



DGK.

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
– Herz- und Kreislaufforschung e.V.

DG&M

Deutsche
Gesellschaft für
Innere Medizin



**Gemeinsame Stellungnahme zur
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V von**

**Vericiguat (VERQUVO®)
Herzinsuffizienz**

**Projektnummer IQWiG A21-120
IQWiG Bericht Nr. 1255 vom 13.12.2021
Vorgangsnummer 2021-09-15-D-724**

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	3
2. Stand des Wissens	4
3. Dossier und Bewertung von Vericiguat	4
3.1. Zweckmäßige Vergleichstherapie	4
3.2. Studien	5
3.2.1. Mortalität	5
3.2.2. Morbidität	6
3.2.3. Renale Morbidität	6
3.2.4. Gesundheitszustand, Lebensqualität	6
3.2.5. Unerwünschte Nebenwirkungen	7
3.3. Übertragbarkeit der Studiendaten auf Deutschland	7
3.4. Bericht des IQWiG	7
3.5. Ausmaß des Zusatznutzens	8
3.5.1. Hospitalisierungen	8
3.5.2. Verbesserung des klinischen Schweregrades	8
4. Zusammenfassung	9
5. Literatur	10
6. Autoren	11

1. Einleitung

Die chronische Herzinsuffizienz ist die häufigste Diagnose stationär behandelter Patienten in Deutschland. Die Zahl der stationär aufgenommenen Patienten steigt in Deutschland ständig, was auf eine Zunahme des Alters mit einer steigenden Inzidenz und Prävalenz von kardiovaskulären Erkrankungen, aber auch kardialen und nicht-kardialen Komorbiditäten assoziiert ist (1-3). Die chronische Herzinsuffizienz ist durch eine hohe Sterblichkeit und eine erhebliche Einschränkung der Lebensqualität gekennzeichnet. Daher besteht ein dringender Bedarf für weitere Therapie-Prinzipien, welche die hohe Morbidität und die Sterblichkeit zusätzlich zu etablierten Therapien weiter senken.

Die Standardmedikation der symptomatischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF, LVEF \leq 40%) besteht aus vier Substanzklassen entsprechend der aktuellen, 2021 publizierten Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (4). Dies umfasst Hemmstoffe des Renin-Angiotensin- sowie des Aldosteron-Systems (Angiotensin-Conversions-Enzym-Hemmern, AT1-Antagonisten, AT1-Antagonist Valsartan mit Zusatz eines Nephilysin-Inhibitors [Sacubitril/Valsartan], sowie die Mineralokortikoidantagonisten Spironolacton und Eplerenon), Betablocker und als neue Substanzen die „Sodium glucose transport inhibitors“ (SGLT2-Inhibitoren) wie Empagliflozin und Dapagliflozin. Für alle diese Substanzklassen konnte eine Reduktion der Mortalität sowie der Hospitalisierungsrate wegen Herzinsuffizienz bei Patienten mit chronischer HFrEF gezeigt werden. In den großen Studien dieser genannten Substanzen (Übersicht in (4)) wurden ausschließlich stabile Patienten eingeschlossen, die zumeist seit 4 Wochen eine stabile Standardtherapie der Herzinsuffizienz (nach den zum Studienzeitpunkt gültigen Empfehlungen) aufwiesen.

Mit Vericiguat steht nun eine völlig neue Substanzklasse zur Verfügung, die pathophysiologisch einen anderen Wirkungsmechanismus aufweist. Vericiguat wirkt dual, indem es einerseits selektiv die lösliche Guanylatzyklase (sGC) direkt stimuliert und so die Bildung des „second messengers“ cGMP fördert. Andererseits sensibilisiert Vericiguat das sGC-Enzym direkt für endogenes Stickstoffmonoxid (NO). So wird der bei Herzinsuffizienz pathophysiologisch bedeutsame Mangel an NO und cGMP direkt adressiert, und führt im kardiovaskulären System zu einer verbesserten myokardialen und vaskulären Funktion. Dies ist gekennzeichnet durch reduziertes kardiales Remodelling, eine geringere Fibrose sowie weniger Inflammation (5, 6). In der Phase 2b Dosisfindungsstudie zeigte sich bei HFrEF-Patienten mit kurz zurückliegender Herzinsuffizienz-Verschlechterung durch Vericiguat eine signifikante Reduktion des Biomarkers NT-proBNP (7).

