

Kardiologie 2024 · 18:44–48
<https://doi.org/10.1007/s12181-023-00643-y>
Angenommen: 21. September 2023
Online publiziert: 20. Oktober 2023
© Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. Published by Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature - all rights reserved 2023



Sacubitril/Valsartan in der Primärtherapie der Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF)

Bernd Nowak¹ · Ernst Geiß² · Michael Böhm³ · Joachim Weil⁴ · Jana Boer^{5,6}

¹ CCB, Cardioangiologisches Centrum Bethanien, AGAPLESION BETHANIE KRANKENHAUS, Medizinisches Versorgungszentrum, Frankfurt a. M., Deutschland

² Kardiocentrum Frankfurt an der Klinik Rotes Kreuz, Frankfurt a. M., Deutschland

³ Innere Medizin III, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg, Deutschland

⁴ Herz- und Gefäßzentrum, Sana Kliniken Lübeck GmbH, Lübeck, Deutschland

⁵ Kardiologische Praxis, Erfurt, Deutschland

⁶ Kommission für Klinische Kardiovaskuläre Medizin, Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, Düsseldorf, Deutschland

Zusammenfassung

In der medikamentösen Therapie der HFrEF wird Sacubitril/Valsartan als Primärtherapie ohne zwingende Vorbehandlung mit ACE-I/ARB in allen internationalen Leitlinien empfohlen. Die gleichzeitige Kombination von Sacubitril/Valsartan gemeinsam mit Betablockern, Mineralokortikoidrezeptorantagonisten und SGLT2-Inhibitoren löst die früher empfohlene sequenzielle Therapie mit langsamer Auftitration zur maximal tolerierten Dosis ab. Das vorliegende Papier fasst die Evidenz hierfür zusammen. Durch diese kombinierte Primärtherapie können Mortalität und Rehospitalisierungsrate gesenkt und die Lebensqualität von Patienten kann verbessert werden.

Schlüsselwörter

Akute Herzinsuffizienz · Chronische Herzinsuffizienz · HFrEF · Sequenzielle Herzinsuffizienztherapie · Primäre Herzinsuffizienztherapie

Präambel

Dies ist eine Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e. V. (DGK), die den gegenwärtigen Erkenntnisstand wiedergibt und allen Ärzten und ihren Patienten die Entscheidungsfindung erleichtern soll. Es werden publizierte, relevante Studien herangezogen, gelöste Fragen beantwortet und ungelöste aufgezeigt. Es wird eine Empfehlung abgegeben, für welche Patienten das vorgestellte (diagnostische und/oder therapeutische) Verfahren infrage kommt. Der Zusammenhang zwischen der jeweiligen Empfehlungsklasse und dem zugehörigen Evidenzgrad ist gekennzeichnet.

Die Stellungnahme ersetzt nicht die ärztliche Evaluation des individuellen Pa-

tienten und die Anpassung der Diagnostik und Therapie an dessen spezifische Situation.

Einleitung

In der Nutzenbewertung von Sacubitril/Valsartan im Rahmen des AMNOG-Verfahrens (Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz) wurde für Patienten mit Herzinsuffizienz ohne Diabetes mellitus ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen und für Patienten mit Herzinsuffizienz mit Diabetes mellitus ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen auf Basis der PARADIGM-HF-Studie [5] festgestellt (<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/213/>). Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzier-

Der Verlag veröffentlicht die Beiträge in der von den Autorinnen und Autoren gewählten Genderform. Bei der Verwendung des generischen Maskulinums als geschlechtsneutrale Form sind alle Geschlechter impliziert.



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

ter Ejektionsfraktion (HFrEF), ohne Vorbehandlung mit einem ACE-Hemmer (ACE-I) oder einem Angiotensinrezeptorblocker (ARB) wurden in der Zulassungsstudie PARADIGM-HF jedoch *nicht* untersucht.

Bei der sequenziellen Therapie werden initial ACE-I/ARB und Betablocker gegeben und dann schrittweise in der Dosis gesteigert, gefolgt von der durch Symptomatik und linksventrikulärer Ejektionsfraktion gesteuerten Einleitung von MRA oder Ivabradin oder dem Ersatz von ACE-I/ARB durch Sacubitril/Valsartan. Diese schrittweise Einführung und Steigerung der Medikation kann Monate dauern und wird häufig nicht komplett umgesetzt.

