 1.	siehe Kommentar #1

#	Empfehlung	Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung und Begründung der Leitlinien-gruppe
5	Initiale Vier-fach-kombinat-ion (1. Zeile)	10	Patient*innen	Patienten	Siehe 1.	siehe Kommentar #1
6	Initiale Vier-fach-kombinat-ion (5. Zeile)	10	Patienten*innen	Patienten	Siehe 1.	siehe Kommentar #1
7	Initiale Vier-fachkombina-tion (1. Auf-zählungs-punkt)	10	Patient*innen	Patienten	Siehe 1.	siehe Kommentar #1
8	Initiale Vier-fachkombina-tion (2. Auf-zählungs-punkt)	10	Patient*innen	Patienten	Siehe 1.	siehe Kommentar #1
9	Initiale Vier-fachkombina-tion (2. Auf-zählungs-punkt)	10	Patient*innen	Patienten	Siehe 1.	siehe Kommentar #1
10	Initiale Vier-fachkombina-tion (2. Auf-zählungs-punkt)	10	Patient*innen	Patienten	Siehe 1.	siehe Kommentar #1
11	Wahl des RASI (2. Zeile)	10	Patient*innen	Patienten	Siehe 1.	siehe Kommentar #1
12	Wahl des RASI (6. Zeile)	10	Patient*innen	Patienten	Siehe 1.	siehe Kommentar #1
77	Vierfachkombi-nation bei fort-bestehender Symptomatik	10	Als orientierenden Zeitpunkt für eine Re-Evaluation des Therapieeffekts und – bei Fortbe-	Als orientierenden Zeit-punkt für eine Re-Evalu-ation des Therapieeffekts und – bei Fortbestehen der Symptomatik – für	Aufgrund des schnellen Benefits der prognoseverbessern- den Medikation, insbesondere der SGLT2 Inhibitoren, sollte so schnell wie möglich die maximale Zahl an Medikationen mit maximal tolerierter Dosierung initiiert werden, um einen maximalen Therapieerfolg zu erzielen und weitere Ereig-nisse inklusive kardiovaskulärer Mortalität zu verhindern.	teilweise berücksichtigen Textänderung, um ambulanten Kontext zu verdeutli-chen. Da empfohlen wird, nicht mehr als zwei Substanzen

#	Empfehlung	Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung und Begründung der Leitlinien-gruppe
			stehen der Symptomatik – für eine weitere Therapieintensivierung schlägt die Leitliniengruppe 6 bis maximal 12 Wochen nach Therapieinitiation oder -änderung vor.	eine weitere Therapieintensivierung schlägt die Leitliniengruppe idealerweise maximal 6 Wochen, in begründeten Ausnahmefällen, jedoch maximal 12 Wochen nach Therapieinitiation oder -änderung vor.	Diese Empfehlung einer schnellen Therapieinitiation ist auch in den aktuellen Herzinsuffizienz Leitlinien der ESC enthalten. Referenzen: McMurray, John J V et al. "Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction." N Engl J Med 2019 Nov21; 381(21): 1995-2008. doi:10.1056/NEJMoa1911303 McDonagh, Theresa A et al. "2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure." European heart journal vol. 42,36 (2021): 3599-3726. doi:10.1093/eurheartj/ehab368 McDonagh, Theresa et al. „Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure." European Heart Journal 2023 Aug 25, online ahead of print. doi:10.1093/eurheartj/ehad195	gleichzeitig zu initiieren bzw. aufzutitrieren, ist eine Frist von 6 Wochen im ambulanten Kontext bereits sehr knapp. Vgl. auch Empfehlung 6-20 und zugehörige Rationale.
13	4. Zeile	11	Patient*innen	Patienten	Siehe 1.	siehe Kommentar #1
14	4. Zeile	11	Patient*innen	Patienten	Siehe 1.	siehe Kommentar #1
15	Zusammenfassende Evidenzbeschreibung (5. Zeile)	11	Patient*innen	Patienten	Siehe 1.	siehe Kommentar #1
16	Zusammenfassende Evidenzbeschreibung (2. Absatz, 1. Zeile)	11	Patient*innen	Patienten	Siehe 1.	siehe Kommentar #1
17	Zusammenfassende Evidenzbeschreibung (2. Absatz, 7. Zeile)	11	Patient*innen	Patienten	Siehe 1.	siehe Kommentar #1
18	Zusammenfassende Evidenzbeschreibung (2. Absatz, 8. Zeile)	11	Patient*innen	Patienten	Siehe 1.	siehe Kommentar #1

#	Empfehlung	Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung und Begründung der Leitlinien-gruppe
19	Zusammenfassende Evidenzbeschreibung (2. Absatz, 11. Zeile)	11	Patient*innen	Patienten	Siehe 1.	siehe Kommentar #1
20	Ebenso an <u>279 weiteren Stellen</u>	11	Patient*innen (davon 1x „Risikopatient*innen“ [S. 25] und 1x Patient*innengruppe [S. 31]) Einschließlich weiterer Genderstern-Formen: Ärzt*innen Apotheker*innen Rechteinhaber*innen Autor*innen	Patienten (bzw. Risikopatienten, Patientengruppe) +E34 Ärzte Apotheker Rechteinhaber Autorinnen und Autoren	Siehe 1.	siehe Kommentar #1
34	Absatz 1 des Fließtextes zu ‚Wahl der Substanzklassen‘	11	Einschlusskriterium waren jeweils eine zurückliegende Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz und/oder stark erhöhte NT-proBNP-Werte sowie eine leitliniengerechte Basistherapie:	Einschlusskriterium waren erhöhte NT-proBNP-Werte sowie eine leitliniengerechte Basistherapie:	Weder in DAPA-HF noch in EMPEROR-Reduced war eine vorherige Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz als Einschlusskriterium gefordert [Literatur: 6, 7, jew. incl. suppl. protocol]	berücksichtigen Der Satz fasst die unterschiedlichen und recht komplexen Einschlusskriterien vereinfachend zusammen. Hintergrundtext konkretisieren
35	Absatz 1 des Fließtextes zu ‚Wahl der Substanzklassen‘	11	..., die bereits eine medikamentöse Dauertherapie gegen Herzinsuffizienz erhielten und die bereits wegen Herzinsuffizienz stationär behandelt werden mussten beziehungsweise bei denen aufgrund hoher NT-	..., die bereits eine medikamentöse Dauertherapie gegen Herzinsuffizienz erhielten und bei denen aufgrund hoher NT-proBNP-Werte ein hohes Progressionsrisiko besteht.	Weder in DAPA-HF noch in EMPEROR-Reduced (auf die sich der Entwurfstext bezieht) war eine vorherige Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz als Einschlusskriterium gefordert [Literatur: 6, 7, jew. incl. suppl. protocol]	berücksichtigen

#	Empfehlung	Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung und Begründung der Leitlinien-gruppe
			proBNP-Werte ein hohes Progressionsrisiko besteht.			
36	Absatz 1 des Fließtextes zu ‚Wahl des RASI‘	11	ARNI (Sacubitril/Valsartan) haben bei Patient*innen, die bereits wegen Herzinsuffizienz stationär behandelt werden mussten und die unter leitliniengerechter Therapie mit ACE-Hemmern, BB und MRA weiter symptomatisch sind, ...	ARNI (Sacubitril/Valsartan) haben bei Patient*innen, die unter leitliniengerechter Therapie mit ACE-Hemmern, BB und MRA weiter symptomatisch sind, ...	In PARADIGM-HF war eine vorherige Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz kein Einschlusskriterium [Literatur: 52, incl. suppl. protocol] (Anm.: es gibt auch keine Sekundär- oder Subgruppenanalyse, die eine solche Aussage stützen würde)	berücksichtigen Das Einschlusskriterium Hospitalisierung galt nur für Patient*innen mit NT-proBNP 400-600 pg/ml; bei höheren Werten war keine Hospitalisierung erforderlich.
29	Kapitel 6.1.1 Prognoseverbessernde Medikation Klinische Erwägungen zur Wahl der Wirkstoffe	12	Für den SGLT2i Dapagliflozin liegt zudem eine spezifische Zulassung für chronische Nierenerkrankungen vor.	Für die SGLT2i Dapagliflozin und Empagliflozin liegen zudem spezifische Zulassungen für chronische Nierenerkrankungen vor.	Die Zulassung zur Behandlung von chronischen Nierenerkrankungen wurde von der EU-Kommission im Juli 2023 erteilt, s. Fachinformation Jardiance, Stand Juli 2023.	berücksichtigen
37	Vorletzter Absatz des Fließtextes zu ‚Wahl des RASI‘	12	Zusammenfassend liegt Evidenz für ARNI mit moderater Aussagesicherheit für Patient*innen vor, die mit ACEi/ARB vorbehandelt und weiterhin symptomatisch sind und die wegen Herzinsuffizienz bereits stationär behandelt werden mussten.	Zusammenfassend liegt Evidenz für ARNI mit moderater Aussagesicherheit für Patient*innen vor, die mit ACEi/ARB vorbehandelt und weiterhin symptomatisch sind.	(i) In PARADIGM-HF war eine vorherige Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz kein Einschlusskriterium. (ii) 37% der Patienten in PARADIGM-HF hatte keine und weitere 21% eine lange (mind. 12 Monate) zurückliegende Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz. [Literatur: (i) 52, incl. suppl. protocol; (ii) Solomon SD et al. JACC Heart Fail 2016;4(10):816-822]	berücksichtigen

#	Empfehlung	Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung und Begründung der Leitlinien-gruppe
38	Absatz 2 des Fließtextes zu ‚Zusammenfassende Limitationen‘	12	und den Vergleich mit aktueller Evidenz erschwert	und den Vergleich mit aktueller Evidenz erschwert	Typo („Evdienz“)	berücksichtigen
39	Absatz 3 des Fließtextes zu ‚Zusammenfassende Limitationen‘	12	In die großen Studien zu MRA wurden vorwiegend kränkere Patient*innen eingeschlossen (z. B. NYHA ≥ III oder nach Myokardinfarkt oder nach Herzinsuffizienzbedingter Hospitalisierung), jeweils auf Basis einer Behandlung mit ACEi/ARB, teils BB und zumeist Diuretika.	In die großen Studien zu MRA wurden vorwiegend kränkere Patient*innen eingeschlossen (z. B. NYHA ≥ III oder nach Myokardinfarkt), jeweils auf Basis einer Behandlung mit ACEi/ARB, teils BB und zumeist Diuretika.	Richtig ist, dass NYHA III/IV bzw. vorheriger Myokardinfarkt Einschlusskriterium in RALES bzw. EPHEMUS waren. Allerdings war eine vorherige Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz weder in RALES noch in EPHEMUS noch in EMPHASIS-HF als Einschlusskriterium gefordert und nur bei 7 bzw. 8% (EPHEMUS) bzw. 52 bzw. 53% (EMPHASIS-HF) der Patienten bei Einschluss gegeben (Anteil in RALES: nicht berichtet) [Literatur: 81, 82, 84]	nicht berücksichtigen In EMPHASIS-HF (Eplerenon) war eine Hospitalisierung < 6 Monate aus kardiovaskulären Gründen <i>oder</i> erhöhte BNP-Werte Einschlusskriterium. Dies ist durch die Formulierung mit "z. B." und "oder" abgedeckt.
40	Absatz 3 des Fließtextes zu ‚Zusammenfassende Limitationen‘	12	In die Studien zu ARNI und SGLT2i wurden Patient*innen mit schweren Formen bzw. höherem Risiko eingeschlossen (zurückliegende Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz und/oder stark erhöhtes NT-proBNP). Ob weniger kranke Patient*innen ähnlich von diesen Substanzgruppen profitieren, dafür liegt	In die Studien zu ARNI und SGLT2i wurden Patient*innen mit höherem Risiko eingeschlossen (erhöhtes NT-proBNP). Ob weniger kranke Patient*innen ähnlich von diesen Substanzgruppen profitieren, dafür liegt bislang keine belastbare Evidenz aus randomisiert-kontrollierten Studien vor.	(i) Weder in PARADIGM-HF noch in DAPA-HF noch in EMPEROR-Reduced war eine vorherige Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz als Einschlusskriterium gefordert. (ii) In allen 3 zuvor genannten Studien waren an der Baseline > 2/3 der Patienten in NYHA-Klasse (I oder) II, also mit eher geringerer/m Symptomatik / Schweregrad [Literatur: 6, 7, 52, jew. incl. suppl. protocol]	berücksichtigen Passus streichen (da hier ohnehin nur zusammenfassende Darstellung).

#	Empfehlung	Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung und Begründung der Leitliniengruppe
			bislang keine belastbare Evidenz aus randomisiert-kontrollierten Studien vor.			
41	Absatz 3 des Fließtextes zu ‚Vorgehen bei Patient*innen unter bisheriger Basistherapie‘	13	Limitierend ist aus Sicht der Leitliniengruppe die Preisgestaltung für die neueren Medikamente und die daraus resultierende Budgetbelastung der ambulant Versorgenden. Bei der Wahl der Medikation können daher in der Praxis zwangsläufig auch wirtschaftliche Erwägungen eine Rolle spielen. Es existieren zwar Rabattverträge und Praxisbesonderheiten, jedoch sind die Regelungen unübersichtlich, da sie nicht für alle verfügbaren Medikamente und Settings sowie nicht für alle Krankenkassen gelten.	(Streichung)	Die Preisbildung bei den „neueren Medikamenten“ beruht seit 2011 auf der Nutzenbewertung von Arzneimitteln (Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz). Hierbei findet zunächst eine Bewertung des medizinischen Zusatznutzens gegenüber dem Therapiestandard/der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den gemeinsamen Bundesausschuss nach §35a SGB V statt. Nur Therapien, die gegenüber dem Therapiestandard einen patienten-relevanten Zusatznutzen zeigen können, dürfen danach auch mehr kosten als der Therapiestandard. Der Preis/Erstattungsbetrag beruht auf einer Preisverhandlung zwischen den pharmazeutischen Unternehmen und dem GKV-Spitzenverband nach § 130b SGB V. Die Verordnung z.B. eines ARNI in der zugelassenen Erwachsenen-Indikation ist wirtschaftlich, wenn hierfür ein medizinischer Grund besteht. Diesen medizinischen Grund hat der G-BA in seiner Nutzenbewertung von Sacubitril/Valsartan geliefert, indem er für den Regelfall einen Anhaltspunkt auf einen Zusatznutzen gegenüber Enalapril festgestellt hat. Seit dem Beschluss des G-BA gilt für die GKV-Versorgung mithin als verbindliche Vorgabe, dass die durch Sacubitril/Valsartan gegenüber ACEi verursachten Mehrkosten im Regelfall durch einen medizinischen Zusatznutzen gerechtfertigt und deshalb wirtschaftlich sind. Eine Therapieentscheidung, die dies nicht berücksichtigt, kann aus unserer Sicht die Versorgung der betroffenen Patienten gefährden. Die Regelungen zur wirtschaftlichen Verordnung sind unserer Meinung nach nicht so unübersichtlich, wie beschrieben. Für den ARNI (erwachsene, ACE-Hemmer- oder AT1-Rezeptor-Anatagonist-vorbehandelte Patienten, die der zugelassenen Indikation entsprechen - Details siehe unter 16005pb20170101.pdf (gkv-spitzenverband.de)) und die SGLT2i (Übersicht zu den Erstattungsbetragsverhandlungen nach § 130b SGB V - GKV-Spitzenverband) gelten national gültige Praxisbesonderheiten durch den GKV-Spitzenverband, und bestehende Rabattverträge werden in den Praxisverwaltungssystemen transparent dargestellt. Die "Budget-	nicht berücksichtigen Dieser Abschnitt wurde von den ambulant tätigen Mitgliedern der Leitliniengruppe ausdrücklich gewünscht. Er betrifft generell alle neueren Medikamente (nicht nur Sacubitril-Valsartan) und spiegelt Erfahrungen aus der Praxis wider.