In die folgende, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie VICTORIA (8) wurden Patienten mit Dekompensationsereignis innerhalb der letzten 6 Monate eingeschlossen. Bei 18% der eingeschlossenen Patienten war das Dekompensationsereignis kürzer als 3 Monate zurückliegend, bei 11% der Patienten erfolgte der Einschluss noch im Rahmen des für die Studie qualifizierenden stationären Krankenhausaufenthalts. Aus vorangegangenen Studien ist bekannt, dass eine sich verschlechternde chronische Herzinsuffizienz mit einem Dekompensationsereignis sowohl bei stationärer als auch bei ambulanter Behandlung ein statistisch signifikant schlechteres ereignisfreies Überleben aufweist im Vergleich zu einer stabilen chronischen Herzinsuffizienz-Population oder auch im Vergleich mit de-novo Herzinsuffizienz-Patienten (9-11). Für diese besonders vulnerable Patientenpopulation gab es bisher keine durch Studien abgesicherte Behandlung, da dieses Patientenkollektiv in den klassischen Studien zur Herzinsuffizienz überwiegend ausgeschlossen war. Mit Vericiguat wurde nun erstmals dieses Patientenkollektiv in der VICTORIA Studie selektiv adressiert. Es zeigte sich unabhängig von der bereits initiierten Herzinsuffizienz-spezifischen Begleitmedikation eine signifikante Reduktion des primären Endpunkts (Hazard Ratio (HR) 0,90,

95% Konfidenzintervall (KI) 0,82-0,98) aus kardiovaskulärem Tod und erster Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz.

2. Stand des Wissens

Vericiguat ist zugelassen für erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion, die nach einem kürzlich aufgetretenen Dekompensationsereignis, das eine i.v.-Therapie erforderte, stabilisiert wurden.

3. Dossier und Bewertung von Vericiguat

3.1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die Behandlungsoptionen für Herzinsuffizienz haben sich in den letzten 20 Jahren deutlich erweitert, beziehen sich aber ausschließlich auf die Therapie der Herzinsuffizienz an sich, die nach ESC-Leitlinien nun aus den vier Grundelementen der Therapie (ACE-Hemmer/ARNI, Beta-Blocker, MRA und SGLT2-Inhibitor) bestehen soll. Vericiguat dagegen ist indiziert bei Patienten mit symptomatischer chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion, die nach einem kürzlich aufgetretenen Dekompensationsereignis, das eine i.v.-Therapie erforderte, stabilisiert wurden. Für diese Patienten gibt es neben den genannten vier Grundelementen der Therapie keine Therapie zur Vermeidung insbesondere kurzfristig auftretender erneuter Dekompensationsereignisse. Digitalispräparate gelten bei Patienten ohne tachykardes Vorhofflimmern als Ultima ratio, da sie selbst als arrhythmogen gelten und der Plasmaspiegel überwacht werden muss. Mögliche und erwünschte Dosiserhöhungen der Substanzen, die die Grundelemente der Therapie bilden, stellen den klinisch tätigen Arzt aufgrund bestehender Komorbiditäten (Hypotonie, Hyperkaliämie, Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus,) vor Herausforderungen, da sie zwar eingenommen werden, es trotzdem zu Dekompensationsereignissen kommt und Dosissteigerungen oftmals nicht vertragen werden. Am ehesten als zweckmäßige Vergleichstherapie anzusehen ist mithin die optimierte Standardtherapie zur Behandlung der symptomatischen chronischen Herzinsuffizienz, soweit dies toleriert wird, sowie zusätzlich die Therapie der zugrundeliegenden Erkrankungen, wie z.B. Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, Herzklappenerkrankungen, koronarer Herzkrankheit, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie sowie der Begleitsymptome.

In der VICTORIA Studie ist die zweckmäßige Vergleichstherapie, welche der Standardtherapie der Herzinsuffizienztherapie entspricht, analog zu anderen Studien gut implementiert. Im deutschen Versorgungsspektrum zwischen 2009 bis 2013 weisen nur 56% (NYHA II) bis 67% (NYHA III) der Patienten eine Evidenz-basierte Herzinsuffizienzmedikation auf (12). Daher ist die leitlinientreue Behandlungsintensität in der VICTORIA Studie wesentlich intensiver durchgeführt als in Deutschland üblich.

