

Kardiologie 2024 · 18:28–35  
<https://doi.org/10.1007/s12181-023-00655-8>  
 Angenommen: 17. November 2023  
 Online publiziert: 8. Januar 2024  
 © Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. Published by Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature - all rights reserved 2023, korrigierte Publikation 2024



# Kommentar zum Focused Update 2023 der ESC zu den ESC-Leitlinien 2021 zur Diagnose und Behandlung der akuten und chronischen Herzinsuffizienz

Michael Böhm<sup>1</sup> · Christian Perings<sup>2,3</sup> · Johann Bauersachs<sup>4</sup> · Frank Edelmann<sup>5</sup> · Gloria Färber<sup>6</sup> · Bettina Heidecker<sup>5</sup> · Matthias Paul<sup>7</sup> · Matthias Pauschinger<sup>8</sup>

<sup>1</sup> Universitätsklinikum des Saarlandes, Klinik für Innere Medizin III, Kardiologie, Angiologie und Internistische Intensivmedizin, Saarland University, Homburg/Saar, Deutschland; <sup>2</sup> Kath. Klinikum Lünen/Werne, Medizinische Klinik I, Kardiologie, Pneumologie und Intensivmedizin, St. Marienhospital, Lünen, Deutschland; <sup>3</sup> Kommission für Klinische Kardiovaskuläre Medizin, Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, Düsseldorf, Deutschland; <sup>4</sup> Medizinische Hochschule Hannover, Kardiologie und Angiologie, Hannover, Deutschland; <sup>5</sup> Kardiologie, Angiologie und Intensivmedizin, Deutsches Herzzentrum der Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland; <sup>6</sup> Klinik für Herz- und Thoraxchirurgie, Universitätsklinikum Jena, Friedrich-Schiller Universität, Jena, Deutschland; <sup>7</sup> Akademie für Diagnostik und Prävention (ADP) Münster, Klinik für Kardiologie UKM Marienhospital Steinfurt, Steinfurt, Deutschland; <sup>8</sup> Klinikum Nürnberg, Med. Klinik 8 – Kardiologie, Universitätsklinik der Paracelsus Medizinischen Privatuniversität, Nürnberg, Deutschland

## Zusammenfassung

Seit dem Jahr 2021 gab es zahlreiche große randomisierte Studien, die die Praxis der chronischen Herzinsuffizienz zum Wohle der Patienten verändern werden. Die wichtigsten Änderungen wurden in einem Update der 2021 ESC-Leitlinie zusammengefasst. Es findet sich nun eine Klasse-IA-Empfehlung für SGLT2-Inhibitoren für alle Formen der Herzinsuffizienz über das gesamte Spektrum der Ejektionsfraktion hinweg. Ferner wird zur Prävention der Herzinsuffizienz bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ II und einer chronischen Niereninsuffizienz (eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) der Einsatz von SGLT2-Inhibitoren und Finerenon (bei diabetischer Nephropathie mit entsprechender Albuminurie) empfohlen. Eine rasche Implementierung der medikamentösen Herzinsuffizienztherapie nach akuter Dekompensation sollte noch im Krankenhaus initiiert und in zeitnahen regelmäßigen Kontrolluntersuchungen ambulant intensiviert werden. Letztendlich wurde die intravenöse Eisentherapie mit Ferricarmoxymaltose und Ferriderisomaltose zur Verbesserung der Symptomatik mit einer Klasse-IA-Empfehlung und die der Hospitalisierungsreduktion mit einer Klasse-IIa-Empfehlung versehen. Die konsequente Umsetzung dieser Empfehlungen lässt eine Verbesserung der Versorgung von herzinsuffizienten Patienten und somit auch deren Prognose erwarten.

## Schlüsselwörter

Herzinsuffizienz · Chronische Herzinsuffizienz · HFrEF · HFpEF · Therapie

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

## Chronische Herzinsuffizienz

An einer chronischen Herzinsuffizienz leiden weltweit etwa 60 Mio. Menschen [1, 2]. Die Einteilung der Phänotypen der Herzinsuffizienz erfolgt vor dem Hintergrund

des Ausmaßes der linksventrikulären Funktionseinschränkung in Patienten mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF, EF ≤ 40 %), mild reduzierter Ejektionsfraktion (HFmrEF, EF 41–49 %) und erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF, EF ≥ 50 %) [3]. Ausweislich

**Empfehlungstabelle 1 - Empfehlung zur Behandlung von Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz und mild eingeschränkter Ejektionsfraktion**