#	Empfehlung	Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung und Begründung der Leitlinien-gruppe
					belastung" scheint vor allem auf die Richtgrößenprüfung ab-zuzielen, bei der es fachgruppenspezifische Arzneimittelbud-gets gab. Diese Richtgrößen-prüfung ist in den meisten KVen durch eine Durchschnittsprüfung und andere Prüf-mechanismen abgelöst worden. Die nationalen Praxisbeson-derheiten sind nach § 106b Abs. 5 SGB V ab dem ersten Behandlungsfall anzuerkennen. Aus unserer Sicht ist der Absatz daher missverständlich und komplett zu streichen, da er sich negativ auf die Versorgung der Patienten auswirken kann.	
42	Erster Satz des Fließtextes	14	Der Nutzen von ACE-Hemmern speziell für ältere Patient*innen mit Herzinsuffizienz kann aus der CONSENSUS-Stu-die abgeleitet werden, in der das durchschnittliche Alter der Pati-ent*innen ca. 70 Jahre betrug.	(hier keine; wir schlagen stattdessen die Ergän-zung einer Würdigung der Datenlage zu ARNI und SGLT2i bei älteren Patienten vor)	Für alle in Tabelle 1 des Entwurfstextes als prognoseverbes-sernd angesprochenen Substanzgruppen ist belegt, dass sie unabhängig vom Alter der Patienten vorteilhafte Effekte ha-ben. Vorteile für ältere Patienten werden im Entwurfstext für ACEi, Betablocker und MRA, nicht aber für ARNI und SGLT2i angesprochen. Mit Blick auf die häufige Unterbehandlung älterer Patienten und im Sinne der Gleichbehandlung der verschiedenen The-rapieoptionen schlagen wir daher vor, auch bei der Evidenz-beschreibung von ARNI und SGLT2i deren konsistente Ef-fekte bei älteren Patienten explizit zu adressieren. [Literatur: Jhund PS et al. Eur Heart J 2015;36(38):2576-84; Martinez FA et al. Circulation 2020;141(2):100-11; Filippatos G et al. Eur J Heart Fail 2022;24(12):2297-304]	berücksichtigen Entsprechende Informationen ergänzt bei ARNI und SGLT2-Inhibitoren (siehe Kommentare #47, #53, #54, #57).
43	Absatz 1 des Fließtextes zu ‚Chronische, vorbehandelte HFref‘	15	Die Lebensqualität (KCCQ) wurde ver-bessert, allerdings blieb die gemes-sene Verbesserung unterhalb der Schwelle klinischer Relevanz (SMD 0,14 (95% KI 0,03; 0,24); 6 RCT, n = 9633; I2 = 50%.; Follow-up 1,9–27 Monate) (siehe Evidenztabellen im Leitlinienreport).	Die Lebensqualität (KCCQ) wurde verbes-sert (SMD 0,14 (95% KI 0,03; 0,24); 6 RCT, n = 9633; I2 = 50%.; Follow-up 1,9–27 Monate) (siehe Evidenztabellen im Leitlinienreport).	Für ARNI (und SGLT2i) liegen konsistente, methodisch hochwertige (RCTs mit großen Patientenzahlen; validierte Messinstrumente wie KCCQ) Untersuchungen aus den zu-lassungsgebenden und weiteren Studien vor, die eindeutig signifikante Vorteile hinsichtlich der Lebensqualität belegen. Konsistent damit hat der G-BA für den „Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität sowohl für die klinisch rele-vante Verbesserung als auch ... für eine klinisch relevante Verschlechterung ein[en] Zusatznutzen von Sacubitril/Vals-arten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Enalapril (jeweils in Kombination mit einem Betablocker)“ festgestellt [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tra-gende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bun-desaus-schusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzen-bewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Sacubitril/Valsartan. 2016]	berücksichtigen Text geändert

#	Empfehlung	Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung und Begründung der Leitlinien-gruppe
					Im Vergleich dazu ist die Datenlage für ACEi (in PARADIGM-HF dem ARNI unterlegen), ARB, Betablocker und MRA wesentlich eingeschränkt; dennoch werden deren Effekte auf die Lebensqualität ohne derartige Relativierungen dargestellt. Im Sinne der Gleichbehandlung der verschiedenen Therapieoptionen schlagen wir daher bei ARNI (und SGLT2i) die Streichung des Halbsatzes zur klinischen Relevanz vor (andernfalls wären aus unserer Sicht die Aussagen zu ACEi, ARB, Betablocker und MRA ebenfalls im Sinne einer Relativierung zu ergänzen)	
44	Absatz 2 des Fließtextes zu ‚Chronische, vorbehandelte HFrEF‘	15	..., die trotz mindestens vierwöchiger leitliniengerechter Vorbehandlung u. a. mit ACE-Hemmern oder ARB symptomatisch waren. Einschlusskriterium war eine Herzinsuffizienzbedingte Hospitalisierung innerhalb des letzten Jahres	..., die trotz mindestens vierwöchiger leitliniengerechter Vorbehandlung u. a. mit ACE-Hemmern oder ARB symptomatisch waren.	In PARADIGM-HF war eine vorherige Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz (je, oder innerhalb des letzten Jahres) kein Einschlusskriterium. [Literatur: 52, incl. suppl. protocol]	berücksichtigen
45	Ende Absatz 2 des Fließtextes zu ‚Chronische, vorbehandelte HFrEF‘	15	..., zudem ergaben sich Vorteile bezüglich Gesamtmortalität (ARR 2,8%, NNT 36), kardiovaskulärer Mortalität und herzinsuffizienzbedingten Hospitalisierungen [52].	zudem ergaben sich Vorteile bezüglich Gesamtmortalität (ARR 2,8%, NNT 36), kardiovaskulärer Mortalität, plötzlichem Herztods, herzinsuffizienzbedingter Mortalität und herzinsuffizienzbedingten Hospitalisierungen [52, xy].	Für Betablocker, aber auch für ARNI sind positive Effekte auf die Häufigkeit des plötzlichen Herztods und die herzinsuffizienzbedingte Mortalität belegt. Dieser Vorteil wird im Entwurfstext für Beta-blocker, nicht aber für ARNI angesprochen. Im Sinne der Gleichbehandlung der verschiedenen Therapieoptionen schlagen wir vor, positive Effekte auf die Häufigkeit von plötzlichem Herztod und herzinsuffizienzbedingter Mortalität auch bei der Evidenzbeschreibung des ARNI explizit zu adressieren. [Literatur: Desai AS et al. Eur Heart J 2015;36(30):1990-7]	berücksichtigen
46	Absatz 3 des Fließtextes zu ‚Chronische, vorbehandelte HFrEF‘	15	Eine Post-hoc-Analyse der PARADIGM-Studie (ca. 42% aller ein-	Eine Post-hoc-Analyse der PARADIGM-Studie (ca. 42% aller eingeschlossenen Patient*innen) deutet darauf hin,	U.E. könnte man den Entwurfstext dahin gehend (fehl)interpretieren, dass niedrigere Dosierungen des ARNI genauso effektiv sind wie dessen Zieldosis. Das ist aber nicht Gegenstand und Aussage der zitierten Sekundäranalyse [53], die	berücksichtigen

#	Empfehlung	Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung und Begründung der Leitliniengruppe
			geschlossenen Patient*innen) deutet darauf hin, dass niedrigere Dosierungen gleich effektiv sind ([53], siehe auch Kapitel 6.4.1 Titrierung und Dosierung).	dass niedrigere Dosierungen gleichermaßen effektiv sind ([53], siehe auch Kapitel 6.4.1 Titrierung und Dosierung).	Vorteile von ARNI gegenüber ACEi sowohl bei Patienten auf Zieldosis als auch bei denen mit Dosisreduktion zeigt.	
47	Absatz 3 des Fließtextes zu ‚Chronische, vorbehandelte HFREF‘	15	... effektiv sind ([53], siehe auch Kapitel 6.4.1 Titrierung und Dosierung).	... effektiv sind ([53], siehe auch Kapitel 6.4.1 Titrierung und Dosierung). Der Nutzen des ARNI auch für ältere Patient*innen mit Herzinsuffizienz kann aus Subgruppenanalysen der PARADIGM-HF abgeleitet werden [xy].	Für alle in Tabelle 1 des Entwurfstextes als prognoseverbessernd angesprochenen Substanzgruppen ist belegt, dass sie unabhängig vom Alter der Patienten vorteilhafte Effekte haben. Vorteile für ältere Patienten werden im Entwurfstext für ACEi, Betablocker und MRA, nicht aber für ARNI und SGLT2i angesprochen. Mit Blick auf die häufige Unterbehandlung älterer Patienten und im Sinne der Gleichbehandlung der verschiedenen Therapieoptionen schlagen wir daher vor, auch bei der Evidenzbeschreibung von ARNI und SGLT2i deren konsistente Effekte bei älteren Patienten explizit zu adressieren. [Literatur: Jhund PS et al. Eur Heart J 2015;36(38):2576-84]	berücksichtigen Text ergänzt
48	Absatz 1 des Fließtextes zu ‚Sicherheit ARNI‘	16	In dem für die NVL durchgeführten systematischen Review wurden auch Metaanalysen zu ausgewählten Sicherheitsendpunkten durchgeführt:	In dem für die NVL durchgeführten systematischen Review wurden auch Metaanalysen zu ausgewählten Sicherheitsendpunkten durchgeführt:	Typo („ausgewählen“)	berücksichtigen
49	Absatz 1 des Fließtextes zu ‚Sicherheit ARNI‘	16	Das Risiko für Hypotension war unter ARNI ...	Das Risiko für unerwünschte Ereignisse war unter ARNI und ACE-Hemmer vergleichbar; schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten unter ARNI seltener auf als unter ACE-Hem-	U.E. tragen die für die NVL durchgeführten Metaanalysen zu Sicherheitsendpunkten entscheidend zum Verständnis der Sicherheitsprofils von ARNI (und ebenso SGLT2i, s.u.) bei. [3.17.1 (und 3.17.2) der Recherche-dokumentation + Evidenztabellen]	nicht berücksichtigen Die NVL äußert sich hier nur zu Endpunkten, die von der Leitliniengruppe speziell für den eigenen Review ausgewählt worden waren.

#	Empfehlung	Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung und Begründung der Leitlinien-gruppe
				mer. Das Risiko für Hypotension war unter ARNI...		
50	Absatz 1	17	Hypotonie war in PARADIGM-HF die häufigste Ursache für eine Dosisreduktion und unter Sacubitril/Valsartan (330/1523; 21,7%) häufiger als unter Enalapril (248/1524; 16,3%; p<0,001) [53]). Auch in Beobachtungsstudien ...	Hypotonie war in PARADIGM-HF die häufigste Ursache für eine Dosisreduktion und unter Sacubitril/Valsartan (330/1523; 21,7%) häufiger als unter Enalapril (248/1524; 16,3%; p<0,001); allerdings führte das nicht zu einem häufigeren Absetzen des Medikaments [53]. In Beobachtungsstudien ...	U.E. trägt die Information, dass mit dem unerwünschten Ereignis Hypotonie verbundene Abbrüche der Studienmedikation sich zwischen den Studienarmen nicht unterschieden, zum Verständnis der Sicherheitsprofils von ARNI bei.	nicht berücksichtigen Die NVL fokussiert hier auf notwendige Dosisreduktionen als praxisrelevante Information, nicht auf die Notwendigkeit des Absetzens.
51	Absatz 3	17	...; auch in der PERSPECTIVE-Studie (HFpEF) ergaben sich keine entsprechenden Hinweise [65–67]. Das FDA-Verfahren ist noch nicht abgeschlossen.	...; auch in der PERSPECTIVE-Studie (HFpEF) ergaben sich keine entsprechenden Hinweise [65–67]. Die Auflage der FDA ist damit erfüllt und das Verfahren abgeschlossen.	Das im Entwurfstext angesprochene "Postmarket Requirement" PMR 2924-2 wurde von der FDA als erfüllt anerkannt: [Quelle: FDA-Website Postmarket Requirements and Commitments; https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/pmc/index.cfm (bitte "Entresto" unter „product“ eingeben)]	berücksichtigen
52	Absatz 2 des Fließtextes zu ‚Limitationen‘	17	In PARADIGM-HF wurden ausschließlich mit ACEi/ARB vorbehandelte Patient*innen eingeschlossen, die im zurückliegenden Jahr wegen Herzinsuffizienz stationär behandelt werden mussten. Für alle anderen Patient*innen ist die Evidenz indirekt,	In PARADIGM-HF wurden ausschließlich mit ACEi/ARB vorbehandelte Patient*innen eingeschlossen. Für alle anderen Patient*innen ist die Evidenz indirekt, so dass die Aussage-sicherheit für sie auf „niedrig“ heruntergestuft wird. Dies betrifft insbesondere die initiale Behandlung bei neu diagnostizierter Herzinsuffizienz.	(i) In PARADIGM-HF war eine vorherige Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz kein Einschlusskriterium. (ii) 37% der Patienten in PARADIGM-HF hatte keine und weitere 21% eine mind. 12 Monate zurückliegende Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz. [Literatur: (i) 52, incl. suppl. protocol; (ii) Solomon SD et al. JACC Heart Fail 2016;4(10):816-822]	berücksichtigen

#	Empfehlung	Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung und Begründung der Leitlinien-gruppe
			so dass die Aussage-sicherheit für sie auf „niedrig“ heruntergestuft wird. Dies betrifft insbesondere die initiale Behandlung bei neu diagnostizierter Herzinsuffizienz und Patient*innen, die bisher nicht wegen einer Dekompensation stationär behandelt werden mussten.			
53	Absatz 1 des Fließtextes zu ‚Evidenzbeschreibung Betarezeptorenblocker‘	17	Betarezeptorenblocker haben positive Effekte auf die Gesamt-sterblichkeit, die kardiovaskuläre Sterblichkeit, die Häufigkeit des plötzlichen Herztods, die herzinsuffizienzbedingte Mortalität sowie die Anzahl von Hospitalisierungen [32].	(hier keine; wir schlagen stattdessen die Ergänzung einer Würdigung der Datenlage des ARNI zu plötzlichem Herztod und herzinsuffizienzbedingter Mortalität vor)	Für Betablocker, aber auch für ARNI sind positive Effekte auf die Häufigkeit des plötzlichen Herztods und die herzinsuffizienzbedingte Mortalität belegt. Dieser Vorteil wird im Entwurfstext für Beta-blocker, nicht aber für ARNI angesprochen. Im Sinne der Gleichbehandlung der verschiedenen Therapieoptionen schlagen wir vor, positive Effekte auf die Häufigkeit von plötzlichem Herztod und herzinsuffizienzbedingter Mortalität auch bei der Evidenzbeschreibung des ARNI explizit zu adressieren. [Literatur: Desai AS et al. Eur Heart J 2015;36(30):1990-7]	berücksichtigen (siehe Kommentar #45)
54	Absatz 2 des Fließtextes zu ‚Evidenzbeschreibung Betarezeptorenblocker‘	17	Zum Nutzen von Betarezeptorenblockern speziell bei älteren Patient*innen mit Herzinsuffizienz ...	(hier keine; wir schlagen stattdessen die Ergänzung einer Würdigung der Datenlage zu ARNI und SGLT2i bei älteren Patienten vor)	Für alle in Tabelle 1 des Entwurfstextes als prognoseverbessend angesprochenen Substanzgruppen ist belegt, dass sie unabhängig vom Alter der Patienten vorteilhafte Effekte haben. Vorteile für ältere Patienten werden im Entwurfstext für ACEi, Betablocker und MRA, nicht aber für ARNI und SGLT2i angesprochen. Mit Blick auf die häufige Unterbehandlung älterer Patienten und im Sinne der Gleichbehandlung der verschiedenen Therapieoptionen schlagen wir daher vor, auch bei der Evidenzbeschreibung von ARNI und SGLT2i deren konsistente Effekte bei älteren Patienten explizit zu adressieren.	berücksichtigen (siehe Kommentar #47)

#	Empfehlung	Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung und Begründung der Leitlinien-gruppe
					[Literatur: Jhund PS et al. Eur Heart J 2015;36(38):2576-84; Martinez FA et al. Circulation 2020;141(2):100-11; Filippatos G et al. Eur J Heart Fail 2022;24(12):2297-304]	
55	„Evidenzbe-schreibung Mi-neralokor-tikoidrezeptor-antagonisten (MRA)“, Auf-zählungspunkt 2	18	Gesamtmortalität 14,4% vs. 16,7% (RR 0,95 (95% KI 0,75; 0,96))	Gesamtmortalität 14,4% vs. 16,7% (RR 0,85 (95% KI 0,75; 0,96))	RR Wert ist 0,85 gem. Quelle (Pitt NEJM 2003)	berücksichtigen
56	Seitenende (letzter Satz)	19	Die Lebensqualität (KCCQ) wurde verbessert, allerdings blieb die gemessene Verbesserung an der Schwelle klinischer Relevanz (SMD 0,20 (95% KI 0,09; 0,31); 7 RCT, n = 9366; I2 = 71%; Follow-up 2,8–12 Monate).	Die Lebensqualität (KCCQ) wurde verbessert (SMD 0,20 (95% KI 0,09; 0,31); 7 RCT, n = 9366; I2 = 71%; Follow-up 2,8–12 Monate).	Für SGLT2i (und ARNI) liegen konsistente, methodisch hochwertige (RCTs mit großen Patientenzahlen; validierte Messinstrumente wie KCCQ) Untersuchungen aus den zu-las-sungsgebenden und weiteren Studien vor, die eindeutig signifikante Vorteile hinsicht-lich der Lebensqualität belegen. Konsistent damit hat der G-BA für den Endpunkt ge-sund-heits-bezo-gene Lebens-qualität sowohl für die SGLT2i als auch für den ARNI einen Zusatz-nutzen fest-ge-stellt [Gemein-samer Bundesaus-schuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bun-desaus-schusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nut-zen-be-wertung von Arzneimitteln mit neuen Wirk-stof-fen nach § 35a SGB V – Dapagliflozin. 2021, Empagliflozin. 2022, Sacubitril/Valsartan. 2016] Im Vergleich dazu ist die Datenlage für ACEi (in PARA-DIGM-HF dem ARNI unterlegen), ARB, Betablocker und MRA wesentlich eingeschränkt; dennoch werden deren Ef-fekte auf die Lebensqualität ohne derartige Relativierungen dargestellt. Im Sinne der Gleichbehandlung der verschiedenen Thera-pieoptionen schlagen wir daher bei SGLT2i (und ARNI) die Streichung des Halbsatzes zur klinischen Relevanz vor (an-dernfalls wären aus unserer Sicht die Aussagen zu ACEi, ARB, Betablocker und MRA ebenfalls im Sinne einer Relati-vingung zu ergänzen)	teils berücksichtigen Keine Änderung an dieser Stelle, aber Ergänzung bei ACE-Hemmern, Betablockern und MRA: "Zum End-punkt Lebensqualität wurden in den genannten Stu-dien keine Daten berichtet."
78	„Evidenzbe-schreibung Mi-neralokor-“	19	„... erfordern ge-ringfügige Anstiege der Serumkalium-spiegel (bis ≤ 5,5	„... erfordern Anstiege der Serumkaliumspiegel während der MRA-Thera-“	Es ist nicht klar, auf welche Evidenz sich diese Vorgehens-weise inkl. der Grenzen bezieht. Die Quelle Nr. 84 ist eine Studie zu Eplerenon aus dem Jahr 2011. Wir empfehlen den Bezug zu aktueller, durch internationale Leitlinien gestützt	teils berücksichtigen: Textänderung und Verweis auf den evidenzbasierten Leitfaden der AkdÄ: https://www.akdae.de/fileadmin/user_upload/ak-dae/Arzneimitteltherapie/AVP/Artikel/2023-1/014.pdf