Für die Routine-Versorgung mit neuen Substanzen (ARNI und SGLT-2-Inhibitoren) lag Rekrutierungszeitraum kurz nach der Zulassung von Sacubitril-Valsartan (ARNI), jedoch vor der Etablierung der SGLT-2-Hemmer als Standardtherapie bei Herzinsuffizienz. Somit waren ARNI nur bei einem kleinen Teil der Patienten bereits zu Studienbeginn etabliert, dieser Anteil verdoppelte sich jedoch im Verlauf der Nachverfolgung, was belegt, dass unter Studienbedingungen kontinuierlich die Therapie intensiviert wurde.

3.2. Studien

Die VICTORIA Studie ist eine randomisierte, doppelblinde, parallele, Placebo-kontrollierte, multi-zentrische Phase-III-Studie, die erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz (NYHA II–IV), die einen herzinsuffizienzbedingten Krankenhausaufenthalt innerhalb der letzten 6 Monate hatten oder eine ambulante i.v.-Diuretika-Therapie innerhalb der letzten 3 Monate benötigten (zur Vermeidung eines Krankenhausaufenthaltes) und eine Ejektionsfraktion von <45% aufwiesen. Die Population entspricht der in den aktuellen Leitlinien zur Herzinsuffizienz benannten Population mit „Worsening Heart Failure“, einer Hochrisikopopulation. Die Studienpopulation nach Randomisierung: Vericiguat (n=2.526) und Placebo (n=2.524). Die Studiendauer war ereignisbasiert angelegt und damit variabel.

Endpunkte

Der primäre Endpunkt war ein kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulär-bedingtem Tod und Herzinsuffizienz-bedingter Hospitalisierung. Sekundäre und explorative Endpunkte waren kardiovaskulär-bedingter Tod, Gesamtmortalität, Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung und ein kombinierter Endpunkt aus Gesamtmortalität und Herzinsuffizienz-bedingter Hospitalisierung. Zudem wurde ein kombinierter Endpunkt aus Herzinsuffizienz-bedingter Hospitalisierung und Herzinsuffizienz-bedingter Visite, das Auftreten einer dringenden Herzinsuffizienz-bedingten Visite, die Herzinsuffizienz-bedingten Gesamthospitalisierungen (erste und wiederkehrende), die Anzahl an Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierungen, der kombinierte Endpunkte aus kardiovaskulär-bedingtem Tod, Myokardinfarkt-bedingter Hospitalisierung und Schlaganfall-bedingter Hospitalisierung sowie die Myokardinfarkt-bedingten Hospitalisierungen analysiert. Weiterhin wurden die Schlaganfall-bedingten Hospitalisierungen, die kardiovaskulär-bedingte Hospitalisierungen, sowie die unerwünschten Wirkungen allgemein, sowie die Änderungen der Lebensqualität (European Quality of Life 5 Dimension (EQ-5D) VAS, Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ)).

3.2.1. Mortalität

Der kombinierte Endpunkt aus kardiovaskulär-bedingter Tod und Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung ist primärer Endpunkt der VICTORIA-Studie und war definiert als Zeit ab Randomisierung bis zum ersten Auftreten des kardiovaskulär-bedingten Todes oder der Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierung. Es zeigte sich eine signifikante ($p= 0,008$) relative Risikoreduktion (Population LVEF <40%) auf 0,88 (95%-KI 0,80 - 0,97) von Vericiguat gegenüber Placebo.

Die Gesamtmortalität war ein sekundärer Endpunkt der VICTORIA-Studie und war definiert als Zeit ab Randomisierung bis zum Tod aufgrund jeglicher Ursache. Es zeigte sich keine signifikante Risikoreduktion (Population LVEF <40%) auf 0,94 (95%-KI 0,83 - 1,07) von Vericiguat gegenüber Placebo.

Die kardiovaskuläre Mortalität war ein sekundärer Endpunkt der VICTORIA-Studie und war definiert als Zeit ab Randomisierung bis zum kardiovaskulär-bedingten Tod. Es zeigte sich ebenfalls keine signifikante Risikoreduktion (Population LVEF <40%) auf 0,92 (95%-KI 0,80 - 1,06) von Vericiguat gegenüber Placebo.