Empfehlung	Klasse	Evidenzgrad
Ein SGLT2-Inhibitor (Dapagliflozin oder Empagliflozin) wird bei Patienten mit HFmrEF zur Reduktion des Risikos für HF-Hospitalisierungen oder den kardiovaskulären Tod empfohlen.	I	A

**Empfehlungstabelle 2 - Empfehlung zur Behandlung von Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz und erhaltener Ejektionsfraktion**

Empfehlung	Klasse	Evidenzgrad
Ein SGLT2-Inhibitor (Dapagliflozin oder Empagliflozin) wird bei Patienten mit HFpEF zur Reduktion des Risikos für HF-Hospitalisierungen oder den kardiovaskulären Tod empfohlen.	I	A

**Abb. 1** ◀ Management von Patienten mit mild reduzierter Ejektionsfraktion (*oben*) und erhaltener Ejektionsfraktion (*unten*) mit SGLT2-Inhibitoren (Aus [6] mit freundl. Genehmigung von © ESC 2023. All Rights Reserved)

der schlechten Prognose der betroffenen Patienten gilt es, für alle Formen der Herzinsuffizienz [4] die notwendigen Therapien rasch zu initiieren und konsequent fortzuführen. Dies wurde im Wesentlichen für die HFrEF in der 2021 erschienenen ESC-Leitlinie mit Empfehlungen auf dem Boden neuer Studien umgesetzt [5]. Klinisch relevante Studienergebnisse werden durch die Intervalle, in denen neue Leitlinien publiziert werden, mitunter nur mit Zeitverzögerungen in entsprechende Empfehlungen berücksichtigt. Um behandelnde Ärzte mit zeitgerechten Empfehlungen auszustatten, hat sich das Komitee der letzten ESC-Leitlinie zur Diagnose und Therapie der akuten und chronischen Herzinsuffizienz aus dem Jahr 2021 entschlossen, ein Update dieser Leitlinie anzufertigen, da seit deren Publikation wichtige Studien und diverse Sekundäranalysen erschienen sind [6].

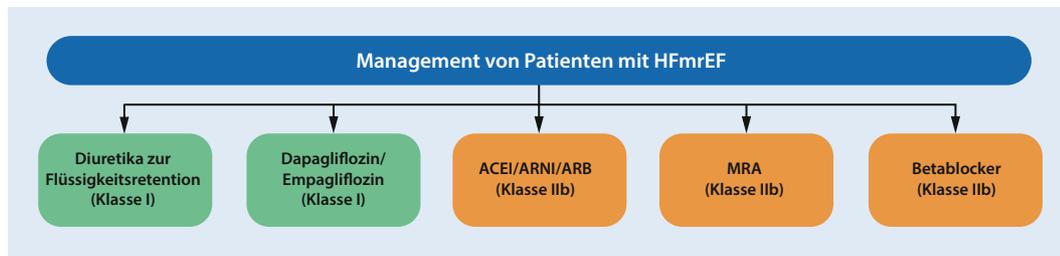
Die Empfehlungen in diesem Leitlinien-Update [6] berücksichtigen alle neuen relevanten Studien, die bis zum 31.03.2023 publiziert wurden. Sie folgen den Kriterien zur Generierung von Empfehlungsklassen (Klasse I–III) und den Evidenzgraden (A–C) der ESC [6]. Aufgenommen wurden nur Empfehlungen, die in keinem Widerspruch zu anderen ESC-Leitlinien stehen. Jede Empfehlung wurde in einem geheimen Abstimmungsprozess generiert, wobei eine 75%ige Mehrheit des gesamten Panels notwendig war. Die wichtigsten Neuerungen umfassen:

- die Therapie der chronischen Herzinsuffizienz bei Patienten mit HFmrEF und HFpEF,
- die akute Herzinsuffizienz und Therapieinitiierung nach Dekompensation und Rekompensation,
- Empfehlungen zur Prävention der Herzinsuffizienz bei Diabetes mellitus Typ 2 und chronischer Niereninsuffizienz,
- Diagnostik und Therapie des Eisenmangels.