#	Empfehlung	Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung und Begründung der Leitlinien-gruppe
	tikoidrezeptorantagonisten (MRA)“, Abschnitt „Sicherheit“		mmol/l) innerhalb der ersten Wochen der MRA-Therapie keine Intervention. Bei Kaliumspiegeln zwischen 5,5 und 5,9 mmol/l ist es ratsam, die Dosis zu halbieren und ab ≥ 6 mmol/l den MRA abzusetzen“	pie kein sofortiges Absetzen/Reduktion, sondern erst, wenn die Hyperkaliämie mit K ⁺ -senkenden Wirkstoffen (SZC oder Patiromer) nicht erfolgreich behandelt werden kann.“	Evidenz zu erhöhter Mortalität und Morbidität durch das Absetzen/Reduzieren von MRA und die Erwähnung moderner Kaliumbinder in diesem Abschnitt. Internationale Leitlinien der ESC - Heart Failure (2021) erläutern evidenzbasiert, dass die Gabe von Kaliumbindern bei Hyperkaliämie das Beibehalten und die Optimierung von MRA ermöglicht. ³ Eine Dosisreduktion oder ein Absetzen der RASi/MRA Therapie infolge eines Hyperkaliämie-Ereignisses ist mit gravierenden, negativen Folgen für Patienten verbunden: Das Mortalitätsrisiko verdoppelt sich ¹ . Das Morbiditätsrisiko erhöht sich um 55 % bei Absetzen der RAASi-Therapie und um 51 % bei einer Reduktion der RAASi-Therapie. ² 1) Epstein M, et al. Am J Manag Care 2015; 21:212-20 2) Kanda E, et al. BMC Nephrol 2023; 24:18. 3) McDonagh TA, et al. Eur Heart J 2021; 42:3599-726	In der nächsten Version der NVL soll ein Abschnitt zu Hyperkaliämie im Kapitel Komorbidität ergänzt werden.
30	Kapitel 6.1.1 Prognoseverbessernde Medikation Evidenzbeschreibung SGLT2-Inhibitoren Akute Herzinsuffizienz	20	In der EMPULSE-Studie (n = 530) wurden aufgrund von Dekompensation stationär behandelte Patient*innen zu Empagliflozin oder Placebo randomisiert. Die Rate an klinischem Benefit, einem Komposit-Endpunkt aus Mortalität, Herzinsuffizienz-Endpunkten (Hospitalisierung, dringende/ungeplante Arztbesuche) und Lebensqualität-Veränderung ≥5 Punkte (KCCQ), war nach 90 Tagen unter Empagliflozin besser als unter Placebo (Win ratio (WR) 1,36 (95% KI	In der EMPULSE-Studie (n = 530) wurden aufgrund von Dekompensation stationär behandelte Patient*innen zu Empagliflozin oder Placebo randomisiert. Die Rate an klinischem Benefit, einem Komposit-Endpunkt aus Mortalität, Herzinsuffizienz-Endpunkten (Hospitalisierung, dringende/ungeplante Arztbesuche) und Lebensqualität-Veränderung ≥5 Punkte (KCCQ), war nach 90 Tagen unter Empagliflozin besser als unter Placebo (Win ratio (WR) 1,36 (95% KI 1,09; 1,68). In die Studien waren sowohl Patient*innen mit dekompensierter chronischer Herzinsuffizienz (n = 355) eingeschlossen, als auch Patient*innen mit de novo	Die Aussagesicherheit sollte auf „moderat“ statt „niedrig“ geändert werden. Die „Win-Ratio“ ist ein etabliertes Verfahren zur Auswertung von kombinierten Endpunkten. Die „Win Ratio“ bietet im Vergleich zu herkömmlichen kombinierten Endpunkten den Vorteil, dass sie eine Priorisierung der Komponenten ermöglicht (z. B. Tod oder Zeitpunkt einer Hospitalisierung gegenüber Lebensqualität), (Referenzen: Ferreira 2020, Pocock 2023 s. unten). Bezüglich der Begleitmedikation möchten wir anmerken: Es gibt eine neu publizierte Analyse aus EMPULSE hinsichtlich Komedikation mit MRA, die zeigte, dass der klinische Nutzen von Empagliflozin unabhängig von der Komedikation mit bzw. ohne MRA bei Baseline war (Referenz: Ferreira 2023, s. unten). Daten zum Einfluss der Begleitmedikation liegen auch aus den Studien zur chronischen Herzinsuffizienz vor. Eine Analyse aus EMPEROR-Reduced zeigte, dass der günstige Effekt von Empagliflozin auf den primären Endpunkt unabhängig von der Konstellation der Hintergrundtherapie für HI war (Art und Kombinationen) (Referenz: Verma 2022, s. unten). Referenzen: João Pedro Ferreira, Pardeep S Jhund, Kévin Duarte, Brian L Claggett, Scott D Solomon, Stuart Pocock, Mark C Petrie, Faiez Zannad, John J V McMurray. Use of the Win Ratio in Cardiovascular Trials. JACC Heart Fail. 2020 Jun;8(6):441-450. doi: 10.1016/j.jchf.2020.02.010. Stuart J. Pocock, João Pedro Ferreira, Timothy J. Collier,	teils berücksichtigen Keine Begründung der Abstufung der Aussagesicherheit aufgrund Win Ratio als Endpunkt.

#	Empfehlung	Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung und Begründung der Leitlinien-gruppe
			1,09; 1,68). In die Studien waren sowohl Patient*innen mit dekompensierter chronischer Herzinsuffizienz (n = 355) eingeschlossen, als auch Patient*innen mit de novo Herzinsuffizienz (n = 175). Die Aussagesicherheit für den primären Endpunkt ist aufgrund von Indirektheit niedrig, da der Endpunkt stark kombiniert war und nur 70% der Patient*innen leitliniengerecht mit RASi und nur 80% mit Betablockern behandelt wurden.	Herzinsuffizienz (n = 175). Die Aussagesicherheit für den primären Endpunkt ist aufgrund von Indirektheit moderat, da der Endpunkt stark kombiniert war und nur 70% der Patient*innen leitliniengerecht mit RASi und nur 80% mit Betablockern behandelt wurden.	<p>Christiane E. Angermann, Jan Biegus, Sean P. Collins, Mikhail Kosiborod, Michael E. Nassif, Piotr Ponikowski, Mitchell A. Psocka, John R. Teerlink, Jasper Tromp, John Gregson, Jonathan P. Blatchford, Cordula Zeller, Adriaan A. Voors. The win ratio method in heart failure trials: lessons learnt from EMPULSE. Eur J Heart Fail. 2023 May;25(5):632-641. doi: 10.1002/ejhf.2853. Epub 2023 Apr 23.</p> <p>João Pedro Ferreira, Jonathan P Blatchford, John R Teerlink, Mikhail N Kosiborod, Christiane E Angermann, Jan Biegus, Sean P Collins, Jasper Tromp, Michael E Nassif, Mitchell A Psocka, Josep Comin-Colet, Robert J Mentz, Martina Brueckmann, Matias Nordaby, Piotr Ponikowski, Adriaan A Voors. Mineralocorticoid receptor antagonist use and the effects of empagliflozin on clinical outcomes in patients admitted for acute heart failure: findings from EMPULSE. Eur J Heart Fail. 2023 Aug 4; doi: 10.1002/ejhf.2982. Online ahead of print.</p> <p>Subodh Verma, Nitish K Dhingra, Javed Butler, Stefan D Anker, Joao Pedro Ferreira, Gerasimos Filippatos, James L Januzzi, Carolyn S P Lam, Naveed Sattar, Barbara Peil, Matias Nordaby, Martina Brueckmann, Stuart J Pocock, Faiez Zannad, Milton Packer; EMPEROR-Reduced trial committees and investigators. Empagliflozin in the treatment of heart failure with reduced ejection fraction in addition to background therapies and therapeutic combinations (EMPEROR-Reduced): a post-hoc analysis of a randomised, double-blind trial - PubMed (nih.gov). Lancet Diabetes Endocrinol. 2022 Jan;10(1):35-45. doi: 10.1016/S2213-8587(21)00292-8. Epub 2021 Nov 30.</p>	
57	Ende Absatz 3	20	... war nicht signifikant verschieden von dem mit MRA [8].	... war nicht signifikant verschieden von dem mit MRA [8]. Der Nutzen von SGLT2i auch für ältere Patient*innen mit Herzinsuffizienz kann aus Subgruppenanalysen von DAPA-HF und EMPEROR-Reduced abgeleitet werden [xy, xz].	<p>Für alle in Tabelle 1 des Entwurfstextes als prognoseverbessernd angesprochenen Substanzgruppen ist belegt, dass sie unabhängig vom Alter der Patienten vorteilhafte Effekte haben.</p> <p>Vorteile für ältere Patienten werden im Entwurfstext für ACEi, Betablocker und MRA, nicht aber für ARNI und SGLT2i angesprochen.</p> <p>Mit Blick auf die häufige Unterbehandlung älterer Patienten und im Sinne der Gleichbehandlung der verschiedenen Therapieoptionen schlagen wir daher vor, auch bei der Evidenzbeschreibung von ARNI und SGLT2i deren konsistente Effekte bei älteren Patienten explizit zu adressieren.</p>	<p>berücksichtigen</p> <p>Aufnahme einer Information zur Effektivität bei Älteren sowie zum Frauenanteil und geschlechterspezifischen Effekten.</p>

#	Empfehlung	Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung und Begründung der Leitlinien-gruppe
					[Literatur: Martinez FA et al. Circulation 2020;141(2):100-11; Filippatos G et al. Eur J Heart Fail 2022;24(12):2297-304]	
79	Evidenzbeschreibung SGLT2 Inhibitoren	20	In der Subgruppe der Patient*innen ohne Typ-2-Diabetes war der Effekt mit 13,2% vs. 17,7% (HR 0,73 (95% KI 0,60; 0,88); ARR 4,5%) konsistent. Die Gesamtmortalität wurde reduziert (276 (11,6%) vs. 329 (13,9%); HR 0,83 (0,71; 0,97)) [6].	In der Subgruppe der Patient*innen ohne Typ-2-Diabetes war der Effekt mit 13,2% vs. 17,7% (HR 0,73 (95% KI 0,60; 0,88); ARR 4,5%) konsistent. Die Gesamtmortalität wurde reduziert (276 (11,6%) vs. 329 (13,9%); HR 0,83 (0,71; 0,97)), zudem wurde auch die kardiovaskuläre Mortalität reduziert (227 (9,6%) vs. 273 (11,5%); HR 0,82 (0,69; 0,98)) [6].	Die in der DAPA HF Studie mit Dapagliflozin gezeigte signifikante Senkung der kardiovaskulären Mortalität sollte hier ebenfalls als Teil des primären kombinierten Endpunktes Erwähnung finden. Referenz: McMurray, John J V et al. "Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction." N Engl J Med 2019 Nov21; 381(21): 1995-2008. doi:10.1056/NEJMoa1911303	nicht berücksichtigen Die NVL äußert sich hier nur zu ausgewählten Endpunkten, um die Texte nicht weiter zu verlängern. Eine ausführlichere Darstellung der Evidenz befindet sich in den zum Leitlinienreport gehörigen Evidenztabelle.
80	Akute Herzinsuffizienz	20	Zu Dapagliflozin bei akuter Herzinsuffizienz wurde ein RCT (n=102) identifiziert. Dabei ergaben sich unter Dapagliflozin bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus positive Effekte auf renale Endpunkte und die Patient*innen benötigten seltener bzw. weniger Diuretika [13]. Die Aussagesicherheit ist aufgrund der geringen Präzision und der Indirektheit (Surrogatparameter) jeweils niedrig.	Zu Dapagliflozin bei akuter Herzinsuffizienz wurden zwei RCT (insgesamt n=342) identifiziert. Dabei ergaben sich unter Dapagliflozin bei einer Pilot-Studie (n=102) bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus positive Effekte auf renale Endpunkte und die Patient*innen benötigten seltener bzw. weniger Diuretika [13], in der DICTATE AHF Studie (n=240) konnten ebenfalls bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus Diuretika-sparende Effekte und eine verstärkte Diurese und Natriurese bei sicherer Anwendbarkeit gezeigt werden [neue Referenz]. Die Aussagesicherheit ist	Zu Dapagliflozin gibt es inzwischen zwei RCTs bei akuter Herzinsuffizienz. Die Daten der DICTATE AHF Studie wurden beim ESC Kongress 2023 am 28.08. in der Hot Line 8 von Zachary Cox vorgestellt. Neue Referenz: ESC Kongress 2023, Hot Line 8, Cox Z.: DICTATE-AHF: Early Dapagliflozin Initiation in Acute Heart Failure.	nicht berücksichtigen Generell soll in NVL nur systematisch recherchierte Evidenz als Empfehlungsgrundlage herangezogen werden. Zum Zeitpunkt der Erstellung des Reviews und auch zum Zeitpunkt der Erstellung des Leitlinientextes waren die Studienergebnisse von DICTATE AHF noch nicht bekannt. Da die Studie noch nicht publiziert ist und außerdem keine hochrelevanten neuen Erkenntnisse hinzufügt, verzichten wir auf eine redaktionelle Ergänzung dieser nicht systematisch recherchierten Studie.

#	Empfehlung	Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung und Begründung der Leitlinien-gruppe
				aufgrund der geringen Präzision und der Indirektheit (Surrogatparameter) jeweils niedrig.		
58	Absatz 1 des Fließtextes zu ‚Sicherheit SGLT2-Inhibitoren‘	21	In dem für die NVL durchgeführten systematischen Review wurden auch Metaanalysen zu ausgewählten Sicherheitsendpunkten durchgeführt:	In dem für die NVL durchgeführten systematischen Review wurden auch Metaanalysen zu ausgewählten Sicherheitsendpunkten durchgeführt:	Typo („ausgewählen“)	berücksichtigen
59	Absatz 1 des Fließtextes zu ‚Sicherheit SGLT2-Inhibitoren‘	21	Bezüglich renaler Endpunkte ...	Das Risiko für unerwünschte Ereignisse war unter SGLT2i und Placebo vergleichbar; schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten unter SGLT2i seltener auf als unter Placebo. Bezüglich renaler Endpunkte ...	U.E. tragen die für die NVL durchgeführten Metaanalysen zu Sicherheitsendpunkten entscheidend zum Verständnis des Sicherheitsprofils von SGLT2i (und ebenso ARNI, s.o.) bei. [(3.17.1 und) 3.17.2) der Recherche-dokumentation + Evidenztabelle]	nicht berücksichtigen Die NVL äußert sich hier nur zu ausgewählten Endpunkten, um die Texte nicht weiter zu verlängern. Eine ausführlichere Darstellung der Evidenz befindet sich in den zum Leitlinienreport gehörigen Evidenztabelle.
74	Evidenzbeschreibung iv-Eisen	21	Beschreibung Substanzklasse iv-Eisen fehlt	Intravenöse Eisensupplementierung wird empfohlen bei symptomatischen Patienten mit HFrEF und HFmrEF und Eisenmangel, um die Herzinsuffizienzsymptome zu lindern und die Lebensqualität zu verbessern. Intravenöse Eisensupplementierung mit Eisencarboxymaltose oder Eisen(III)-Derisomaltose sollte bei symptomatischen Patienten mit HFrEF und HFmrEF und Eisenmangel in Betracht gezogen werden, um das	vorliegende Evidenz aus mehreren Endpunktstudien zeigt die Notwendigkeit der Behandlung des Eisenmangels bei Patienten mit HFrEF und HFmrEF. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36347265/ https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37074386/ https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19920054/ https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34447793/ https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28405775/ https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32049331/ https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34162484/	nicht berücksichtigen i.v. Eisen ist nicht Gegenstand der Aktualisierung für Version 4 der NVL. Der entsprechende Abschnitt befindet sich im Kapitel "Komorbidität" und wird in der nächsten Version der NVL aktualisiert.