3.2.2. Morbidität

Die Behandlung mit Vericiguat (Population LVEF<40%) resultierte in einer Verringerung des Risikos einer Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierung (Morbidität) um 12% im Vergleich zur Behandlung mit Placebo (HR [95%-KI]: 0,88 [0,79; 0,99]; p=0,029).

Der kombinierte Endpunkt aus Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung und dringende Herzinsuffizienz-bedingter Visite war ein explorativer Endpunkt der VICTORIA-Studie und war definiert als Zeit ab Randomisierung bis zum ersten Auftreten einer Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierung oder einer dringenden Herzinsuffizienz-bedingten Visite. Die Behandlung mit Vericiguat resultierte in einer Verringerung des Risikos eines Auftretens einer Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierung oder einer dringenden Herzinsuffizienz-bedingten Visite um 12% im Vergleich zur Behandlung mit Placebo (HR [95%-KI]: 0,88 [0,79; 0,98]; p=0,022).

Die Herzinsuffizienz-bedingte Gesamthospitalisierung (erste und wiederkehrende) ist ein sekundärer Endpunkt der VICTORIA-Studie und war definiert als Zeit ab Randomisierung bis zur Herzinsuffizienz-bedingten Gesamthospitalisierung (erste und wiederkehrende). Die Behandlung mit Vericiguat resultierte in einer Verringerung des Risikos der Herzinsuffizienz-bedingten Gesamthospitalisierung (erste und wiederkehrende) um 14% im Vergleich zur Behandlung mit Placebo (HR [95%-KI]: 0,86 [0,79; 0,95]; p=0,001).

3.2.3. Renale Morbidität

Die Behandlung mit Vericiguat (Population LVEF<40%) resultierte nicht in einer Verschlechterung renaler Endpunkte (GFR, Kreatinin), oder in gehäufterem Auftreten von Elektrolytstörungen gegenüber Placebo.

3.2.4. Gesundheitszustand, Lebensqualität

Der European Quality of Life 5 Dimension (EQ-5D), genutzt als ein explorativer Endpunkt der VICTORIA-Studie (Population LVEF<40%), ist ein generisches Erhebungsinstrument zum selbstberichteten Gesundheitszustand eines Patienten. Die Behandlung mit Vericiguat resultierte in einem größeren Anteil an Patienten, die eine Verbesserung des Baseline-Wertes der EQ-5D VAS um mindestens 7, 10 oder 15 Punkte zu Woche 32 aufwiesen, im Vergleich zu der Behandlung mit Placebo. Der Anteil an Patienten, bei denen eine Verschlechterung des Scores um mindestens 7, 10 oder 15 Punkte beobachtet wurde, war jeweils kleiner im Vericiguat-Arm als im Placebo-Arm. Für die ergänzende Analyse der Verschlechterung der EQ-5D VAS um mindestens 15 Punkte zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für die Behandlung mit Vericiguat gegenüber der Behandlung mit Placebo. Für alle anderen Responder-Analysen der Verbesserung bzw. der Verschlechterung der EQ-5D VAS zeigen sich numerische Vorteile für die Behandlung mit Vericiguat gegenüber der Behandlung mit Placebo.

Der Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ), ein weiterer explorativer Endpunkt der VICTORIA-Studie, ist ein 23-teiliger Fragebogen zur Selbstbeurteilung des Patienten, inwiefern sich seine Herzinsuffizienz oder deren Behandlung auf verschiedene Domänen auswirkt. Die Behandlung mit Vericiguat resultierte in einem größeren Anteil an Patienten, die eine Verbesserung des Baseline-Wertes des KCCQ – SLS um mindestens 5 oder 15 Punkte zu Woche 32 aufwiesen, im Vergleich zu der Behandlung mit Placebo. Der Anteil an Patienten, bei denen eine Verschlechterung des Scores um mindestens 5 oder 15 Punkte beobachtet wurde, war jeweils kleiner im

Vericiguat-Arm als im Placebo-Arm. Für die ergänzende Analyse der Verschlechterung des KCCQ – SLS um mindestens 15 Punkte zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für die Behandlung mit Vericiguat gegenüber der Behandlung mit Placebo. Für alle anderen Responder-Analysen der Verbesserung bzw. der Verschlechterung des KCCQ – SLS zeigen sich numerische Vorteile für die Behandlung mit Vericiguat gegenüber der Behandlung mit Placebo.