Sacubitril/Valsartan wird dennoch zunehmend in der Primärtherapie der HFrEF gleichzeitig mit Betablockern, SGLT2-Inhibitoren und Mineralokortikoidrezeptorantagonisten (MRA) eingesetzt. Dies löst die früher empfohlene sequenzielle Therapie mit langsamer Auftitration ab und ist bereits in den aktuellen Leitlinien implementiert. Die KV-Hessen hat in einem Infoblatt vor möglichen Regressen bei einer Verordnung oder Weiterverordnung von Sacubitril/Valsartan als Primärtherapie ohne Vorbehandlung mit einem ACE-I/ARB gewarnt.

Bei zuvor mit ACE-I therapierten Patienten mit und ohne Diabetes mellitus stellt die Weiterverordnung von Sacubitril/Valsartan bundesweit eine budgetschonende Praxisbesonderheit dar (Gemeinsame Schiedsstelle nach § 130b Abs. 4 SGB V, Schiedsspruch vom 17.03.2017).

Vor diesem Hintergrund stellt die vorliegende Stellungnahme den aktuellen Stand der Wissenschaft zur Primärtherapie mit Sacubitril/Valsartan bei Herzinsuffizienz dar, um ggf. die Argumentation gegenüber den Kostenträgern zu unterstützen.

Studienlage

In der *PIONEER-HF-Studie* (Comparison of Sacubitril-Valsartan versus Enalapril on Effect on NT-proBNP in Patients Stabilized from an Acute Heart Failure Episode) [12] wurden 881 Patienten mit akut dekompensierter Herzinsuffizienz auf eine Therapie mit Enalapril oder Sacubitril/Valsartan randomisiert. Von diesen waren 52,1% nicht mit einem ACE-I/ARB vorbehandelt. Die Therapie mit Sacubitril/Valsartan führte bereits in der ersten Woche der Therapie zu einem signifikant stärkeren Abfall des NT-proBNP im Vergleich zu Enalapril. NT-proBNP ist als Biomarker für neurohormonelle Aktivierung zur Einschätzung der ventrikulären Entlastung und des hämodynamischen Stresses und nachfolgende kardiovaskuläre Ereignisse validiert und akzeptiert. Parallel kam es zu einer Verringerung des hochsensitiven Troponin T als Biomarker für Myokardschäden und ebenfalls als Prädiktor einer schlechteren Prognose bei Patienten mit Herzinsuffizienz. Nebenwirkungen wie Verschlechterung der Nierenfunktion, Hyperkaliämie oder symptomatische Hypotonie unterschieden sich nicht zwischen den Gruppen. Die Primärtherapie mit Sacubitril/Valsartan reduzierte das Risiko einer Re-Hospitalisierung nach 8 Wochen von 13,8% auf 8,0% („number needed to treat“ 13, relatives Risiko 0,56; 95%-KI 0,37–0,84) [12].

In der *TRANSITION-Studie* (Comparison of Pre- and Post-discharge Initiation of Sacubitril/Valsartan Therapy in HFrEF Patients After an Acute Decompensation Event) [8] wurden 991 Patienten nach dekompensierter Herzinsuffizienz untersucht. Die primäre Gabe von Sacubitril/Valsartan wurde mit einem späteren Therapiebeginn nach Entlassung verglichen. Die Gabe von Sacubitril/Valsartan im Krankenhaus gegenüber der späteren Therapie führte zu einer Reduktion des NT-proBNP bei Entlassung um 28% vs. 4%, wobei 46% vs. 18% der Patienten eine besonders günstige NT-proBNP-Reduktion (Wert <1000 pg/ml oder Rückgang >30%) erzielten ($p < 0,001$). Im weiteren Verlauf bis 10 Wochen glichen sich die Werte an. Ein positives Ansprechen des NT-proBNP hatte ein niedrigeres Risiko einer erneuten Herzinsuffizienz-Rehospita-

lisierung oder eines kardiovaskulären Todes innerhalb von 26 Wochen zur Folge (Hazard Ratio: 0,57; 95%-KI: 0,38–0,86; $p = 0,007$). Prädiktor für ein verringertes Risiko war u.a. keine vorherige Therapie mit einem ACE-I/ARB.