#	Empfehlung	Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung und Begründung der Leitlinien-gruppe
				Risiko herzinsuffizienter Krankenhausaufenthalte zu verringern		
60	Absatz 2 des Fließtextes zu ‚ARNI‘	24	Es zeigten sich keine positiven Effekte auf die kardiovaskuläre Mortalität oder Herzinsuffizienz-Ereignisse [116].	Es zeigten sich gegenüber Ramipril keine positiven Effekte auf die kardiovaskuläre Mortalität oder Herzinsuffizienz-Ereignisse [116].	In der Entwurfsfassung wird nicht deutlich, dass der ARNI eine (signifikante) Risiko-reduktion im Vergleich zum aktiven Komparator / der evidenzbasierten Standard-therapie verfehlt hat.	berücksichtigen
61	Absatz 1 des Fließtextes zu ‚Rationale‘	24	„...gestützt durch die langjährige klinische Erfahrung sieht die Leitlinien-gruppe ...“	„...gestützt durch die langjährige klinische Erfahrung sieht die Leitlinien-engruppe ...“	Typo („klinische“)	berücksichtigen
62	Absatz 3 des Fließtextes zu ‚Rationale‘	25	„Zur Behandlung und den diuretischen Effekten von MRA und SGLT2-Inhibitoren siehe Kapitel 6.1.1 Prognoseverbessernde Medikation sowie Tabelle 1.“	„Zur Behandlung und den diuretischen Effekten von ARNI, MRA und SGLT2-Inhibitoren siehe Kapitel 6.1.1 Prognoseverbessernde Medikation sowie Tabelle 1.“	Im Kapitel 6.1.1 des Entwurfstextes sowie in Tabelle 1 wird, neben MRA und SGLT2, explizit auch der ARNI als diuretiskasparend angesprochen. In Zusammenhang mit der unmittelbar zuvor (in Absatz 2 des Fließtextes zu ‚Rationale‘) ausgesprochenen Empfehlung, die Dosierung von Diuretika „regelmäßig zu überprüfen und wenn möglich zu reduzieren oder gegebenenfalls abzusetzen“, ist im Sinne der Therapieoptimierung und der Patientensicherheit auch die Nennung des ARNI geboten.	berücksichtigen
81	Weiterführende Informationen: Sequenzielle Nephronblockade	26	Zur Durchbrechung einer Diuretika-Resistenz wird international entweder die Aufdosierung der Schleifendiuretika oder eine Kombinationsbehandlung mit Thiazid- und Schleifendiuretikum (sequenzielle Nephronblockade) empfohlen [4,5]. Ein direkter Vergleich der beiden	Zur Durchbrechung einer Diuretika-Resistenz wird international entweder die Aufdosierung der Schleifendiuretika oder eine Kombinationsbehandlung mit Thiazid- und Schleifendiuretikum (sequenzielle Nephronblockade) empfohlen [4,5]. Ein direkter Vergleich der beiden Strategien existiert nicht [133,134]. Da die Kombinationsbehandlung jedoch zu starken Kalium-	In der DAPA-RESIST Studie konnte Dapagliflozin im direkten Vergleich zu Metolazon keine Überlegenheit zeigen, war jedoch genauso effektiv. Die Dapagliflozin-Therapiegruppe erhielt eine höhere kumulative Furosemid-Dosis, hatte aber weniger biochemische Veränderungen im Vergleich zur Metolazon-Gruppe. Neue Referenz: Yeoh Su Ern et al. „Dapagliflozin vs. Metolazone in heart failure resistant to loop diuretics.“ European Heart Journal (2023) 44, 2966-2977.	teils berücksichtigen Textänderung In NVL erfolgt keine Aufnahme nicht systematisch recherchierter Literatur, wenn sich daraus kein Signal für eine Empfehlungsänderung ergibt. Der Stellenwert von SGLT2-Inhibitoren im Rahmen der sequenziellen Nephronblockade wird Thema von Version 5 (Kapitel Akute Dekompensation) sein.

#	Empfehlung	Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung und Begründung der Leitlinien-gruppe
			Strategien existiert nicht [133,134]. Da die Kombinationsbehandlung jedoch zu starken Kalium- und Magnesiumverlusten führen kann, ist die Indikation für eine dauerhafte Nephronblockade streng zu prüfen. Ihre Durchführung erfolgt in der Regel im stationären Kontext (siehe Kapitel Akute Dekompensation) und nur im Ausnahmefall ambulant und unter engmaschiger Kontrolle der Elektrolytwerte.	und Magnesiumverlusten führen kann, ist die Indikation für eine dauerhafte Nephronblockade streng zu prüfen. Ihre Durchführung erfolgt in der Regel im stationären Kontext (siehe Kapitel Akute Dekompensation) und nur im Ausnahmefall ambulant und unter engmaschiger Kontrolle der Elektrolytwerte. Der SGLT2 Inhibitor Dapagliflozin stellt aufgrund der Ergebnisse der DAPA-RESIST Studie ebenfalls einen potenziellen Kandidaten für den Einsatz bei der sequenziellen Nephronblockade dar [neue Referenz].		
82	6.1.3 Weitere Medikamente	26	Fehlen der Substanzklasse der Kaliumbinder. "-"	Aufnahme der Sektion „Kaliumbinder“ mit den Substanzen SZC, Patiromer und SPS/CPS bei Hyperkaliämie-Ereignissen bei Patienten mit HF. „Patient*innen mit HF sollte zusätzlich ein Kaliumbinder empfohlen werden, wenn sie folgende Voraussetzungen erfüllen: Serumkalium >5.0 mmol/L“	Laut aktueller Evidenz und Empfehlungen internationaler Leitlinien der ESC – Heart Failure (2021) ermöglicht die Gabe von Kaliumbindern wie SZC oder Patiromer bei Hyperkaliämie das Beibehalten und die Optimierung von RASI/MRA; Kaliumbinder wie SZC und Patiromer stellen somit eine essentielle Komedikation zur Basistherapie dar.1,2,3,4,5 Moderne Kaliumbinder wie SZC oder Patiromer verfügen im Vergleich zu alten Kaliumbindern wie SPS/CPS über eine hochgradige, langfristige klinische Evidenzlage über Effektivität und Sicherheit. Deshalb kann eine Gegenüberstellung der Evidenzlagen und eine spezifische Erwähnung der modernen Substanzen, wie es bereits in den ESC HF Leitlinien geschieht, die Entscheidung innerhalb der Substanzklasse erleichtern.6 Wir empfehlen die Aufnahme dessen innerhalb einer eigenen Sektion. 1) Roger SD et al. Am J Nephrol. 2019;50:473-480. 2) Kosiborod M, et al. JAMA 2014; 312:2223-33; 3) Fachinformation Lokelma®, Stand Februar 2023; 4) Roger SD, et al. Am J Nephrol 2019; 50:473-80; 5) Spinowitz BS, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2019; 14:798-	nicht berücksichtigen für aktuelle Version 4 der NVL; berücksichtigen in Version 5 siehe Kommentar #78

#	Empfehlung	Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung und Begründung der Leitliniengruppe
					809. 6) McDonagh TA, et al. Eur Heart J 2021; 42:3599-726	
66	Abschnitt 6.1.3.2 Vericiguat	28	Die Effektivität von Vericiguat als Add-on zu einer leitliniengerechten Behandlung lässt sich aus der VICTORIA-Studie jedoch nur bedingt ableiten, da nur 60 % der Patient*innen mit der üblichen Kombination aus ACE-Hemmern/ARB, Betarezeptorenblockern und MRA behandelt wurden	Die Effektivität von Vericiguat als Add-on zu einer leitliniengerechten Behandlung leitet sich aus der VICTORIA-Studie, in der unter Berücksichtigung der jeweiligen Indikationsstellung sowie vorliegender Kontraindikationen und Unverträglichkeiten 83% der Patient:innen mit einer üblichen Kombination aus ACE-Hemmern/ARB, Betarezeptorenblockern und MRA behandelt wurden	In einer weiterführenden Analyse der VICTORIA Studie wurde gezeigt, dass unter der Berücksichtigung der jeweiligen Indikationsstellung, vorhandenen Kontraindikationen sowie vorliegenden Unverträglichkeiten, 83,3% der eingeschlossenen Patient*innen leitliniengerecht mit der üblichen Kombination aus ACE /ARB/ARNI, Betarezeptorenblockern und MRA behandelt wurden. (Ezekowitz JA et al.	berücksichtigen Textänderung
67	Abschnitt 6.1.3.2 Vericiguat	28	Deshalb und weil der Wirkstoff nicht für die Routineversorgung, sondern nur für wenige Patient*innen relevant ist, spricht die Leitliniengruppe eine offene Empfehlung aus. Sie verortet den Stellenwert von Vericiguat im Rahmen kardiologischer Einzelfallentscheidungen vorwiegend im stationären Kontext	Deshalb spricht die Leitliniengruppe eine offene Empfehlung aus. Sie verortet den Stellenwert von Vericiguat im Rahmen der Herzinsuffizienzbehandlung vorwiegend im stationären Kontext mit ambulanter Fortführung und Auftitration.	Wir verweisen auf den bestimmungsgemäßen Gebrauch lt. Fachinformation Vericiguat (Verquvo®) vom Juli 2021 DE/1.1. Weiterhin konnte in einem großen europäischen Herzinsuffizienzregister gezeigt werden, dass bei Anwendung der Einschlusskriterien der VICTORIA Studie 21,4% aller HFREF Patienten für eine Vericiguat Therapie in Frage kommen (Nguyen NV et al. EJHF 2023 https://doi.org/10.1002/ejhf.2939). Bezieht man sich bei der Analyse auf den europäischen Zulassungstext, oder auf die aktuelle Leitlinienempfehlung der ESC zeigen sich 47,4% aller HFREF Patienten für eine Vericiguat Therapie geeignet (Nguyen NV et al. EJHF 2023) Diese Prozentsätze rechtfertigen die Aussage ‚nur für wenige Patient*innen relevant ist‘ nicht.	berücksichtigen Textänderung
68	Abschnitt 6.1.3.2 Vericiguat Empfehlung	28	In der themenübergreifenden Recherche wurde ein IQWiG- HTA zur	In der themenübergreifenden Recherche wurde neben den Berichten zur frühen Nutzenbewertung	Für die Empfehlungsgrundlage der NVL- Leitliniengruppe wird ausschließlich auf die Stellungnahme des IQWiG aus dem zugehörigen Nutzenbewertungsverfahren für Vericiguat verwiesen. Bei Verweis auf	nicht berücksichtigen Zu Vericiguat wurde nicht systematisch recherchiert,

#	Empfehlung	Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung und Begründung der Leitliniengruppe
	lungsgrundlagAbschnitt 6.1.3.2 Vericiguat Empfehlungsgrundlage		Nutzenbewertung von Vericiguat identifiziert	der G-BA Beschluss und eine systematische Literaturrecherche nach Primärstudien und Leitlinien durchgeführt.	das Nutzenbewertungsverfahren sollte neben dem IQWiG HTA Bericht der abschließende GBA-Beschluss berücksichtigt werden (https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/738/Kommentar#beschluesse ; Zugriff 16/08/2023) Zudem sollte ebenfalls der Verweis auf internationale Studien und internationale Leitlinien (McDonagh TA et al., 2021 https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368) durch eine systematische Recherche in die Empfehlungsgrundlage einfließen, wie dies auch bei der Empfehlungsgrundlage an anderer Stelle in der vorliegenden Konsultationsfassung der NVL geübte Praxis ist.	weil Aufwand und Nutzen in keinem sinnvollen Verhältnis stehen, da bei einem neu zugelassenen Medikament nicht davon auszugehen ist, dass weitere RCT dazu existieren. Die Leitliniengruppe hat aber das vom IQWiG-HTA zitierte RCT unabhängig vom Nutzenbewertungsverfahren geprüft. Auf IQWiG-HTA und G-BA-Beschluss wird bereits separat verwiesen. Grundsätzlich diskutieren die Leitliniengruppen von NVL zwar die Ergebnisse von Nutzenbewertungsverfahren sowie internationale Leitlinien (sofern sie eine ausreichende methodische Qualität gemäß AGREE II haben), sprechen ihre Empfehlungen aber davon unabhängig auf Basis ihrer Einschätzung der Evidenz aus.
69	Abschnitt 6.1.3.2 Vericiguat Evidenzbeschreibung	28	Im Nutzenbewertungsverfahren wurde Vericiguat aufgrund niedriger Aussagesicherheit ein „Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen“ beschieden	Im Nutzenbewertungsverfahren wurde Vericiguat ein „Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen“ beschieden“	In der Konsultationsfassung wird an verschiedenen Stellen auf die Beschlussfassung des G-BA im Frühen Nutzenbewertungsverfahren referenziert (vergleiche 6.3; S.35). Lediglich bei Vericiguat findet sich der Zusatz „aufgrund niedriger Aussagesicherheit“. Hier ist bei gleichem Wortlaut in der G-BA Beschlussfassung ein einheitliches Vorgehen zu gewährleisten, um Ungleichbehandlungen zu vermeiden. Wir schlagen vor, den Passus „niedrige Aussagesicherheit“ zu streichen.	berücksichtigen
72		28	(Vericiguat)		Ein relevanter Versorgungsaspekt aus klinischer Sicht ist die Betreuung von Patient:innen nach kardialer Dekompensation. Wir sehen bei diesem speziellen Patientenkollektiv einen fortbestehenden Unmet Medical Need, den es trotz Umsetzung leitlinienbasierter Standards zu adressieren gilt. Hier geht es neben der Mortalitätssenkung insbesondere um die Reduktion von Hospitalisierungen. Diese Gruppe von Patienten sollte bei einer jährlichen Inzidenz von ca. 20% nicht marginalisiert oder als Einzelfall betrachtet werden. Vericiguat führt nachweislich	nicht berücksichtigen Kein konkreter Änderungsvorschlag; die Empfehlung wurde in der Gruppe intensiv diskutiert.

#	Empfehlung	Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung und Begründung der Leitliniengruppe
					aufgrund der additiven medikamentösen Versorgung zu einer Abnahme der Krankenhauseinweisungen.	
21	6-15 e neu 2023	31	Patient*innen mit mäßig reduzierter Ejektionsfraktion (HFmrEF) sollte in Anlehnung an die Empfehlungen zur medikamentösen Behandlung bei reduzierter (HFrfEF) und bei erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF) ein SGLT2-Inhibitor empfohlen werden	Patient*innen mit mäßig reduzierter Ejektionsfraktion (HFmrEF) kann in Anlehnung an die Empfehlungen zur medikamentösen Behandlung bei reduzierter (HFrfEF) und bei erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF) ein SGLT2-Inhibitor empfohlen werden	In EMPEROR-Preserved (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.) konnte kein Mortalitätsbenefit belegt werden. Insofern gibt es kaum eine prognostische Wirkung – bis auf eine 3,2%ige Senkung von Klinikeinweisungen wegen Herzinsuffizienz. Das bedeutet aber: ein Nutzen wird schwerlich bei asymptomatischen Personen zu erwarten sein. Dem entsprechend bescheinigte die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft der Substanz allenfalls Anhaltspunkte für einen geringen Zusatznutzen. Das erlaubt aber keine "sollte-Empfehlung". Ähnliches bezieht sich auf Dapagliflozin (DELIVER-trial) (Solomon S, Mc Murray J, Claggett B et al. Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. N Engl J Med 2022;387:1089-1098).	nicht berücksichtigen Die Evidenz wurde von der Leitliniengruppe ausführlich diskutiert und der Empfehlungsgrad formell konsentiert. Die Begründung für den Empfehlungsgrad ist in der Rationale erläutert. Im Gegensatz zu anderen Substanzgruppen liegt für SGLT2-Inhibitoren für HFmrEF direkte Evidenz vor. Die höhere Aussagesicherheit begründet somit den höheren Empfehlungsgrad. In der Konsultation gingen sowohl Kommentare für ein Herunterstufen, als auch für ein Heraufstufen des Empfehlungsgrades ein, was die noch nicht abgeschlossene Diskussion über den Stellenwert von SGLT2i in dieser Indikation verdeutlicht.
83	6-15 e neu 2023	31	6-15 e neu 2023 Patient*innen mit mäßig reduzierter Ejektionsfraktion (HFmrEF) sollte in Anlehnung an die Empfehlungen zur medikamentösen Behandlung bei reduzierter (HFrfEF) und bei erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF) ein SGLT2-Inhibitor empfohlen werden.	↑↑ statt ↑	In einer präspezifizierten Metaanalyse der gepoolten Daten von DELIVER und DAPA HF sind CV-Mortalität (HR 0.86 (95% CI 0.76 -0.97), p=0.01)) und Gesamtmortalität ((HR 0.9 (95% CI 0.82-0,99), p = 0.03) unter Dapagliflozin vs Placebo über das gesamte Spektrum des LVEF signifikant reduziert. Es gibt keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch die LVEF (LVEF als kontinuierlich oder kategorielle Variable). - Zudem vgl. Update der ESC-Leitlinien für Herzinsuffizienz: IA Empfehlung für SGLT2i bei HFmrEF. Referenzen: Jhund, Pardeep S et al. "Dapagliflozin across the range of ejection fraction in patients with heart failure: a patient-level, pooled meta-analysis of DAPA-HF and DELIVER." Nature medicine vol. 28,9 (2022): 1956-1964. doi:10.1038/s41591-022-01971-4 McDonagh, Theresa A et al. "2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure." European heart journal, ehad195. 25 Aug. 2023, doi:10.1093/eurheartj/ehad195	nicht berücksichtigen siehe Kommentar #21

#	Empfehlung	Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung und Begründung der Leitlinien-gruppe
84	6.2 Medikamentöse Therapie bei Herzinsuffizienz mit mäßig reduzierter Ejektionsfraktion (HFmrEF)	31	Für Patient*innen mit einer mäßig reduzierten linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF 40-49%) ...	Für Patient*innen mit einer mäßig reduzierten linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF 41-49%) ...	"Patients with a LVEF between 41% and 49% have mildly reduced LV systolic function, i.e. HFmrEF." Referenzen: McDonagh, Theresa A et al. "2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure." European heart journal vol. 42,36 (2021): 3599-3726. doi:10.1093/eurheartj/ehab368	berücksichtigen
85	6.2 Medikamentöse Therapie bei Herzinsuffizienz mit mäßig reduzierter Ejektionsfraktion (HFmrEF)	31	Der Empfehlungsgrad ist abgeschwächt, weil es sich um eine Subgruppenanalyse handelt und das Ausmaß des Effektes bezüglich der Einzelendpunkte unklar ist.	Satz streichen.	Begründung: Siehe unter Punkt 9 erwähnte Metaanalyse von Jhund et al. > signifikante Reduktion der CV-Mortalität und Gesamtmortalität über das gesamte LVEF-Spektrum. Metaanalyse aus DELIVER und Emperor preserved: Für den comp. Endpunkt bei HFmrEF: HR 0.78 (0.67-0.90) Zudem vgl. Update der ESC-Leitlinien für Herzinsuffizienz: 1. IA Empfehlung für SGLT2i bei HFmrEF 2. "The benefit of dapagliflozin was also consistent across the range of LVEF studied" Referenzen: Jhund, Pardeep S et al. "Dapagliflozin across the range of ejection fraction in patients with heart failure: a patient-level, pooled meta-analysis of DAPA-HF and DELIVER." Nature medicine vol. 28,9 (2022): 1956-1964. doi:10.1038/s41591-022-01971-4 Vaduganathan M, Docherty KF, Claggett BL, et al. SGLT-2 inhibitors in patients with heart failure: A comprehensive meta-analysis of five randomised controlled trials. Lancet 2022; 400(10354):757-67. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)01429-5. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36041474 McDonagh, Theresa A et al. "2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure." European heart journal, ehad195. 25 Aug. 2023, doi:10.1093/eurheartj/ehad195	nicht berücksichtigen, aber redaktionelle Änderung Der Satz begründet den Empfehlungsgrad, den die Gruppe im formalen Konsensprozess abgestimmt hat. Grundsätzlich diskutieren die Leitliniengruppen von NVL zwar die Ergebnisse von Nutzenbewertungsverfahren sowie internationale Leitlinien (sofern sie eine ausreichende methodische Qualität gemäß AGREE II haben), sprechen ihre Empfehlungen aber davon unabhängig auf Basis ihrer Einschätzung der Evidenz aus.
23	6-17 k	33	Wenn bei Patient*innen mit Herz-	Hier müsste ergänzt werden, dass die Behandlung einer KHK durch	Perera D, Clayton T, O’Kane P et al. Percutaneous revascularization for ischemic left ventricular dysfunction. N Engl J Med 2022;387:1351-60	nicht berücksichtigen Die Behandlung der Komorbidität ist Gegenstand der