3.2.5. Unerwünschte Nebenwirkungen

Die Analyse der UE basierte auf der ASaT-Population der Zielpopulation. Die ASaT-Population umfasste alle randomisierten Patienten der Zielpopulation (Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening), die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen für UE, SUE, milden UE, moderaten UE, schweren UE, zum Tod führenden UE, sowie mit Therapieabbrüchen assoziierten UE.

3.3. Übertragbarkeit der Studiendaten auf Deutschland

17 % der Studienpatienten in der VICTORIA-Studie wurden in Westeuropa eingeschlossen. Die Begleittherapien und die Versorgung der Patienten in Deutschland entspricht dem in Deutschland üblichen Vorgehen und ist nicht unterschiedlich zur Gesamtpopulation. Die Daten der Studie sind deshalb gut auf Deutschland übertragbar.

3.4. Bericht des IQWiG

Das IQWiG sieht bei Patienten unter 75 Jahre einen Zusatznutzen, kann diesen aber nicht quantifizieren. Für Patienten, die 75 Jahre und älter sind, sieht das IQWiG keinen Beleg für einen Zusatznutzen.

Die Definition einer Subgruppe (in diesem Fall Patienten ≥ 75 Jahre), die nicht von der Therapie profitieren, ist nicht ohne Probleme und erscheint mitunter willkürlich. Unseres Erachtens wäre es sinnvoller, Alter als kontinuierliche Variable zu betrachten (siehe Abbildung 1). Hieraus lässt sich unserer Ansicht nach kein spezifischer Altersgrenzwert (sowohl zu hohem als auch zu niedrigem Alter) definieren.

Ähnliches ergibt sich, wenn man sich die Punktschätzer für unterschiedliche Altersbereiche aus der Originalpublikation analysiert. Die in der Gesamtpopulation der VICTORIA-Studie ermittelte hazard ratio von 0,9 ist jeweils im 95%-Konfidenzintervall jedes Punktschätzers unterschiedlicher Altersbereiche enthalten (beispielsweise 0,81 (95%-Konfidenzintervall 0,70-0,95) für Studienteilnehmer unter 65 Jahre und 1,04 (95%-Konfidenzintervall 0,88-1,21) für Studienteilnehmer ≥ 75 Jahre).

Zusammenfassend ist es unseres Erachtens nicht zulässig, post-hoc eine Subgruppe herauszusuchen und dann unterschiedliche Grade des Zusatznutzens zu postulieren, wenn insbesondere keine biologische / klinische Plausibilität gegeben ist.

Figure 7. Treatment Hazard Ratio (Vericiguat / Placebo) by Age (years): Time to the First Event of Heart Failure Hospitalization or Cardiovascular Death