Der Einfluss einer Primärtherapie mit Sacubitril/Valsartan auf die Lebensqualität früh nach Therapieeinleitung wurde in einem Register ambulanter Patienten mit einer LVEF $\leq 40\%$ in den USA untersucht [3]. Der Gesundheitszustand wurde mithilfe des „Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire“ (KCCQ) beurteilt. Bei 508 Patienten wurde eine Sacubitril/Valsartan-Therapie eingeleitet und diese im Verhältnis von 1:2 mit 1016 Patienten gematcht, bei denen kein Sacubitril/Valsartan gegeben wurde. Bei Therapiebeginn mit Sacubitril/Valsartan zeigte sich eine größere mittlere Verbesserung des KCCQ-Overall Summary ($5,3 \pm 19$ vs. $2,5 \pm 17,4$; $p < 0,001$) über einen Median von 57 (32 bis 104) Tagen. Ausgeprägte Verbesserungen im KCCQ waren unter Sacubitril/Valsartan häufiger: >20 Punkte 20,5% gegenüber 12,1% (number needed to treat, NNT 12) und >10 Punkte 32,7% gegenüber 26,9% (NNT 18). Insgesamt hatte die Primärtherapie mit Sacubitril/Valsartan eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität zur Folge [3].

Eine retrospektive Kohortenstudie [2] auf der Basis von Real-World-Daten verglich außerdem Patienten mit HFrEF (EF $\leq 40\%$), bei denen eine Therapie mit Sacubitril/Valsartan ($n = 3059$) oder ACE-I/ARB ($n = 6118$) neu begonnen wurde. Hospitalisierungen sowie die Kombination aus Herzinsuffizienz-Hospitalisierung und Notaufnahmeverstellungen lagen bei Sacubitril/Valsartan signifikant niedriger (Inzidenzrate [95%-Konfidenzintervall]: 0,87 [0,81–0,93] bzw. 0,87 [0,81–0,94]). Die Häufigkeit von isolierten Herzinsuffizienz- oder kardiovaskulären Hospitalisierungen unterschied sich jedoch nicht. Damit hat die Primärtherapie mit Sacubitril/Valsartan zumindest das Potenzial für einen besseren klinischen Verlauf und geringere Kosten [2].

Eine weitere retrospektive Kohortenstudie [9] untersuchte Patienten mit HFrEF, bei denen nach der ersten Hospitalisierung eine Therapie mit Sacubitril/Valsartan ($n = 1088$) oder ARB ($n = 2839$) begon-

Abkürzungen

ACE-I	Angiotensin-Converting-Enzym-Inhibitoren
ARB	Angiotensin-Rezeptorblocker
HFrEF	Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion
HR	Hazard Ratio
KI	Konfidenzintervall
MRA	Mineralokortikoidrezeptorantagonisten