#	Empfehlung	Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung und Begründung der Leitlinien-gruppe
			insuffizienz und erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion (HFpEF) Komorbiditäten vorliegen, sollen diese gemäß der jeweiligen Leitlinie behandelt werden.	Revaskularisation offensichtlich keinen Nutzen hat – siehe REVIVED-BCIS2-Studie rechts.		jeweiligen Leitlinien, in diesem Fall der NVL KHK. Das Kapitel Revaskularisation bei Herzinsuffizienz wird in Version 5 der NVL aktualisiert.
24	6-18 e	33	Patient*innen mit Herzinsuffizienz und erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion (HFpEF) sollte ein SGLT2-Inhibitor (Empagliflozin, Dapagliflozin) empfohlen werden.	Aus „sollte“ ein „kann“ machen	Begründung s.o.	nicht berücksichtigen Die Evidenz wurde von der Leitliniengruppe ausführlich diskutiert und der Empfehlungsgrad formell konsentiert. Die Begründung für den Empfehlungsgrad ist in der Rationale erläutert. In der Konsultation gingen sowohl Kommentare für ein Herunterstufen, als auch für ein Heraufstufen des Empfehlungsgrades ein, was die noch nicht abgeschlossene Diskussion über den Stellenwert von SGLT2-Inhibitoren in dieser Indikation verdeutlicht.
86	6.3 Medikamentöse Therapie bei Herzinsuffizienz mit erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion (HFpEF) 6-18 e neu 2023	33	6-18 e neu 2023 Patient*innen mit Herzinsuffizienz und erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion (HFpEF) sollte ein SGLT2-Inhibitor (Empagliflozin, Dapagliflozin) empfohlen werden.	↑↑ statt ↑	In einer präspezifizierten Metaanalyse der gepoolten Daten von DELIVER und DAPA HF sind CV-Mortalität (HR 0.86 (95% CI 0.76 -0.97), p=0.01)) und Gesamtmortalität ((HR 0.9 (95% CI 0.82-0,99), p = 0.03) unter Dapagliflozin vs Placebo über das gesamte Spektrum des LVEF signifikant reduziert. Es gibt keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch die LVEF (LVEF als kontinuierlich oder kategorielle Variable). Zudem vgl. Update der ESC-Leitlinien für Herzinsuffizienz: IA Empfehlung für SGLT2i bei HFpEF. Referenzen: Jhund, Pardeep S et al. “Dapagliflozin across the range of ejection fraction in patients with heart failure: a patient-level, pooled meta-analysis of DAPA-HF and DELIVER.” Nature medicine vol. 28,9 (2022): 1956-1964. doi:10.1038/s41591-022-01971-4 McDonagh, Theresa A et al. “2023 Focused Update of the	nicht berücksichtigen siehe Kommentar #24

#	Empfehlung	Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung und Begründung der Leitlinien-gruppe
					2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of a- cute and chronic heart failure." European heart journal, ehad195. 25 Aug. 2023, doi:10.1093/eurheartj/ehad195	
87	6.3 Medika- mentöse The- rapie bei Herz- insuffizienz mit erhaltener linksventrikulä- rer Ejektions- fraktion (HFpEF)	33	Bei Behandlung mit den SGLT2-In- hibitoren Em- pagliflozin und Dapa- gliflozin ergaben sich bei Patient*in- nen mit HFpEF mit hoher Aussagesi- cherheit Effekte auf die primären Komposit-End- punkte, aber inkon- sistente Effekte auf deren Einzelkom- ponenten sowie in Bezug auf LVEF- Subgruppen.	„Bei Behandlung mit den SGLT2-Inhibitoren Em- pagliflozin und Dapa- gliflozin ergaben sich bei Patient*innen mit HFpEF mit hoher Aussagesi- cherheit Effekte auf die primären Komposit-End- punkte. Während die Ein- zelkomponente Hospitali- sationen für Herzinsuffizi- enz in beiden Trials sig- nifikant reduziert war, konnte in beiden Trials eine numerische (nicht signifikante) Reduktion der CV-Mortalität gese- hen werden. Eine prä- spezifizierte, auf Patien- tenebene gepoolte Me- taanalyse aus DAPA-HF und DELIVER zeigte eine signifikante Reduk- tion der CV- Mortalität und Gesamt mortalität un- ter Dapagliflozin.“ Streichen: „sowie in Be- zug auf LVEF-Subgrup- pen.“	„Inkonsistent“ ist hier irreführend, da DELIVER und Emperor preserved sehr ähnliche Ergebnisse konsistent über alle Subgruppen (auch LVEF.) gezeigt haben, denn in beiden Studien war für die einzelnen LVEF-Subgruppen kein p für interaction (Effektmodifikation durch die LVEF) signifikant. In Jhund et al. wurde eine signifikante Reduktion der CV- Mortalität unter Dapagliflozin gesehen; über das gesamte LVEF-Spektrum der chronischen Herzinsuffizienz; ohne Ef- fektmodifikation durch die LVEF. Vgl. auch ESC-Guideline-Update: “A subsequent aggregate data meta-analysis of the two trials confirmed a 20% reduc- tion in the composite endpoint of CV death or first hospitali- zation for HF (HR 0.80, 95% CI 0.73–0.87; P < .001)...There were consistent reductions in the primary end- point across the LVEF range studied.” Referenzen: McDonagh, Theresa A et al. “2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of a- cute and chronic heart failure.” European heart journal, ehad195. 25 Aug. 2023, doi:10.1093/eurheartj/ehad195 Vaduganathan M, Docherty KF, Claggett BL, et al. SGLT-2 inhibitors in patients with heart failure: A comprehensive meta-analysis of five randomised controlled trials. Lancet 2022; 400(10354):757–67. DOI: 10.1016/S0140- 6736(22)01429-5. <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-
med/36041474">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub- med/36041474 Solomon, Scott D et al. “Dapagliflozin in heart failure with preserved and mildly reduced ejection fraction: rationale and design of the DELIVER trial.” European journal of heart fail- ure vol. 23,7 (2021): 1217-1225. doi:10.1002/ejhf.2249 Anker, Stefan D et al. “Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction.” The New England journal of medicine vol. 385,16 (2021): 1451-1461. doi:10.1056/NEJMoa2107038 Jhund, Pardeep S et al. “Dapagliflozin across the range of e- jection fraction in patients with heart failure: a patient-level,	berücksichtigen

#	Empfehlung	Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung und Begründung der Leitlinien-gruppe
					pooled meta-analysis of DAPA-HF and DELIVER.” Nature medicine vol. 28,9 (2022): 1956-1964. doi:10.1038/s41591-022-01971-4	
88	6.3 Medikamentöse Therapie bei Herzinsuffizienz mit erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion (HFpEF)	33	Die kardiovaskuläre und die Gesamtmortalität wurden jeweils nicht signifikant verbessert, dies kann auch den jeweils geringen Ereignisraten der Einzelendpunkte geschuldet sein.	Die kardiovaskuläre und die Gesamtmortalität wurden jeweils nicht signifikant verbessert, dies kann auch den zu geringen Patientenzahlen und jeweils geringen Ereignisraten der Einzelendpunkte geschuldet sein. In einer präspezifizierten, auf Patientenebene gepoolten Metaanalyse aus DAPA-HF und DELIVER wurde an einem größeren Patientenkollektiv eine signifikant reduzierte CV-Mortalität und Gesamtmortalität unter Dapagliflozin vs. Placebo gesehen.	<p>Begründung: Die einzelnen Trials waren nicht darauf gepowert, eine signifikante Reduktion der CV- oder Gesamtmortalität zu zeigen. In einer präspezifizierten Metaanalyse der gepoolten Daten von DELIVER und DAPA HF sind CV-Mortalität (HR 0.86 (95% CI 0.76 -0.97), p=0.01)) und Gesamtmortalität ((HR 0.9 (95% CI 0.82-0,99), p = 0.03) unter Dapagliflozin vs Placebo über das gesamte Spektrum des LVEF signifikant reduziert. Es gibt keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch die LVEF (LVEF als kontinuierlich oder kategorielle Variable).</p> <p>Im Update der neuen ESC-Guideline heißt es dazu: “Another individual patient data meta-analysis that incorporated data from DAPA-HF (Dapagliflozin And Prevention of Adverse outcomes in Heart Failure) in HFrEF with DELIVER confirmed that there was no evidence that the effect of dapagliflozin differed by ejection fraction. This also showed that dapagliflozin reduced the risk of death from CV causes (HR 0.86, 95% CI 0.76–0.97; P = .01).”</p> <p>Referenzen: Jhund, Pardeep S et al. “Dapagliflozin across the range of ejection fraction in patients with heart failure: a patient-level, pooled meta-analysis of DAPA-HF and DELIVER.” Nature medicine vol. 28,9 (2022): 1956-1964. doi:10.1038/s41591-022-01971-4 McDonagh, Theresa A et al. “2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure.” European heart journal, ehad195. 25 Aug. 2023, doi:10.1093/eurheartj/ehad195 McDonagh, Theresa A et al. “2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure.” European heart journal, ehad195. 25 Aug. 2023, doi:10.1093/eurheartj/ehad195</p>	<p>nicht berücksichtigen</p> <p>Es handelt sich hier um die zusammenfassende Rationale, die möglichst kurz gehalten werden soll; die LVEF-Subgruppen werden im Abschnitt "Evidenzbeschreibung" adressiert. Der Hinweis auf die zu geringe Power als mögliche Ursache ist enthalten.</p>
89	6.3 Medikamentöse Therapie bei Herzinsuffizienz mit erhaltener	33	Andererseits ist der Nutzen bezüglich der Einzelendpunkte in den Studien inkonsistent	Satz streichen.	Siehe Punkt 13.	nicht berücksichtigen, aber umformulieren

#	Empfehlung	Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung und Begründung der Leitliniengruppe
	linksventrikulärer Ejektionsfraktion (HFpEF)		und damit die Aus-sagesicherheit der Evidenz eingeschränkt (moderat).			
90	6.3 Medikamentöse Therapie bei Herzinsuffizienz mit erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion (HFpEF)	33	Im Vergleich zu HFrEF waren die Effekte kleiner und die Mortalität wurde nicht beeinflusst.	Im Vergleich zu HFrEF waren die Effekte kleiner, was durch geringere Ereignisraten bei HFpEF erklärt werden könnte. Eine signifikante Reduktion der CV-Mortalität konnte in einer gepoolten Metaanalyse aus DAPA-HF und DELIVER gesehen werden, ohne Effektmodifikation durch die LVEF.	Siehe Punkt 14.	nicht berücksichtigen, aber umformulieren (siehe Kommentar #89)
91	6.3 Medikamentöse Therapie bei Herzinsuffizienz mit erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion (HFpEF)	33	Hinzu kommen Bedenken bezüglich Nebenwirkungen (Sturzneigung), insbesondere bei multimorbiden bzw. gebrechlichen Patient*innen. Aufgrund dieser Abwägungen spricht die Leitliniengruppe eine abgeschwächte Empfehlung aus.	Sätze streichen.	<p>Die Anzahl der Patienten, die in DELIVER die Therapie abgebrochen haben oder unerwünschte Nebenwirkungen angegeben haben, war in den jeweiligen Frailty-Gruppen vergleichbar zwischen Placebo- und Dapagliflozingrouppe.</p> <p>In DELIVER wurde das AE „Fall“ (Stürze) 5-mal in der Dapagliflozingrouppe verzeichnet; im Vergleich zu 7 Stürzen in der Placebogruppe.</p> <p>Referenzen: Butt, Jawad H et al. "Efficacy and Safety of Dapagliflozin According to Frailty in Patients With Heart Failure: A Prespecified Analysis of the DELIVER Trial." <i>Circulation</i> vol. 146,16(2022): 1210-1224. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.122.061754</p> <p>Adverse events DELIVER: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03619213?tab=results (siehe Tabelle Adverse Events)</p> <p>Solomon, Scott D et al. "Dapagliflozin in heart failure with preserved and mildly reduced ejection fraction: rationale and</p>	<p>nicht berücksichtigen</p> <p>Hierbei handelt es sich um eine Einschätzung der Leitliniengruppe für die ambulante Praxis, in der erfahrungsgemäß Endpunkte wie Stürze eher zum Tragen kommen als in klinischen Studien (engmaschigere Überwachung).</p> <p>Die Rationale stellt eine vereinfachende Zusammenfassung von Evidenz und klinischen Aspekten dar. Die Daten zur Sicherheit werden später in der Evidenzbeschreibung erläutert.</p>

#	Empfehlung	Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung und Begründung der Leitlinien-gruppe
					design of the DELIVER trial." European journal of heart failure vol. 23,7 (2021): 1217-1225. doi:10.1002/ejhf.2249	
102	n.a.	33			<p>Herzinsuffizienz (HI) ist eine bedeutende Herausforderung für die öffentliche Gesundheit in Deutschland, mit über 1,8 Millionen Fällen¹. Etwa die Hälfte dieser Patienten hat eine erhaltene Ejektionsfraktion (HFpEF), und die Prävalenz steigt mit dem Alter an¹. Die Epidemie von HFpEF wird durch die Zunahme von Hypertonie, metabolischem Syndrom, Diabetes und Vorhofflimmern angeheizt, die alle eng mit der Entwicklung von Adipositas verbunden sind². Epidemiologische Studien haben eine starke, unabhängige Beziehung zwischen Adipositas und der Entwicklung von HFpEF identifiziert³⁻⁶. Bis zum Jahr 2040 wird erwartet, dass die Zahl der Patienten mit HI in Deutschland um 30% auf 2,4 Millionen ansteigt. Es ist daher wichtig, effektive Strategien zur Prävention und Behandlung von Adipositas-bedingter HFpEF zu entwickeln und umzusetzen.</p> <p>Seit 1975 hat sich die Prävalenz von Adipositas verdreifacht und auch in Deutschland nimmt der Anteil seit 1990 kontinuierlich zu⁷. Laut dem Robert Koch-Institut (RKI) war 2019/2020 jeder zweite Erwachsene in Deutschland übergewichtig, davon waren 19% adipös⁷. Im Vergleich zu atherosklerotischen vaskulären Erkrankungen ist der Zusammenhang zwischen Adipositas und HI nicht durch traditionelle kardiovaskuläre Risikofaktoren erklärbar⁸. Trotz zunehmender Anerkennung wird die Adipositas-bedingte HFpEF zu oft vernachlässigt, was zu einer Unterdiagnose von Adipositas-bedingter HFpEF und damit zu Unterversorgung führt. Daher sollte die Adipositas-bedingte HFpEF einen größeren Stellenwert in der NVL Chronische Herzinsuffizienz einnehmen, um die Diagnose und Behandlung von Adipositas-bedingter HFpEF in Deutschland zu verbessern.</p> <p>Neue Daten haben gezeigt, dass Adipositas nicht nur ein begleitender Komorbiditätsfaktor für HFpEF ist, sondern auch eine primäre, direkte Ursache für HFpEF darstellt. Adipositas hat multiple schädliche Auswirkungen auf die Myokardstruktur, -funktion und -stoffwechsel, sowie auf die Lunge, Skelettmuskulatur, Niere und Leber, die über systemische Inflammation, neurohormonale Aktivierung, autonome Fehlregulation und veränderte hämodynamische Belastung vermittelt werden⁹⁻¹³. Dies führt zu einer Veränderung der kardialen Funktion und Struktur, einschließlich einer Abnahme der</p>	<p>nicht berücksichtigen</p> <p>Die Therapie der Adipositas ist nicht Gegenstand dieser NVL. Therapien, deren primäre Indikation die Adipositas ist, werden in der NVL HI nicht betrachtet, diese sind in der entsprechenden S3-Leitlinie zu adressieren.</p> <p>Besonderheiten der Herzinsuffizienz-Therapie bei komorbider Adipositas werden im Kapitel "Komorbidität" angesprochen, das in der nächsten Version der NVL aktualisiert wird.</p> <p>Semaglutid ist in der Indikation HFpEF bislang nicht zugelassen und in Deutschland nicht erhältlich.</p> <p>Bei HFpEF empfiehlt die NVL bereits ausdrücklich die leitliniengerechte Behandlung prognostisch relevanter Komorbidität.</p>