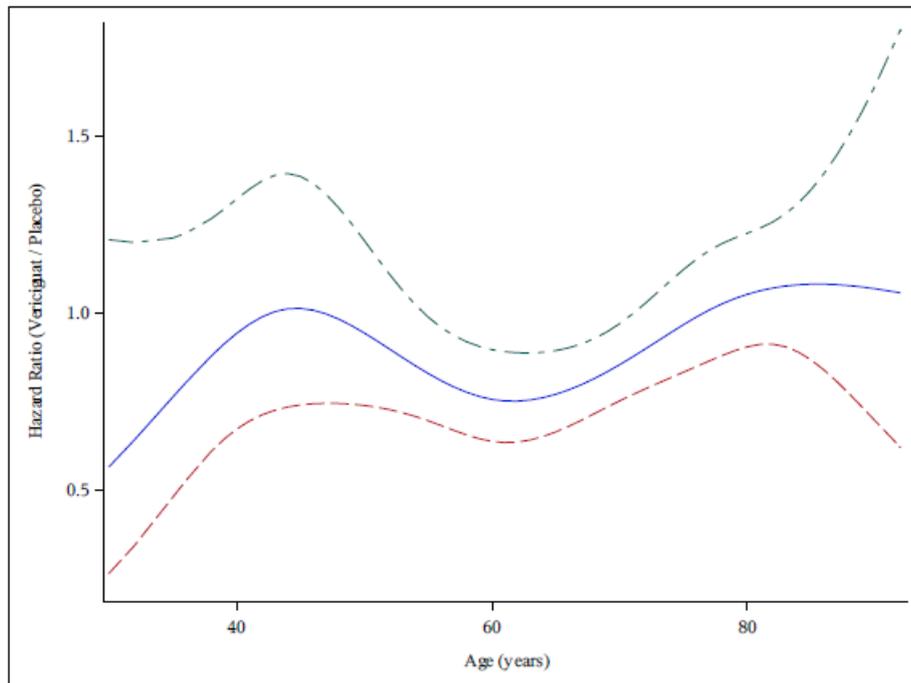


Abbildung 1: Hazard Ratio (Vericiguat versus Placebo) auf den primären kombinierten Endpunkt: Zeit bis zur ersten Herzinsuffizienz-Hospitalisierung oder kardiovaskulärer Tod in Abhängigkeit vom Alter. Die durchgezogene Linie zeigt den Punktschätzer, die gestrichelten Linien markieren das 95%-Konfidenzintervall für den Punktschätzer. (13)

3.5. Ausmaß des Zusatznutzens

Die Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens beruht auf einer großen Studie, entsprechend kann nur ein Hinweis zum Ausmaß des Zusatznutzens gesehen werden. Diese Studie (VICTORIA) hat gezeigt, dass der primäre Endpunkt Tod aus kardiovaskulärer Ursache oder Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz signifikant gesenkt wurde. Wir sehen darin eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens. Entsprechend gibt es für Vericiguat einen Hinweis für einen geringen Zusatznutzen in der Behandlung von Patienten mit Herzinsuffizienz und kürzlich stattgehabtem Dekompensationsereignis.

3.5.1. Hospitalisierungen

Der primäre Endpunkt der VICTORIA-Studie setzte sich zusammen aus kardiovaskulärem Tod und Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz. Für die Endpunktkomponente Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz ergibt sich eine Hazard Ratio von 0,88 (95%-Konfidenzintervall 0,79-0,99) mit einer absoluten Risikoreduktion von 3,9 Prozentpunkten.

3.5.2. Verbesserung des klinischen Schweregrades

Hospitalisierungen wegen Herzinsuffizienz sind Zeichen für das Fortschreiten der Erkrankung, eine Reduktion der Hospitalisierung kann deshalb mit einem hemmenden Einfluss auf den Pro-

gress der Herzinsuffizienz gleichgesetzt werden und stellt den wesentlichen Faktor für die Verbesserung des klinischen Schweregrades da. Die Lebensqualität als vom Patienten berichteter Endpunkt konnte durch Vericiguat positiv beeinflusst werden. So zeigten 57,6 % der Patienten unter Vericiguat, aber nur 53,1 % der Patienten unter Placebo eine Verbesserung von mindestens 5 Punkten im overall summary score des Kansas City Cardiomyopathy Questionnaires, (KCCQ) einem Standardfragebogen zur Erfassung der Lebensqualität bei Patienten mit Herzinsuffizienz. Die Verbesserung um mindestens 5 Punkte wird in der gängigen Herzinsuffizienzliteratur als klinisch relevant angesehen (14).

4. Zusammenfassung

Für Patienten mit Herzinsuffizienz allgemein, jedoch insbesondere für die Hochrisiko-Population der Patienten mit sich verschlechternder Herzinsuffizienz besteht dringender Handlungsbedarf, da diese Patienten neben einer hohen Mortalität und hohen Morbidität auch eine starke Einschränkung der Lebensqualität aufweisen.

Die Daten der confirmatorischen VICTORIA Studie liefern den Beleg für die Wirksamkeit der Therapie mit Vericiguat zusätzlich zur Leitlinien-relevanten Begleittherapie im Sinne eines geringen Zusatznutzens für Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz, reduzierter Ejektionsfraktion und kürzlichem Verschlechterungsereignis.