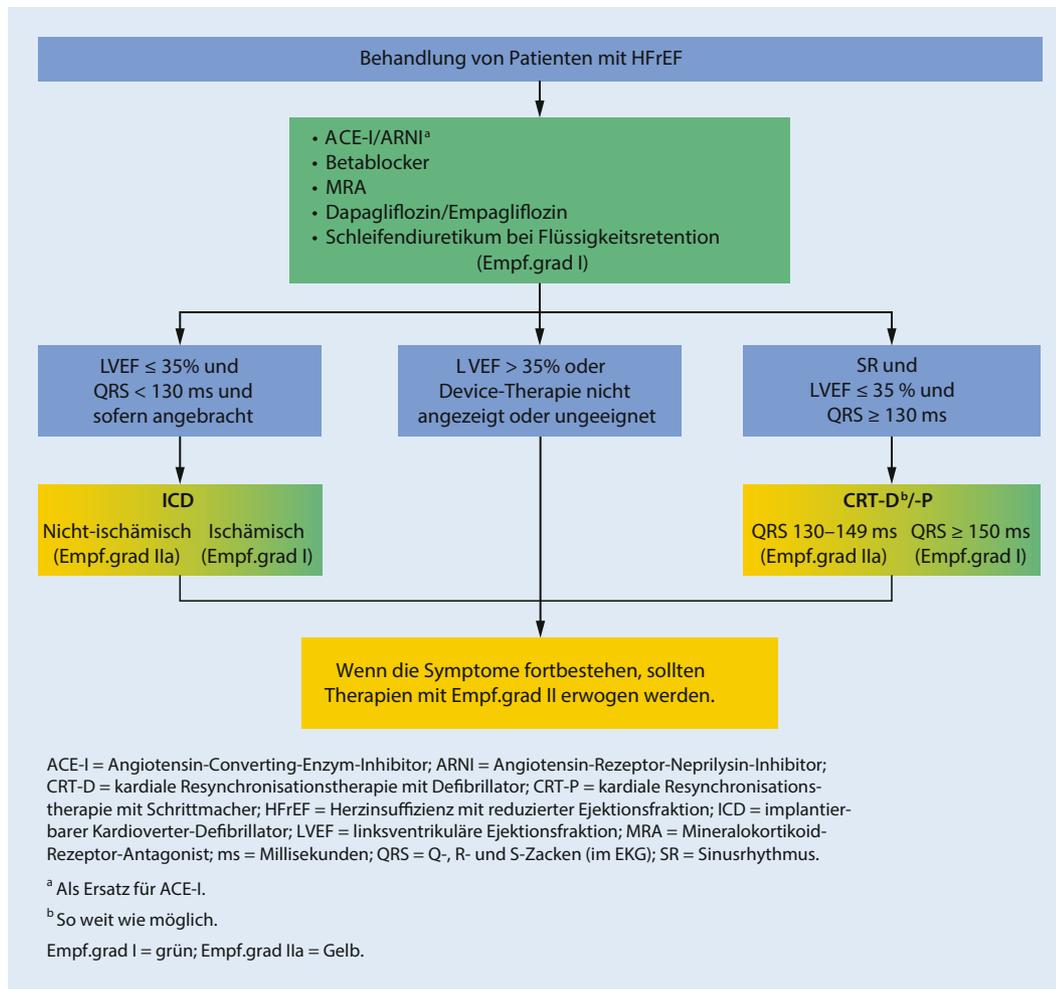


Abb. 1 ◀ Therapiealgorithmus der Empfehlungsgrad-I-Indikationen für Patienten mit Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion. (Aus [13] mit freundl. Genehmigung von © ESC 2021. All Rights Reserved)

nen wurde. Die Therapie mit Sacubitril/Valsartan war mit einem um 27 % geringeren Risiko einer Herzinsuffizienz-Hospitalisation (HR 0,73; 95 %-CI 0,58–0,91; $p=0,006$) und einem um 31 % geringeren Risiko einer Gesamthospitalisierung (HR 0,69; 95 %-CI 0,61–0,79; $p<0,001$) verbunden. Subgruppenanalysen ergaben keine signifikante Heterogenität, einschließlich der Subpopulationen mit chronischer Nierenerkrankung oder koronarer Herzkrankheit [9].

Schließlich wurden in einer relativ kleinen retrospektiven Analyse von 67 Patienten mit frühzeitiger Therapie mit Sacubitril/Valsartan (<3 Monate nach der ersten Diagnose einer HFrEF) mit 48 Patienten mit einem Therapiebeginn ≥3 Monate verglichen [7]. Die frühe Gabe von Sacubitril/Valsartan reduzierte den kombinierten Endpunkt von Herzinsuffizienz-Hospitalisation und kardialen Tod signifikant (10,4 % vs. 29,2 %, $p=0,01$).

Die Effekte einer akzelerierten Therapieeinleitung bei Herzinsuffizienz im Vergleich zu einer konventionellen, sequenziellen Therapie mit langsamer Auftitration wurden in einer Modellierung untersucht [10]. Diese Modellierung ergab als optimale Therapieeinleitung eine Kombination aus SGLT2-Inhibitor mit MRA gefolgt von Sacubitril/Valsartan und Betablocker mit schneller Auftitration. Hierdurch konnte in den ersten 12 Monaten der Therapie die Gesamtmortalität um 14 Fälle pro 1000 und der kombinierte Endpunkt aus Herzinsuffizienz-Hospitalisation und kardiovaskulärem Tod um 47 Fälle pro 1000 behandelte Patienten gesenkt werden [10].

Auch die *Strong-HF-Studie* [6] liefert Evidenz für eine rasche und kontrollierte Hochtitrierung und bestätigt eine höhere Ereignisrate bei suboptimaler Medikation. In dieser 12/2022 publizierte Studie wurde nachgewiesen, dass nach Dekompensation ein rasches Erreichen der maximal to-

lerierbaren Medikamentendosis und engmaschige Kontrollen entscheidend für die Prognose und symptomverbessernd sind. In der Behandlungsgruppe wurde innerhalb von 14 Tagen nach stationärer Entlassung eine 100 % Aufsättigung von ACE-I, ARB oder Sacubitril/Valsartan (auch als De-novo-Therapie), MRA und Betablocker angestrebt – im Gegensatz zu einer Standardaufsättigung. In der Behandlungsgruppe konnten nach 90 Tagen signifikant mehr Patienten NYHA-Status I erreichen (23 % vs. 16 %; HR 1,5; 95 %-KI 1,16–1,95), und auch die Lebensqualität war signifikant verbessert: mittlere Veränderung des EQ-5D-VAS-Score bis zum Tag 90 von 3,49 Punkten zugunsten der Behandlungsgruppe (95 %-KI 1,74–5,24; $p<0,0001$). Der gemeinsame Endpunkt Mortalität und Herzinsuffizienz-Hospitalisierung trat in der Behandlungsgruppe mit 15,2 % vs. 23,3 % in der Standardtherapiegruppe signifikant seltener auf (HR 0,66; 95 %-KI 0,5–0,86) [6].