#	Empfehlung	Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung und Begründung der Leitlinien-gruppe
					<p>diastolischen Funktion und einer Zunahme der linksventrikulären Masse. Darüber hinaus beeinflusst Adipositas auch die Funktion von anderen Organen und Systemen, die mit der Entstehung und Verschlechterung von HFpEF assoziiert sind. Diese Erkenntnisse unterstreichen die Bedeutung einer umfassenden Behandlung von Adipositas und anderer zugrunde liegender Komorbiditäten, um die Entwicklung und Progression von HFpEF zu vermeiden oder zu verlangsamen.</p> <p>Patienten mit Adipositas-bedingter HFpEF werden oft von klinischen Studien ausgeschlossen, entweder direkt aufgrund restriktiver Body-Mass-Index (BMI)-Kriterien oder indirekt aufgrund des Bedarfs an erhöhten Plasmakonzentrationen von natriuretischen Peptiden (NP), die bei Adipositas typischerweise verringert sind^{11; 13-16}. Es ist wichtig, dass Patienten mit Adipositas-bedingter HFpEF in klinischen Studien eingeschlossen werden, um spezifische Therapien zu entwickeln, die sich von der klassischen Therapie bei HFpEF unterscheiden könnten. Die charakteristischen Merkmale von Adipositas-bedingter HFpEF legen nahe, dass diese möglicherweise spezifische Therapien erfordern, die auf die speziellen Bedürfnisse dieser Patientengruppe abgestimmt sind. Novo Nordisk engagiert sich daher, weitere Studien bei Patienten mit Adipositas-bedingter HFpEF durchzuführen, um die Wirksamkeit von spezifischen Behandlungsansätzen zu untersuchen und die Versorgung von Patienten mit Adipositas-bedingter HFpEF zu verbessern.</p> <p>Adipositas ist eine bedeutende Ursache von HFpEF, kann aber auch mit Dyspnoe einhergehen, die nicht durch kardiale Dysfunktion verursacht wird. Zur Diagnose einer HFpEF sind eine Echokardiographie und NP-Tests erforderlich¹⁷. Diese Tests sind jedoch bei Patienten mit Adipositas herausfordernder. Körperliche Anzeichen wie ein jugulärer Stauungsödem können durch einen erhöhten Halsumfang verdeckt werden. Es ist bekannt, dass die NP-Werte bei Patienten mit Adipositas-bedingter HFpEF niedriger sind und oft 'normal' (niedriger als traditionelle diagnostische Schwellenwerte) ausfallen¹⁶. Neuere Daten haben gezeigt, dass selbst Echo-Doppler-Indikatoren wie das E/e'-Verhältnis bei Patienten mit Adipositas zu niedrigeren Werten führen und nicht immer ausreichende Hinweise auf Herzinsuffizienz geben¹⁴. Mehrere Faktoren scheinen zu niedrigeren NP-Werten bei Patienten mit Adipositas-bedingter HFpEF beizutragen, darunter ein erhöhter external Constraint, welcher den Stress auf die</p>	

#	Empfehlung	Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung und Begründung der Leitlinien-gruppe
					<p>Herzwand absenken kann^{11, 14}. Geschlechtshormone können auch dazu beitragen. Im Vergleich zu prämenopausalen Frauen haben postmenopausale Frauen zunehmend niedrigere NP-Werte, die eine HFpEF maskieren können. Die niedrigeren NP-Werte bei Patienten mit Adipositas-bedingter HFpEF legen auch die Möglichkeit nahe, dass viele dieser Patienten an einem "NP-Mangel" leiden könnten, was bedeutet, dass ihre NP-Produktion beeinträchtigt ist¹⁸. Es ist daher wichtig, alternative diagnostische Ansätze zu entwickeln, um eine genaue Diagnose von HFpEF bei Patienten mit Adipositas sicherzustellen. Die NVL Chronische Herzinsuffizienz sollte auch diese Aspekte berücksichtigen.</p> <p>Wie bei den meisten chronischen Krankheiten scheint Adipositas auch bei Patienten mit etablierter HFpEF paradoxerweise mit besserer Prognose und längerem Überleben einherzugehen, obwohl die Adipositas ein etablierter Risikofaktor für die Entwicklung von HFpEF ist¹⁹⁻²². Die Daten zu diesem sog. Obesity Paradox stammen jedoch aus Querschnittsstudien, die durch Überlebensbias (d. h. krankere adipöse Patienten sterben vor dem Assessment), sowie umgekehrte Kausalität (Patienten mit schwerer HF haben aufgrund von Kachexie ungewollt an Gewicht verloren) begrenzt sind. Eine Mendelsche Randomisierungsstudie, die die Einschränkungen von Querschnittsanalysen nicht hat, hat Zweifel an dem Obesity Paradox bei HI aufgeworfen²³. Die Hazard-Ratio für die HI-Mortalität pro 1 kg/m²-Zunahme des BMI betrug 1,04 (95%-Konfidenzintervall [KI], 1,03-1,06) in der Beobachtungskohorte, was auf ein relativ geringes Risiko schließen lässt. Im Gegensatz dazu ergab eine genetische, kausale Analyse für dieselbe 1 kg/m²-Zunahme des BMI eine stärkere kausale Beziehung zwischen einem hohen BMI und der HI-Mortalität (kausales Risikoverhältnis 1,18; 95%-KI, 1,00-1,38). Unterschiede in den Charakteristika der Populationen müssen natürlich beachtet werden. Zu ähnlichen Ergebnissen kommt die kürzlich publizierte Studie von Butt J. et al.²⁴</p> <p>Andere Studien haben gezeigt, dass das Obesity Paradox teilweise auf die Verwendung des BMIs zurückzuführen ist. Misst man den Taillenumfang (viszerales Fett – als eigenständiges und inflammatorisch aktives Organ), gibt es bei höherem Taillenumfang eine kontinuierliche Zunahme bei Gesamt- und kardiovaskulärer Mortalität, ohne Paradox²⁵. Die Bedeutung unterschiedlicher Adipositas-Parameter für die Beurteilung von Ergebnissen bei etablierter HI wurde</p>	

#	Empfehlung	Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung und Begründung der Leitlinien-gruppe
					<p>auch in einer longitudinalen multinationalen Studie gezeigt, in der ein höherer BMI zwar mit besseren Ergebnissen, ein höherer Taillenumfang jedoch mit schlechteren Outcomes bei Patienten mit HI assoziiert war²⁶.</p> <p>Patienten mit Adipositas-bedingter HFpEF könnten aufgrund ihrer zugrundeliegenden Pathophysiologie von speziellen Therapien profitieren, die sich derzeit in der Entwicklung befinden. Daher ist es umso wichtiger, die Diagnose und Therapieoptionen für Patienten mit Adipositas-bedingter HFpEF in die NVL Chronische Herzinsuffizienz aufzunehmen. Die Aufnahme von Diagnose- und Therapieoptionen für Patienten mit Adipositas-bedingter HFpEF in die NVL kann dazu beitragen, dass diese Patienten angemessen diagnostiziert und behandelt werden, und somit von den neuesten Entwicklungen in der Therapie profitieren können. Durch eine bessere Diagnose und Behandlung können auch die Auswirkungen von Adipositas-bedingter HFpEF auf die öffentliche Gesundheit reduziert werden.</p> <p>GLP-1 Rezeptoragonisten und duale Agonisten befinden sich derzeit in klinischen Studien zur Entwicklung von Therapien gegen Adipositas-bedingte HFpEF. Diese Medikamente wirken, indem sie das Sättigungsgefühl erhöhen und den Appetit verringern, was letztendlich zur Gewichtsreduktion führt. Durch die Gewichtsreduktion kann die Krankheitsprogression von HFpEF verlangsamt werden. Darüber hinaus können GLP-1 Rezeptoragonisten und duale Agonisten die Funktionalität und Lebensqualität von Patienten mit Adipositas-bedingter HFpEF verbessern, indem sie die Symptome wie Atemnot und Müdigkeit reduzieren. Die klinische Entwicklung dieser Medikamente bietet vielversprechende Ansätze für die Behandlung von Patienten mit Adipositas-bedingter HFpEF und könnte zu einer signifikanten Verbesserung der Lebensqualität dieser Patienten führen.</p> <p>Einige Studien unterstreichen die Rolle von systemischer Inflammation für die Entstehung von Adipositas-bedingter HFpEF^{27,28}. Die Infiltration von Makrophagen in das adipöse Gewebe führt zu einer chronischen Inflammation, die zu proinflammatorischen Veränderungen im Herzen, den Blutgefäßen, dem Skelettmuskel und anderen Organen beiträgt^{29,30}. Diese Inflammation kann als einer der kausalen Gründe für die Entstehung einer Adipositas-bedingten HFpEF gesehen werden. Zusätzlich zur Gewichtsreduktion könnten daher Therapien, die auf die Adipositas assoziierte</p>	

#	Empfehlung	Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung und Begründung der Leitlinien-gruppe
					Inflammation abzielen, vielversprechend sein, um die klinischen Outcomes bei HFpEF zu verbessern. Der anti-Interleukin-6 Antikörper Ziltivekimab befindet sich derzeit in klinischen Studien zur Untersuchung seiner Wirksamkeit bei der Behandlung von HFpEF. Der Antikörper zielt darauf ab, das proinflammatorische Zytokin Interleukin-6 zu blockieren und somit die Inflammation im Körper zu reduzieren. Durch die Verringerung der Inflammation könnte Ziltivekimab zur Verbesserung der klinischen Ergebnisse bei Patienten mit HFpEF beitragen. Die klinische Prüfung von Ziltivekimab bietet daher vielversprechende Ansätze für die Behandlung von Patienten mit HFpEF und könnte zu einer signifikanten Verbesserung der Lebensqualität dieser Patienten führen.	
103	6.3. Rationale	33	Das Kapitel zur medikamentösen Therapie bei Herzinsuffizienz mit erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion (HFpEF) erwähnt keine spezifischen adjuvanten medikamentösen Therapien für Adipositas. Dies bedeutet, dass es keine spezifischen Medikamente empfiehlt, die als adjuvante Therapie bei Adipositas-bedingter HFpEF verwendet werden können. Die empfohlene medikamentöse Therapie bei HFpEF konzentriert sich auf die symptomatische Behandlung der Herzinsuffizienz. Es ist jedoch	Eine effektive Gewichtsmanagement-Option sollte als Teil der medikamentösen Therapie der Adipositas-bedingten HFpEF in Betracht gezogen werden, um das Risiko von Komplikationen und die Belastung für die Patienten zu verringern. Es wurde gezeigt, dass Gewichtsverlust die Lebensqualität und körperliche Leistungsfähigkeit bei Adipositas-bedingter HFpEF verbessern kann. Eine Gewichtsabnahme wurde mit einer Verbesserung der NYHA-Klasse, einer Abnahme von linksventrikulärer Masse, linksventrikulärer Wanddicke, diastolischer Dysfunktion und CRP-Spiegeln in Verbindung gebracht. Zur Unterstützung einer Gewichtsreduktion oder eines Gewichtserhalts kann eine medikamentöse Therapie	Adipositas spielt eine wichtige Rolle in der Pathophysiologie von HFpEF. Bis zu 80% der Patienten mit HFpEF haben Übergewicht oder Adipositas, was mehr als doppelt so hoch ist wie in der Allgemeinbevölkerung. Übergewicht und Adipositas können Inflammation, Bluthochdruck, Insulinresistenz und Beeinträchtigungen der Herz- und Skelettmuskulatur sowie der arteriellen Funktionen fördern. Darüber hinaus sind sie ein starker unabhängiger Prädiktor für eine verringerte körperliche Funktion bei HFpEF-Patienten ⁹⁻¹³ . Eine effektive Gewichtsmanagement-Option sollte daher als Teil der medikamentösen Therapie der Adipositas-bedingten HFpEF aufgenommen werden, um das Risiko von Komplikationen und die Belastung für die Patienten zu verringern. Es gibt Nachweise dafür, dass Gewichtsverlust das HRQoL und die körperliche Leistungsfähigkeit bei Adipositas-bedingter HFpEF verbessern kann. Eine Studie zeigte, dass sowohl Diät als auch Bewegung die körperliche Leistungsfähigkeit verbessern und die Lebensqualität erhöhen ³¹ . Eine Gewichtsabnahme wurde mit einer Verbesserung der NYHA-Klasse und einer Abnahme von linksventrikulärer Masse, linksventrikulärer Wanddicke, diastolischer Dysfunktion und CRP-Spiegeln in Verbindung gebracht ³¹⁻³⁴ . Eine chirurgisch induzierte Gewichtsabnahme hatte ebenfalls positive Auswirkungen auf die kardiale Remodellierung und war mit einem verringerten Risiko für HF assoziiert ³²⁻³⁴ . In der der randomisierten, doppel-blinden multizentrischen STEP-HFpEF Studie wurde die Wirksamkeit von Semaglutid	nicht berücksichtigen siehe Kommentar #102

#	Empfehlung	Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung und Begründung der Leitlinien-gruppe
			wichtig zu beachten, dass eine Gewichtsreduktion durch eine Kombination aus Diät, Bewegung und Verhaltensänderungen und die adjuvante medikamentöse Therapie mit einem GLP-1 RA als Teil der Behandlung von Adipositas-bedingter HFpEF empfohlen werden kann. In einigen Fällen kann eine bariatrische Chirurgie als Option in Betracht gezogen werden. Es ist daher wichtig, dass die Behandlung von Adipositas-bedingter HFpEF auf eine umfassende Herangehensweise abzielt, die die Gewichtsreduktion und die medikamentöse Therapie der Herzinsuffizienz umfasst.	in Erwägung gezogen werden, begleitend zur leitliniengerechten konservativen Therapie der Adipositas. Wenn eine Empfehlung zur Pharmakotherapie erfolgt, sollten bei der Wahl des Medikaments die patientenindividuellen Therapieziele, Komorbiditäten, Wirkmechanismen sowie Verträglichkeit und Sicherheit der Wirkstoffe und das individuelle Ansprechen auf die Medikation berücksichtigt werden. Der GLP-1 RA Semaglutid 2,4 mg ist für die medikamentöse Therapie der Adipositas zugelassen und zeigte eine verbesserte körperliche Leistungsfähigkeit und Lebensqualität, gemessen mit dem KCCQ bei Patienten mit Adipositas-bedingter HFpEF. Daher ist es wichtig, eine Gewichtsmanagement-Option als Teil der medikamentösen Therapie der Adipositas-bedingten HFpEF in Betracht zu ziehen, um die klinischen Ergebnisse und die Lebensqualität der Patienten zu verbessern.	2,4 mg einmal wöchentlich bei Patienten mit Adipositas-bedingter HFpEF untersucht. Es wurde gezeigt, dass Semaglutid in Kombination mit der Standardbehandlung zu einer signifikanten Gewichtsabnahme und Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit führte. Die verbesserte körperliche Leistungsfähigkeit wurde durch eine signifikante Verbesserung des KCCQ-CSS belegt, die deutlich höher war als in jeglicher früheren pharmakologischen Studie bei Patienten mit HFpEF 35-37 FDA und EMA haben betont, dass eine Verbesserung der Symptome und der Funktion bei HF-Patienten ein wichtiger Endpunkt bei klinischen Studien sein sollte. Eine Gewichtsmanagement-Option sollte daher als Teil der medikamentösen Therapie der Adipositas-bedingten HFpEF aufgenommen werden, um das Risiko von Komplikationen und die Belastung für die Patienten zu verringern. ^{38,39}	
104	(zu Kommentar #102)	33	(zu Kommentar #102)	(zu Kommentar #102)	1. https://herzstiftung.de/infos-zu-herzerkrankungen/herzinsuffizienz 2. Ng ACT, Delgado V, Borlaug BA, Bax JJ. Diabetes: the combined burden of obesity and diabetes on heart disease and the role of imaging. Nat Rev Cardiol 2021;18:291–304	nicht berücksichtigen siehe Kommentar #102

#	Empfehlung	Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung und Begründung der Leitlinien-gruppe
					<p>3. Ho JE, Lyass A, Lee DS, Vasan RS, Kannel WB, Larson MG, Levy D. Predictors of new onset heart failure: differences in preserved versus reduced ejection fraction. <i>Circ Heart Fail</i> 2013;6:279–286.</p> <p>4. Brouwers FP, de Boer RA, van der Harst P, Voors AA, Gansevoort RT, Bakker SJ, Hillege HL, van Veldhuisen DJ, van Gilst WH. Incidence and epidemiology of new onset heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction in a community-based cohort: 11-year follow-up of PREVEND. <i>Eur Heart J</i> 2013;34:1424–1431</p> <p>5. Pandey A, LaMonte M, Klein L, Ayers C, Psaty BM, Eaton CB, Allen NB, de Lemos JA, Carnethon M, Greenland P, Berry JD. Relationship between physical activity, body mass index, and risk of heart failure. <i>J Am Coll Cardiol</i> 2017;69:1129–1142.</p> <p>6. Rao VN, Zhao D, Allison MA, Guallar E, Sharma K, Criqui MH, Cushman M, Blumenthal RS, Michos ED. Adiposity, incident heart failure, its subtypes: MESA (multi-ethnic study of atherosclerosis). <i>JACC Heart Fail</i> 2018;6:999–1007</p> <p>7. https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsJ/Factsheets/JHealthMonit_2022_03_Uebergewicht_GEDA_2019_2020.pdf?__blob=publicationFile</p> <p>8. Ndumele CE, Matsushita K, Lazo M, Bello N, Blumenthal RS, Gerstenblith G, Nambi V, Ballantyne CM, Solomon SD, Selvin E, Folsom AR, Coresh J. Obesity and subtypes of incident cardiovascular disease. <i>J Am Heart Assoc</i> 2016;5:e003921</p> <p>9. 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. <i>J Am Coll Cardiol</i> 2013;62:263–271.</p> <p>10. Borlaug BA, Olson TP, Lam CS, Flood KS, Lerman A, Johnson BD, Redfield MM. Global cardiovascular reserve dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction. <i>J Am Coll Cardiol</i> 2010;56:845–854</p> <p>11. Obokata M, Reddy YN, Pislaru SV, Melenovsky V, Borlaug BA. Evidence supporting the existence of a distinct obese phenotype of heart failure with preserved ejection fraction. <i>Circulation</i> 2017;136:6–19.</p> <p>12. Mohammed SF, Hussain S, Mirzoyev SA, Edwards WD, Maleszewski JJ, Redfield MM. Coronary microvascular rarefaction and myocardial fibrosis in heart failure with preserved</p>	