5. Literatur

1. Deutscher Herzbericht 2020; Sektorenübergreifende Versorgungsanalyse zur Kardiologie, Herzchirurgie und Kinderherzmedizin in Deutschland. 2020. PMID: <https://www.herzstiftung.de/system/files/2021-06/Deutscher-Herzbericht-2020.pdf>. PMCID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34447992/>.
2. Savarese G, Lund LH. Global Public Health Burden of Heart Failure. *Card Fail Rev.* 2017;3(1):7-11. PMID: 28785469. PMCID: PMC5494150. DOI: 10.15420/cfr.2016:25:2.
3. Stork S, Handrock R, Jacob J, Walker J, Calado F, Lahoz R, et al. Epidemiology of heart failure in Germany: a retrospective database study. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society.* 2017;106(11):913-22. PMID: 28748265. PMCID: PMC5655572. DOI: 10.1007/s00392-017-1137-7.
4. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Bohm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021;42(36):3599-726. PMID: 34447992. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab368.
5. Gheorghiade M, Marti CN, Sabbah HN, Roessig L, Greene SJ, Bohm M, et al. Soluble guanylate cyclase: a potential therapeutic target for heart failure. *Heart failure reviews.* 2013;18(2):123-34. PMID: 22622468. DOI: 10.1007/s10741-012-9323-1.
6. Armstrong PW, Roessig L, Patel MJ, Anstrom KJ, Butler J, Voors AA, et al. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of the Efficacy and Safety of the Oral Soluble Guanylate Cyclase Stimulator: The VICTORIA Trial. *JACC Heart failure.* 2018;6(2):96-104. PMID: 29032136. DOI: 10.1016/j.jchf.2017.08.013.
7. Gheorghiade M, Greene SJ, Butler J, Filippatos G, Lam CS, Maggioni AP, et al. Effect of Vericiguat, a Soluble Guanylate Cyclase Stimulator, on Natriuretic Peptide Levels in Patients With Worsening Chronic Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: The SOCRATES-REDUCED Randomized Trial. *JAMA.* 2015;314(21):2251-62. PMID: 26547357. DOI: 10.1001/jama.2015.15734.
8. Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, Ezekowitz J, Hernandez AF, Butler J, et al. Vericiguat in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2020;382(20):1883-93. PMID: 32222134. DOI: 10.1056/NEJMoa1915928.
9. Butler J, Yang M, Manzi MA, Hess GP, Patel MJ, Rhodes T, et al. Clinical Course of Patients With Worsening Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(8):935-44. PMID: 30819362. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.11.049.
10. Degoricija V, Trbusic M, Potocnjak I, Radulovic B, Teresak SD, Pregartner G, et al. Acute Heart Failure developed as worsening of Chronic Heart Failure is associated with increased mortality compared to de novo cases. *Scientific reports.* 2018;8(1):9587. PMID: 29942050. PMCID: PMC6018547. DOI: 10.1038/s41598-018-28027-3.
11. Greene SJ, Mentz RJ, Felker GM. Outpatient Worsening Heart Failure as a Target for Therapy: A Review. *JAMA Cardiol.* 2018;3(3):252-9. PMID: 29387880. PMCID: PMC7474527. DOI: 10.1001/jamacardio.2017.5250.
12. Stork S, Handrock R, Jacob J, Walker J, Calado F, Lahoz R, et al. Treatment of chronic heart failure in Germany: a retrospective database study. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society.* 2017;106(11):923-32. PMID: 28748266. PMCID: PMC5655600. DOI: 10.1007/s00392-017-1138-6.
13. EMA. Verquvo - Public assessment report. 2021. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/verquvo>.
14. Butler J, Khan MS, Mori C, Filippatos GS, Ponikowski P, Comin-Colet J, Roubert B, Spertus JA, Anker SD. Minimal clinically important difference in quality of life scores for patients with heart failure and reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2020;22:999-1005. PMID: 32239794 DOI: 10.1002/ejhf.1810

6. Autoren

Diese gemeinsame Stellungnahme wurde für die Fachgesellschaften erarbeitet von

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

Prof. Dr. Birgit Aßmus, Gießen (federführend)

Prof. Dr. Frank Edelmann, Berlin

Prof. Dr. Stephan von Haehling, Göttingen

Prof. Dr. Bernd Nowak, Frankfurt

Prof. Dr. Tim Friede, Göttingen

Prof. Dr. Rolf Wachter, Leipzig

Prof. Dr. Wolfram-Hubertus Zimmermann, Göttingen

Prof. Dr. Burkert Pieske, Berlin

[Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. \(DGIM\)](#)

Prof. Dr. Georg Ertl, Würzburg

[Deutsche Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation von Herz-Kreislaufkrankungen e.V. \(DGPR\)](#)

Priv.-Doz. Dr. Kurt Bestehorn, Dresden

Prof. Dr. Axel Schlitt, Quedlinburg

Prof. Dr. Bernhard Schwaab, Timmendorfer Strand