In einer weiteren Arbeit wurde eine systematische Netzwerkmetaanalyse für randomisierte kontrollierte Studien durchgeführt, die zwischen Januar 1987 und Januar 2020 veröffentlicht wurden [11]. Hierbei wurden ACE-I, ARB, MRA, Beta-blocker, Digoxin, Hydralazin, Ivabradin, Sacubitril/Valsartan, SGLT2-Inhibitoren, Vericiguat und Omecamtiv-Mecarbil eingeschlossen. Der primäre Endpunkt war die Gesamtmortalität. Es wurden 75 Studien mit 95.444 Teilnehmern ausgewertet. Eine Kombination aus Sacubitril/Valsartan, Betablocker, MRA und SGLT2-Inhibitor war bei der Reduzierung der Gesamtmortalität am wirksamsten (HR: 0,39; 95 %-KI: 0,31–0,49). Das Gleiche galt für den kombinierten Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod oder erster Herzinsuffizienz-Hospitalisation (HR: 0,36; 95 %-KI: 0,29–0,46). Die geschätzte Anzahl gewonnener Lebensjahre für einen 70-jährigen Patienten betrug mit dieser medikamentösen Kombination 5,0 Jahre (2,5 bis 7,5 Jahre) verglichen mit keiner Behandlung.

Leitlinien

Die aktuelle amerikanische Leitlinie zur Herzinsuffizienz aus dem Jahr 2022 „AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure“ [1] empfiehlt bei Patienten mit HFrEF im klinischen NYHA-Stadium II und III eine primäre Therapie mit Sacubitril/Valsartan zur Reduktion der Morbidität und Mortalität mit einer Klasse-I-Empfehlung, Evidenzgrad A. Die zugrunde liegenden Studiendaten umfassten einen relevanten Anteil nicht mit einem ACE-Hemmer oder AT1-Rezeptorblocker vorbehandelter Patienten: 53 % in PIONEER-HF [12] und 24 % in TRANSITION [8]. Beide Studien zeigten eine gleiche Wirksamkeit und Sicherheit von Sacubitril/Valsartan bei der Behandlung ACE-I/ARB-naiver und vorbehandelter Patienten. Durch den primären Einsatz von Sacubitril/Valsartan wird das Therapieschema erheblich vereinfacht, da ein Beginn mit ACE-I/ARB und deren Auftitration mit anschließendem Wechsel auf Sacubitril/Valsartan entfällt.

Die ältere europäische Leitlinie zur Herzinsuffizienz „2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure“ [4] empfiehlt

bereits, die Einleitung einer Behandlung mit Sacubitril/Valsartan bei ACE-Hemmer naiven (d. h. de novo) Patienten mit HFrEF in Betracht zu ziehen: Empfehlungsklasse IIb, Evidenzgrad B. Dies spiegelt auch die Pocket-Leitlinie „Akute und chronische Herzinsuffizienz“ der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie wider. Es wird empfohlen, Sacubitril/Valsartan als Erstlinientherapie anstelle eines ACE-I einzusetzen [13] (■ Abb. 1).

Auch in der bislang in einer Konsultationsfassung vorliegende Version 4 der Nationalen Versorgungsleitlinie Chronische Herzinsuffizienz der Bundesärztekammer wird im neu formulierten Kapitel medikamentöse Therapie angemerkt, dass eine initiale Verordnung von Sacubitril/Valsartan gemäß der Zulassung anstelle eines ACE-I/ARB, insbesondere nach stationärer Behandlung wegen Dekompensation, in Betracht gezogen werden kann.

Fazit für die Praxis

Die vorliegenden Daten und Leitlinien favorisieren den Einsatz von Sacubitril/Valsartan in der medikamentösen Primärtherapie der HFrEF ohne vorherige Behandlung mit ACE-I/ARB. Mortalität, Hospitalisierungen und Lebensqualität der Patienten werden durch dieses Vorgehen positiv beeinflusst. Patienten, die bereits primär mit Sacubitril/Valsartan behandelt werden, vor einer Weiterverordnung wieder auf ACE-I/ARB umzustellen, ist in Anbetracht der Evidenz medizinisch nicht begründbar.