#	Empfehlung	Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung und Begründung der Leitlinien-gruppe
					<p>ejection fraction. Circulation 2015;131:550–559.</p> <p>13. Kitzman DW, Lam CSP. Obese heart failure with preserved ejection fraction phenotype: from Pariah to Central Player. Circulation 2017;136:20–23</p> <p>14. Obokata M, Reddy YNV, Melenovsky V, Sorimachi H, Jarolim P, Borlaug BA. Uncoupling between intravascular and distending pressures leads to underestimation of circulatory congestion in obesity. Eur J Heart Fail 2022;24:353–361</p> <p>15. Kitzman DW, Shah SJ. The HFpEF obesity phenotype: the elephant in the room. J Am Coll Cardiol 2016;68:200–203</p> <p>16. Verbrugge FH, Omote K, Reddy YNV, Sorimachi H, Obokata M, Borlaug BA. Heart failure with preserved ejection fraction in patients with normal natriuretic peptide levels is associated with increased morbidity and mortality. Eur Heart J 2022;43:1941–1951</p> <p>17. Borlaug BA. Evaluation and management of heart failure with preserved ejection fraction. Nat Rev Cardiol 2020;17:559–573, Pieske B, Tschope C, de Boer RA, Fraser AG, Anker SD, Donal E, Edelmann F, Fu M, Guazzi M, Lam CSP, Lancellotti P, Melenovsky V, Morris DA, Nagel E, Pieske-Kraigher E, Ponikowski P, Solomon SD, Vasan RS, Rutten FH, Voors AA, Ruschitzka F, Paulus WJ, Seferovic P, Filippatos G. 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;40:3297–3317</p> <p>18. Lam CS, Cheng S, Choong K, Larson MG, Murabito JM, Newton-Cheh C, Bhasin S, McCabe EL, Miller KK, Redfield MM, Vasan RS, Coviello AD, Wang TJ. Influence of sex and hormone status on circulating natriuretic peptides. J Am Coll Cardiol 2011;58: 618–626</p> <p>19. Haass M, Kitzman DW, Anand IS, Miller A, Zile MR, Massie BM, Carson PE. Body mass index and adverse cardiovascular outcomes in heart failure patients with preserved ejection fraction: results from the Irbesartan in heart failure with preserved ejection fraction (I-PRESERVE) trial. Circ Heart Fail 2011;4:324–331.</p> <p>20. Schiattarella GG, Altamirano F, Tong D, French KM, Villalobos E, Kim SY, Luo X, Jiang N, May HI, Wang ZV, Hill TM, Mammen PPA, Huang J, Lee DI, Hahn VS, Sharma K, Kass DA, Lavandro S, Gillette TG, Hill JA. Nitrosative stress drives heart failure with preserved ejection fraction.</p>	

#	Empfehlung	Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung und Begründung der Leitlinien-gruppe
					<p>Nature 2019;568:351–356. Schiattarella GG, Rodolico D, Hill JA. Metabolic inflammation in heart failure with preserved ejection fraction. Cardiovasc Res 2021;117:423–434.</p> <p>21. Gustafsson F, Kragelund CB, Torp-Pedersen C, Seibaek M, Burchardt H, Akkan D, Thune JJ, Kober L, DIAMOND study group. Effect of obesity and being overweight on long-term mortality in congestive heart failure: influence of left ventricular systolic function. Eur Heart J 2005;26:58–64.</p> <p>22. Padwal R, McAlister FA, McMurray JJ, Cowie MR, Rich M, Pocock S, Swedberg K, Maggioni A, Gamble G, Ariti C, Earle N, Whalley G, Poppe KK, Doughty RN, Bayes-Genis A. The obesity paradox in heart failure patients with preserved versus reduced ejection fraction: a meta-analysis of individual patient data. Int J Obes (Lond) 2014; 38:1110–1114</p> <p>23. Benn M, Marott SCW, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Obesity increases heart failure incidence and mortality: observational and Mendelian randomization studies totalling over 1 million individuals. Cardiovasc Res 2022;118:3576–3585</p> <p>24. Jaward H. Butt et al. Anthropometric measures and adverse outcomes in heart failure with reduced ejection fraction: revisiting the obesity paradox European Heart Journal. doi:10.1093/eurheartj/ehad083</p> <p>25. Tsujimoto T, Kajio H. Abdominal obesity is associated with an increased risk of all-cause mortality in patients with HFpEF. J Am Coll Cardiol 2017;70:2739–2749</p> <p>26. Chandramouli C, Tay WT, Bamadhaj NS, Tromp J, Teng TK, Yap JJJ, MacDonald MR, Hung CL, Streng K, Naik A, Wander GS, Sawhney J, Ling LH, Richards AM, Anand I, Voors AA, Lam CSP, ASIAN-HF Investigators. Association of obesity with heart failure outcomes in 11 Asian regions: a cohort study. PLoS Med 2019;16:e1002916</p> <p>27. Sanders-van Wijk S, Tromp J, Beussink-Nelson L, Hage C, Svedlund S, Saraste A, Swat SA, Sanchez C, Njoroge J, Tan RS, Fermer ML, Gan LM, Lund LH, Lam CSP, Shah SJ. Proteomic evaluation of the comorbidity-inflammation paradigm in heart failure with preserved ejection fraction: results from the PROMIS-HFpEF study. Circulation 2020; 142:2029–2044</p> <p>28. Fuster JJ, Ouchi N, Gokce N, Walsh K. Obesity-induced changes in adipose tissue microenvironment and their impact on cardiovascular disease. Circ Res 2016;118: 1786–1807</p>	

#	Empfehlung	Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung und Begründung der Leitlinien-gruppe
					<p>29. Amano SU, Cohen JL, Vangala P, Tencerova M, Nicoloro SM, Yawe JC, Shen Y, Czech MP, Aouadi M. Local proliferation of macrophages contributes to obesity-associated adipose tissue inflammation. <i>Cell Metab</i> 2014;19:162–171.</p> <p>30. Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. <i>Nat Rev Immunol</i> 2011;11:85–97</p> <p>31. Kitzman DW et al. <i>JAMA</i> 2016;315:36-46</p> <p>32. Aminian A et al. <i>JAMA</i> 2019;322:1271-1282</p> <p>33. Mikhalkova D et al. <i>Obesity (Silver Spring)</i> 2018;26:284-290</p> <p>34. Bhella PS et al. <i>J AM Coll Cardiol</i> 2014;64:1257-1266</p> <p>35. Kosiborod, M.N., Abraham, W.T., Borlaug, B.A., Butler, J., Rasmussen, S., Davies, M.J., Hovingh, G.K., Kitzman, D.W., Lindegaard, M.L., Moller, D.V., et al. (2023). Once weekly semaglutide in heart failure with preserved ejection fraction and obesity. <i>N. Engl. J. Med.</i> Published online August 25, 2023. https://doi.org/10.1056/NEJMdo007214.</p> <p>36. Borlaug, B.A., Kitzman, D.W., Davies, M.J., Rasmussen, S., Barros, E., Butler, J., Einfeldt, M.N., Hovingh, G.K., Møller, D.V., Petrie, M.C., et al. (2023). Semaglutide in HFpEF across obesity class and by body weight reduction: a prespecified analysis of the STEP-HFpEF trial. <i>Nat. Med.</i> Published online August 27, 2023. https://doi.org/10.1038/s41591-023-02526-x.</p> <p>37. Verma et al., A big STEP for treatment of heart failure with preserved ejection fraction, <i>Cell Metabolism</i> (2023), https://doi.org/10.1016/j.cmet.2023.08.003</p> <p>38. FDA. Treatment for Heart Failure: Endpoints for Drug Development. 2019. https://www.fda.gov/media/128372/download</p> <p>39. EMA Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of chronic heart failure. 2017. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-chronic-heart-failure-revision-2_en.pdf</p>	
108	n.a.	33	n.a.	n.a.	<p>Eine relativ neue Therapieoption bei HFpEF sind GLP1-Agonisten, die in der kürzlich publizierten Step-HFpEF-Studie eine signifikante Reduktion des Gewichtes und eine Verbesserung der Lebensqualität</p>	<p>nicht berücksichtigen siehe Kommentar #102</p>

#	Empfehlung	Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung und Begründung der Leitlinien-gruppe
					bei schwer übergewichtigen Patienten mit HFpEF zeigten. Auch diese Substanzen sollten deshalb Erwähnung finden.	
31	6.2 Medikamentöse Therapie bei Herzinsuffizienz mit erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion (HFpEF) Evidenzbeschreibung	34	In Subanalysen zum primären Endpunkt ergaben sich für Patient*innen mit einer LVEF <50% (n=1983) sowie LVEF 50-59% (n=2058) Effekte (HR 0,71 (95% KI 0,57; 0,88) resp. HR 0,80 (95% KI 0,64; 0,99); nicht aber für Patient*innen mit einer LVEF >60% (n=1947; HR 0,87 (95% KI 0,69; 1,10). Auch Patient*innen unter 70 Jahren, mit einer BMI >30 sowie mit MRA-Behandlung zu Studienbeginn profitierten nicht.	In Subanalysen zum primären Endpunkt ergaben sich für Patient*innen mit einer LVEF <50% (n=1983), LVEF 50-59% (n=2058) und LVEF >60% (n=1947) Effekte von: HR 0,71 (95% KI 0,57; 0,88), HR 0,80 (95% KI 0,64; 0,99) und HR 0,87 (95% KI 0,69; 1,10); Bei Patient*innen unter 70 Jahren bzw. ab 70 Jahren von HR 0,88 (95% KI 0,70; 1,11 bzw. HR 0,75 (95% KI 0,64; 0,87), mit einer BMI < 30 bzw. ≥30 HR 0,74 (95% KI 0,62; 0,88) bzw. HR 0,85 (95% KI 0,70; 1,03) sowie mit bzw. ohne MRA-Behandlung zu Studienbeginn HR 0,87 (95% KI 0,71; 1,06) bzw. HR 0,73 (95% KI 0,62; 0,87). Tests auf Interaktion ergaben keine signifikanten Interaktions-p-Werte für die Subgruppen: LVEF p=0,2098, Alter p=0,2548, BMI p=0,3208 und MRA p=0,2169, d.h. keinen Hinweis auf Effektmodifikation durch diese Subgruppenmerkmale, so dass insgesamt von konsistenten Effekten auszugehen ist.	In der Hauptpublikation der Studie (Anker SD et al. N Engl J Med 2021;385:1451-61.) wird gesagt, dass die Ergebnisse für den primären Endpunkt für alle präspezifizierten Subgruppen konsistent sind: Zitate: „The effects on the incidence of primary outcome events were generally seen consistently across all prespecified subgroups, including patients with or without diabetes.“ “Our findings show that empagliflozin reduced the risk of cardiovascular death or hospitalization for heart failure in patients with heart failure and a preserved ejection fraction. This benefit was consistent across prespecified ejection fraction subgroups and was seen in patients with or without diabetes.“ Gegenüber der Gesamtpopulation können Effekte in einer Subgruppe aufgrund der geringeren statistischen Power bei kleiner Subgruppengröße nominal Signifikanz verlieren. In den aufgeführten Subgruppen der EMPEROR-Preserved-Studie liegen die Punktschätzer jedoch alle auf der Seite zugunsten von Empagliflozin und die Interaktionstests zeigen keine signifikanten Interaktions-p-Werte. Von daher gibt es keinen Hinweis, dass eine Effektmodifikation durch die Subgruppenmerkmale LVEF, Alter, BMI, MRA vorliegt. Die p-Werte für Interaktion sind abrufbar unter: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2021: Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Empagliflozin (Jardiance®), Modul 4 A, Tabelle 4-73, S. 224. 2022_03_28_Modul4_Empagliflozin.pdf (g-ba.de)	teils berücksichtigen Text ergänzt.

#	Empfehlung	Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung und Begründung der Leitlinien-gruppe
70	6.3 Medikamentöse Therapie bei Herzinsuffizienz mit erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion (HFpEF)	34	<p>In die EMPEROR-preserved- Studie zu Empagliflozin wurden 5988 Patient*innen mit einer LVEF >40% (HFmrEF und HFpEF) eingeschlossen, die größtenteils mit RAAS- Inhibitoren (81%), Betablockern (86%) und Diuretika (86%) vorbehandelt waren, 37% auch mit MRA</p> <p>In die DELIVER- Studie zu Dapagliflozin wurden 6263 Patient*innen mit einer LVEF >40% (HFmrEF und HFpEF) eingeschlossen, die größtenteils mit RAAS-Inhibitoren (78%), Betablockern (83%) und Diuretika (77%) vorbehandelt waren, 43% auch mit MRA</p>	<p>In die EMPEROR-preserved-Studie zu Empagliflozin wurden 5988 Patient*innen mit einer LVEF >40% (HFmrEF und HFpEF) eingeschlossen, die größtenteils mit RAS-Inhibitoren (81%), Betablockern (86%) und Diuretika (86%) vorbehandelt waren, 37% auch mit MRA</p> <p>In die DELIVER-Studie zu Dapagliflozin wurden 6263 Patient*innen mit einer LVEF >40% (HFmrEF und HFpEF) eingeschlossen, die größtenteils mit RAS- Inhibitoren (78%), Betablockern (83%) und Diuretika (77%) vorbehandelt waren, 43% auch mit MRA</p>	<p>RAAS Inhibitoren umfassen Inhibitoren des Renin-Angiotensin-Aldosteron Systems. Wenn MRA separat aufgelistet werden, sollte entsprechend von RAS Inhibitoren gesprochen werden, 81% wurden mit Inhibitoren des Renin- Angiotensin Systems behandelt (RAS Inhibitoren), MRA also Aldosteron Rezeptorantagonisten sind mit 37% extra aufgeführt.</p> <p>RAAS Inhibitoren umfassen Inhibitoren des Renin-Angiotensin-Aldosteron Systems</p> <p>78% wurden mit Inhibitoren des Renin- Angiotensin Systems behandelt (RAS Inhibitoren), MRA also Aldosteron Rezeptorantagonisten sind mit 43% extra aufgeführt</p>	berücksichtigen
92	Evidenzbeschreibung DELIVER-Studie	34	Nach median 2,3 Jahren war der Endpunkt bei 16,4% der Patient*innen unter Dapagliflozin aufgetreten, gegenüber	Nach median 2,3 Jahren war der Endpunkt bei 16,4% der Patient*innen unter Dapagliflozin aufgetreten, gegenüber 19,5% in der Placebo-Gruppe (HR 0,82 (95%	<p>Falsch, der Einzelendpunkt „Verslechterung der HI“: HR 0,79, 95%-KI 0,69; 0,91, p=0,001. > signifikante Reduktion unter Dapagliflozin!</p> <p>Referenzen: Solomon, Scott D et al. “Dapagliflozin in heart failure with preserved and mildly reduced ejection fraction: rationale and</p>	berücksichtigen Textänderung

#	Empfehlung	Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung und Begründung der Leitlinien-gruppe
			19,5% in der Placebo-Gruppe (HR 0,82 (95% KI 0,73; 0,92). Keiner der Einzelendpunkte wurde statistisch signifikant verbessert.	KI 0,73; 0,92). Während der Einzelendpunkt „Verschlechterung der Herzinsuffizienz“ unter Dapagliflozin signifikant reduziert war, wurde die CV-Mortalität numerisch, aber nicht signifikant, reduziert. Zudem wurden unter Dapagliflozin die Gesamthospitalisationen signifikant reduziert HR 0,89 (95% KI 0,82-0,98).	design of the DELIVER trial.” European journal of heart failure vol. 23,7 (2021): 1217-1225. doi:10.1002/ejhf.2249 Vaduganathan, Muthiah et al. “Dapagliflozin and All-Cause Hospitalizations in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction.” Journal of the American College of Cardiology vol. 81,10 (2023): 1004-1006. doi:10.1016/j.jacc.2022.12.026	
93	Evidenzbeschreibung DELIVER-Studie	34	In Subanalysen zum primären Endpunkt ergaben sich für Patient*innen mit einer LVEF ≤49% (n=2116) keine signifikanten Effekte (HR 0,87 (95% KI 0,72; 1,04), wohingegen Patient*innen mit einer LVEF 50–59% (n=2256) sowie ≥60% (n=1891) profitierten (HR 0,79 (0,65; 0,97) resp. HR 0,78 (95% KI 0,62; 0,98).	In Subanalysen zum primären Endpunkt ergaben sich konsistente Effekte, ohne Hinweis auf eine Effektmodifikation durch die LVEF. Für Patient*innen mit einer LVEF ≤49% (n=2116) allein wurden keine signifikanten Effekte (HR 0,87 (95% KI 0,72; 1,04) gesehen, wohingegen Patient*innen mit einer LVEF 50–59% (n=2256) sowie ≥60% (n=1891) profitierten (HR 0,79 (0,65; 0,97) resp. HR 0,78 (95% KI 0,62; 0,98).	Die Wirkung von Dapagliflozin auf den primären Endpunkt war in allen vordefinierten Untergruppen konsistent. Referenzen: Solomon, Scott D et al. “Dapagliflozin in heart failure with preserved and mildly reduced ejection fraction: rationale and design of the DELIVER trial.” European journal of heart failure vol. 23,7 (2021): 1217-1225. doi:10.1002/ejhf.2249	teils berücksichtigen Analog zu den anderen Texten Ergänzung von Informationen zu Effektivität in Abhängigkeit Geschlecht.
94	Evidenzbeschreibung DELIVER-Studie	34	... lediglich bei Patient*innen mit BMI <30 zeigte sich abweichend kein signifikanter Effekt.	Streichen, oder: „Dapagliflozin führte unabhängig vom BMI zu einer konsistenten Reduktion des primären zusammengesetzten Endpunkts.“	Die Wirkung von Dapagliflozin auf den primären Endpunkt war in allen vordefinierten Untergruppen konsistent. Dapagliflozin führte unabhängig vom BMI zu einer konsistenten Reduktion des primären zusammengesetzten Endpunkts. Referenzen: Solomon, Scott D et al. “Dapagliflozin in heart failure with	teils berücksichtigen (Satz streichen) Nicht systematisch recherchierte Literatur kann nicht berücksichtigt werden.

#	Empfehlung	Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung und Begründung der Leitlinien-gruppe
					<p>preserved and mildly reduced ejection fraction: rationale and design of the DELIVER trial." European journal of heart failure vol. 23,7 (2021): 1217-1225. doi:10.1002/ejhf.2249</p> <p>Adamson, Carly et al. "Dapagliflozin for heart failure according to body mass index: the DELIVER trial." European heart journal vol. 43,41 (2022): 4406-4417. doi:10.1093/eurheartj/ehac481</p>	
95	Evidenzbeschreibung	35	Zusammenfassend hatten beide SGLT2-Inhibitoren Effekte auf die jeweiligen klinischen Komposit-Endpunkte, aber die Effekte auf deren Einzelkomponenten waren teils inkonsistent. Mortalitätsendpunkte wurden in beiden Studien nicht signifikant verbessert.	Zusammenfassend hatten beide SGLT2-Inhibitoren Effekte auf die jeweiligen klinischen Komposit-Endpunkte. Mortalitätsendpunkte wurden in beiden Studien nicht signifikant verbessert, aber in einer gepoolten Metaanalyse aus DAPA-HF und DELIVER erreicht.	Siehe Punkte 13 und 14.	<p>teils berücksichtigen siehe auch Kommentar #89</p> <p>Textänderung</p> <p>Wenn nur eine Metaanalyse auf Basis selektiv ausgewählter Studien vorliegt, ist eine Beurteilung auf Primärstudienbasis, die in einer systematischen Recherche identifiziert wurden, hochwertiger.</p>
96	Evidenzbeschreibung	35	Auf Basis dieser Ergebnisse hat die EMA die Zulassung für Empagliflozin und Dapagliflozin auf Patient*innen mit HFpEF erweitert	Auf Basis dieser Ergebnisse hat die EMA die Zulassung für Empagliflozin und Dapagliflozin auf Patient*innen mit HFmrEF und HFpEF erweitert.	s. jeweilige EPAR (Dapagliflozin, Empagliflozin).	berücksichtigen (nur Zulassungsinformation)
97	6.4 Empfehlungen zur praktischen Durchführung einer medikamentösen Therapie, 6.4.1 Titrierung und Dosierung	35	§ Initiierung möglichst nacheinander, nicht > 2 Substanzen gleichzeitig, § Titrierung möglichst in 2- bis 4-wöchentlichen Intervallen	§ Initiierung möglichst nacheinander, nicht > 2 Substanzen gleichzeitig, § Ein Großteil des Nutzens der Basistherapien tritt innerhalb von 30 Tagen nach Beginn der Behandlung ein (Referenz: McMurray et al.). Um	<p>Auszug ESC-Guideline Update: Empfehlung IB "Based upon the results of STRONG-HF, high-intensity care for initiation and rapid up-titration of oral HF therapies and close follow-up in the first 6 weeks after discharge for an acute HF hospitalization is recommended to reduce HF readmission or all-cause death."</p> <p>Referenzen: McDonagh, Theresa A et al. "2023 Focused Update of the</p>	<p>teils berücksichtigen</p> <p>Textänderung, um ambulanten Kontext zu verdeutlichen.</p> <p>Da empfohlen wird, nicht mehr als zwei Substanzen gleichzeitig zu initiieren bzw. aufzutitrieren, ist eine Frist von 6 Wochen im ambulanten Kontext bereits sehr knapp.</p>

#	Empfehlung	Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung und Begründung der Leitlinien-gruppe
	6-20 e/k neu 2023			Rehospitalisierungen wegen Herzinsuffizienz und die Gesamtmortalität zu reduzieren, sollte die Initiation und schnelle Auf-titrierung aller vier Medikamen-tenklassen inner-halb von 6 Wochen an-gestrebt werden, unter Berücksichtigung der Verträglichkeit. § (Titrierung möglichst in 2- bis 4-wöchentlichen Intervallen)	<p>2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of a-cute and chronic heart failure." European heart journal, ehad195. 25 Aug. 2023, doi:10.1093/eurheartj/ehad195</p> <p>Mebazaa, Alexandre et al. "Safety, tolerability and efficacy of up-titration of guideline-directed medical therapies for acute heart failure (STRONG-HF): a multinational, open-label, ran-domised, trial." Lancet (London, England) vol. 400,10367 (2022): 1938-1952. doi:10.1016/S0140-6736(22)02076-1</p> <p>McMurray, John J V, and Milton Packer. "How Should We Sequence the Treatments for Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction?: A Redefinition of Evidence-Based Medi-cine." Circulation vol. 143,9 (2021): 875-877. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.052926</p>	siehe auch Kommentar #77
106		35	SGLT2-Hemmer HFpEF		Basierend auf unter 1. genannter Leitlinie und aktuellen Stu-diendaten sollte die Empfehlung für SGLT2i bei HFpEF und HFmrEF auf die Empfehlungs-kategorie von Diuretika angeho-ben werden. Die aktuelle ESC-Leitlinie gibt für SGLT2i bei HFpEF und HFmrEF eine Klasse I-Empfehlung an. Diese Empfehlung basiert auf aktuellen Studiendaten aus DELIVER und EMPEROR-PRESERVED und sollte nach unserer Ansicht auch so in die NVL Chronische HI übernommen werden.	nicht berücksichtigen. Evidenz und Empfehlungsgrad wurden von der Leitlini-engruppe ausführlich diskutiert. In der formellen Ab-stimmung wurde nur für "sollte" ein Konsens erreicht, nicht aber für "soll".
25	Tabelle 2	36	Dyspnoe, Ödeme, Gewicht, Blut-druck, Herzfre-quenz vor Beginn; 2–3-mal wöchent-lich bis zum Errei-chen der Zieldo-sis/der maximal verträglichen Dosis bei gleichzeitig be-friedigendem The-rapeeffekt Elektrolyte, Nieren-retentionswerte, eGFR 2 vor Be-ginn; bei normalen Werten alle 1–2	Diese Empfehlung ist im stationären Setting si-cherlich sinnvoll, in der ambulanten Versorgung ist sie dagegen nicht rea-lisierbar.		nicht berücksichtigen Kein konkreter Änderungsvorschlag. Die Empfehlung wurde bewusst auch für den ambu-lanten Kontext formuliert und betrifft ausschließlich die Einstellung+P105sphase. Die Leitliniengruppe erhofft sich davon eine realisier-bare Operationalisierung durch das DMP Herzinsuffi-zenz.

#	Empfehlung	Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung und Begründung der Leitlinien-gruppe
			Wochen; bei pathologischen Werten individuell häufiger			
98	6.4 Empfehlungen zur praktischen Durchführung einer medikamentösen Therapie, SGLT2-Inhibitoren	38	Im chronischen Setting war in der Dapa-HF-Studie 3 Monate nach der Randomisierung der primäre Kompositendpunkt bei 10% (226/2373) der Patient*innen eingetreten gegenüber über 12% (296/2371) unter Placebo; was vor allem von der geringeren Rate an Hospitalisierungen (9% vs. 12%) getriggert war [6].	Im chronischen Setting wurde in der Dapa-HF-Studie der primäre Endpunkt bereits 28 Tage nach Randomisierung mit anhaltend statistisch signifikantem Nutzen erreicht (Berg et al.) 3 Monate nach der Randomisierung war der primäre Kompositendpunkt bei 10% (226/2373) der Patient*innen eingetreten gegenüber 12% (296/2371) unter Placebo; was vor allem von der geringeren Rate an Hospitalisierungen (9% vs. 12%) getriggert war [6].	Referenzen: Berg, David D et al. "Time to Clinical Benefit of Dapagliflozin and Significance of Prior Heart Failure Hospitalization in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction." JAMA cardiology vol. 6,5 (2021): 499-507. doi:10.1001/jamacardio.2020.7585	nicht berücksichtigen Die Hintergrundtexte umfassen nicht alle verfügbaren Daten, sondern eine Auswahl.
99	Weiterführende Informationen: Maßnahmen zur Verbesserung der Sicherheit während der Auftitrierung	38	Fehlen des Risikos von Hyperkaliämie und Therapiemöglichkeiten "-"	Aufnahme eines Abschnitts zu Hyperkaliämie und Therapiemöglichkeiten	Hyperkaliämie ist ein auch in der Leitlinie beschriebenes Risiko bei der Therapie RASi/MRA; laut aktueller Evidenz und Empfehlungen internationaler Leitlinien der ESC – Heart Failure (2021) ermöglicht die Gabe von Kaliumbindern bei Hyperkaliämie das Beibehalten und die Optimierung von RASi/MRA.1 Ein essentieller Aspekt, der unserer Meinung nach in diesem Abschnitt aufgenommen werden sollte ist das hohe Risiko für weitere Hyperkaliämie-Episoden in immer kürzer werdenden Intervallen nach einem Erstereignis, was die Notwendigkeit einer Langzeitbehandlung der Hyperkaliämie verdeutlicht2 – die langfristige Effektivität und Sicherheit moderner Kaliumbinder wie SZC ist mit hochgradiger Evidenz belegt.3 1) McDonagh TA, et al. Eur Heart J 2021; 42:3599-726 2) Thomsen RW, et al. J Am Heart Assoc. 2018;7:e008912 3) Roger SD, et al. Am J Nephrol 2019; 50:473-80	nicht berücksichtigen für aktuelle Version 4 der NVL berücksichtigen in Version 5 siehe Kommentar #78

#	Empfehlung	Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung und Begründung der Leitlinien-gruppe
26	Tabelle 3	39	Potenziell problematische Medikamente -Nennung von Metformin	Metformin streichen	Die angegebene mögliche Kontraindikation Herzinsuffizienz für eine Behandlung mit Metformin ist ein alter Hut – nicht mehr zu halten – siehe u.a. Eurich D, Majumdar S, Mc Alister F, Tsuyuki R, Johnson J. Improved clinical outcomes associated with metformin in patients with diabetes and heart failure. Diab Care 2005;28:2345-51	teils berücksichtigen redaktionelle Änderung Aussage ist konsistent mit NVL Diabetes
63	Tabelle 4, Zeile ‚SGLT2-Inhibitoren‘, Spalte ‚Elektrolyte‘	42		+	Da in den aktuellen Fachinformationen der SGLT2i Dapagliflozin (Forxiga*) bzw. Empagliflozin (Jardiance**) Kontrollen der Elektrolyte empfohlen werden, regen wir eine Ergänzung der Empfehlungen in Tabelle 4 an. [Forxiga 5/10mg ® Filmtabletten. Fach-information Februar 2023 bzw. Jardiance® Filmtabletten. Fachinformation Juli 2022. http://www.fachinfo.de] ----- * „Im Falle interkurrenter Erkrankungen, die zu einem Volumenmangel führen können (z. B. eine gastrointestinale Erkrankung), wird eine sorgfältige Überwachung des Volumenstatus (z. B. körperliche Untersuchung, Messungen des Blutdrucks, Labortests einschließlich Hämatokrit und Elektrolyte) empfohlen.“ ** „Bei Erkrankungen, die zu Flüssigkeitsverlust führen können (z. B. gastrointestinale Erkrankungen), wird bei mit Empagliflozin behandelten Patienten eine sorgfältige Überwachung des Volumenstatus (z. B. körperliche Untersuchung, Blutdruckmessung, Labortests einschließlich Hämatokrit) und der Elektrolyte empfohlen.“	nicht berücksichtigen Ein Monitoring der Elektrolyte (+HK) wird nur bei interkurrenten Erkrankungen, die zu einer Hypovolämie führen können, empfohlen, inkl. Nausea, Diarrhoe. Sonst keine regelhaften Elektrolyt-Messungen – auch lt. EMA/Fachinformation. Die Aufnahme von Ausnahmen bei interkurrenten Erkrankungen betrafe sonst (fast) alle der aufgeführten Wirkstoffe.
27	6-25 e	43	Bei unter Behandlung verbesserter LVEF und/oder verbesserter Symptomatik sollen die prognoseverbessernden Medikamente weder reduziert noch abgesetzt werden, sofern keine Unverträglichkeit oder Kontraindikation besteht	Einschränkung auf HF mit reduzierter EF. Bei HfPEF ist die Verbesserung der Prognose über die Besserung der Symptome hinaus nicht relevant		nicht berücksichtigen Die Empfehlung unterscheidet nicht zwischen HFREF, HFmrEF und HFpEF; die Formulierung mit "und/oder" deckt diese Szenarien ab. Aus Sicht der Leitlinien-gruppe ist dies nicht missverständlich.

#	Empfehlung	Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung und Begründung der Leitlinien-gruppe
100	6.4.5 „Dauerbehandlung, Indikationsprüfung und Absetzen“; Abschnitt Rationale für Empfehlungsnummer „6-25“	43	„Änderungen am Dosierungsschema wie auch das Absetzen können aber mit einer schlechteren Prognose assoziiert sein.“... „Aus indirekter Evidenz existieren zudem Hinweise auf kurzfristige negative Effekte bei Absetzen der Medikation.“	„Änderungen am Dosierungsschema wie auch das Absetzen sind aber mit einer schlechteren Prognose assoziiert.“... „Es gibt Evidenz zu negativen Effekten bei Absetzen der Medikation, wie eine Erhöhung der Morbidität und Mortalität. Ein Absetzen oder Reduzieren der Basismedikation aufgrund von Hyperkaliämie sollte deshalb nur erfolgen, wenn kaliumsenkende Maßnahmen nicht erfolgreich waren“	Wir empfehlen den Bezug zu aktueller, durch internationale Leitlinien gestützter Evidenz zu erhöhter Mortalität und Morbidität durch das Absetzen/Reduzieren von MRA und die Erwähnung moderner Kaliumbinder in diesem Abschnitt. Internationale Leitlinien der ESC - Heart Failure (2021) erläutern evidenzbasiert, dass die Gabe von Kaliumbindern bei Hyperkaliämie das Beibehalten und die Optimierung von MRA ermöglicht. ³ Eine Dosisreduktion oder ein Absetzen der RASI/MRA Therapie infolge eines Hyperkaliämie-Ereignisses ist mit gravierenden, negativen Folgen für Patienten verbunden: Das Mortalitätsrisiko verdoppelt sich ¹ . Das Morbiditätsrisiko erhöht sich um 55 % bei Absetzen der RAASI-Therapie und um 51 % bei einer Reduktion der RAASI-Therapie. ² 1) Epstein M, et al. Am J Manag Care 2015; 21:212-20 2) Kanda E, et al. BMC Nephrol 2023; 24:18. 3) McDonagh TA, et al. Eur Heart J 2021; 42:3599-726	nicht berücksichtigen Diese Empfehlung bezieht sich nur auf prognoseverbessernde HI-Medikation; einschränkend sind Kontraindikationen und Unverträglichkeit genannt; diese werden für keinen Fall näher beschrieben, daher auch nicht für Hyperkaliämie.
71	6.4.4 Medikamentenbezogene Verlaufskontrollen	44	Abb. Verlaufskontrollen	Ergänzung Zeile zu Vericiguat "+“ bei "Blutdruck"	Um die Vollständigkeit in der Darstellung der Tabelle zu gewährleisten, sollte Vericiguat ergänzt werden. Dies erlaubt der Leserschaft eine Übersicht zu den in der NVL-Leitlinie aufgeführten empfohlenen Medikamenten.	berücksichtigen Vorschlag übernehmen.
101	Empfehlungs-Nr 6-26	44	Bei Patient*innen mit Herzinsuffizienz soll die Indikation aller Medikamente regelmäßig überprüft werden. Besteht keine Indikation mehr, soll das Medikament abgesetzt werden.“	Ergänzung einer Fußnote: „Mit Ausnahme von modernen Kaliumbindern, für welche aufgrund der hohen Wahrscheinlichkeit des Wiederauftretens einer Hyperkaliämie eine Langzeitbehandlung sinnvoll ist.“	Dieser Punkt würde nicht für moderne Kaliumbinder zutreffen, zB sollte für SZC laut FI „Nach Erreichen einer Normokaliämie .. die kleinste wirksame ... Dosis zur Vorbeugung eines Wiederauftretens einer Hyperkaliämie etabliert werden.“ ¹ Das Auftreten einer Hyperkaliämie-Episode erhöht die Wahrscheinlichkeit für weitere Episoden in kürzeren Intervallen, deshalb ist eine Langzeitbehandlung sinnvoll, so berichteten Patienten mit HF von wiederkehrenden HK-Episoden in sukzessiv abnehmenden Zeitintervallen ² 1) Fachinformation Lokelma®, Stand Februar 2023 2) Thomsen RW, et al. J Am Heart Assoc. 2018;7:e008912.	nicht berücksichtigen Diese Empfehlung bezieht sich auf nicht-prognoseverbessernde Medikation für Begleiterkrankungen; in der Beispielliste sind Kaliumbinder nicht enthalten; eine Liste von Medikamenten, die nicht abgesetzt werden sollten, ist nicht enthalten und würde hier zu weit führen, zudem es immer einer individuellen Abwägung bedarf.