Korrespondenzadresse



Prof. Dr. Bernd Nowak

CBB, Cardioangiologisches Centrum Bethanien, AGAPLESION BETHANIE KRANKENHAUS, Medizinisches Versorgungszentrum Im Prüfling 23, 60389 Frankfurt a. M., Deutschland
b.nowak@cbb.de

Interessenkonflikt. Den Interessenkonflikt der Autoren finden Sie online auf der DGK-Homepage unter <http://leitlinien.dgk.org/> bei der entsprechenden Publikation.

Literatur

1. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D et al (2022) 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Circulation. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001062>
2. Houchen E, Loeffroth E, Schlienger R et al (2022) Hospitalization rates in patients with heart failure and reduced ejection fraction initiating Sacubitril/Valsartan or angiotensin-converting enzyme inhibitors/Angiotensin receptor blockers: a retrospective cohort study. *Cardiol Ther* 11:113–127. <https://doi.org/10.1007/s40119-021-00252-4>
3. Khariton Y, Fonarow GC, Arnold SV et al (2019) Association between Sacubitril/Valsartan initiation and health status outcomes in heart failure with reduced ejection fraction. *JACC Heart Fail* 7:933–941. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2019.05.016>
4. McDonagh TA, Metra M, Adamo M et al (2021) 2021 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 42:3599–3726. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>
5. McMurray JJV, Packer M, Desai AS et al (2014) Angiotensin–Neprilysin inhibition versus Enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 371:993–1004. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1409077>
6. Mebazaa A, Davison B, Chioncel O et al (2022) Safety, tolerability and efficacy of up-titration of guideline-directed medical therapies for acute heart failure (STRONG-HF): a multinational, open-label, randomised, trial. *Lancet* 400:1938–1952. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)02076-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)02076-1)
7. Oh J, Lee J, Lee H et al (2022) The benefits of the earlier use of sacubitril/valsartan in de novo heart failure with reduced ejection fraction patients. *ESC Heart Fail* 9:2435–2444. <https://doi.org/10.1002/ehf2.13940>
8. Pascual-Figal D, Wachter R, Senni M et al (2020) NT-proBNP response to Sacubitril/Valsartan in hospitalized heart failure patients with reduced ejection fraction. *JACC Heart Fail* 8:822–833. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2020.05.012>
9. Riaz M, Smith SM, Dietrich EA et al (2021) Effectiveness of sacubitril/valsartan versus aldosterone antagonists in heart failure with reduced ejection fraction: A retrospective cohort study. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther* 41:710–721. <https://doi.org/10.1002/phar.2610>
10. Shen L, Jhund PS, Docherty KF et al (2022) Accelerated and personalized therapy for heart failure with reduced ejection fraction. *Eur Heart J* 43:2573–2587. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac210>
11. Tromp J, Ouwerkerk W, van Veldhuisen DJ et al (2022) A systematic review and network meta-analysis of pharmacological treatment of heart failure with reduced ejection fraction. *JACC Heart Fail* 10:73–84. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2021.09.004>
12. Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD et al (2019) Angiotensin–Neprilysin inhibition in acute decompensated heart failure. *N Engl*

J Med 380:539–548. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812851>

13. ESC Pocket Guidelines. Akute und chronische Herzinsuffizienz, Version 2021. Börm Bruckmeier Verlag GmbH, Grünwald (dgk.org/files/24_2021)

Hinweis des Verlags. Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.

Sacubitril/Valsartan in the primary treatment of heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF)

Sacubitril/Valsartan are recommended by all guidelines worldwide as the primary drug treatment of heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF), without compulsory prior treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACE-I) or angiotensin receptor blockers (ARB). The simultaneous combination of Sacubitril/Valsartan together with beta blockers, mineralocorticoid receptor antagonists and sodium-glucose transporter 2 (SGLT2) inhibitors has replaced the previous recommendation of sequential treatment with slow up-titration to the maximum tolerated dose. This article summarizes the evidence for this. This combined primary therapy with sacubitril and valsartan in HFrEF reduces the mortality and rehospitalization rates and improves the quality of life of the patients.

Keywords

Acute heart failure · Chronic heart failure · Heart failure with reduced ejection fraction · Sequential heart failure treatment · Primary heart failure treatment