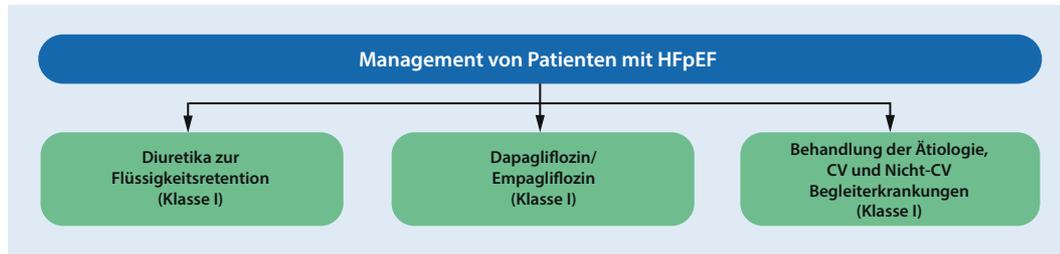
### Therapie der chronischen Herzinsuffizienz mit HFmrEF und HFpEF

In der ESC-Leitlinie von 2021 fand sich für HFpEF nur die Empfehlung der Therapie der Ursachen und Komorbiditäten der Herzinsuffizienz sowie zur Diuretikagabe bei Zeichen und Symptomen einer Volumenüberlastung [5]. Mittlerweile sind 2 große randomisierte Studien erschienen, die die Wirkung der SGLT2-Inhibitoren Empagliflozin (EMPEROR-Preserved-Studie [7]) und Dapagliflozin (DELIVER-Studie [8]) untersuchten. Diese Studien randomisierten Patienten mit einer EF > 40% und schlossen somit Patienten mit einer HFmrEF und HFpEF ein. Für HFmrEF-Patienten (EF 41–49%) sprach die 2021 ESC-Leitlinie mit IIbC eine schwache Therapieempfehlung für den Einsatz neuroendokriner Antagonisten wie Renin-Angiotensin-System-Antagonisten (RASi), Mineralokortikoid-Rezeptorantagonisten (MRA) und Betablocker aus [5]. Diese

Empfehlung gründete sich auf Sekundäranalysen von Subgruppen publizierter Studien, die Patienten mit einer EF von > 40% eingeschlossen hatten. Diese Sekundäranalysen mit zum Teil importierten Kontrollgruppen an Subgruppen zeigten eine Abnahme der primären Endpunkte, im Wesentlichen kardiovaskulärer Tod und Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz, unterhalb einer EF von etwa 50–55%. Hierauf begründet sich die Empfehlung IIbC, da es zuvor für Patienten mit HFmrEF keine spezifisch gewidmeten prospektiven Studien gab. Die beiden neuen Studien zur SGLT2-Inhibition EMPEROR-Preserved und DELIVER schlossen Patienten mit einer EF über 40% ein und liefern somit Daten zu HFmrEF und HFpEF, wobei eine Analyse dieser Subgruppen in präspezifizierten Analyseplänen festgelegt war. Sowohl in der Gesamtpopulation über das gesamte Spektrum der EF ohne Interaktion zwischen HFmrEF und HFpEF [9, 10] als auch ohne Interaktion zwischen den beiden Substanzen Empagliflozin und Dapagliflozin [9] zeigte sich ein ähnlicher Effekt beider Substanzen über das gesamte Spektrum der Ejektionsfraktion auf kardiovaskuläre Todesfälle und Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierungen. Die Therapie mit Dapagliflozin/Empagliflozin wurde dementsprechend als Klasse-IA-Empfehlung in dem LL-Update für Patienten mit einer HFmrEF bzw. HFpEF aufgenommen (▣ Abb. 1). Ferner bleibt für HFpEF-Patienten die Klasse-I-Empfehlung für Diuretika und die Klasse-I-Empfehlung zur Behandlung zugrunde liegender Ätiologien und Komorbiditäten bestehen (▣ Abb. 2). Für HFmrEF wurde der Einsatz von Dapagliflozin/Empagliflozin mit der Klasse IA empfohlen, wobei auch hier die Diuretika- und die Klasse-IIbC-Empfehlung für die Therapie mit einem ACEi/ARNI/ARB, MRA und Betablocker bestehen blieben (▣ Abb. 3). Eine Zusammenfassung zum komplexen klinischen Bild, der Diagnose und Therapie der HFmrEF und HFpEF sowie die Behandlung von Komorbiditäten findet sich in einer kürzlich publizierten Neuempfehlung zur Behandlung von Patienten mit Herzinsuffizienz mit SGLT2-Inhibitoren, Konsensuspapier der European Heart Failure Association [11].



**Abb. 2** ▲ Management von Patienten mit Herzinsuffizienz mit mild reduzierter Ejektionsfraktion (HFmrEF). ACE-Hemmer Angiotensin-Rezeptorblocker, ARNI Angiotensin Rezeptor Nephrylsin-Inhibitoren, MRA Mineralokortikoid-Rezeptorantagonisten (Aus [6] mit freundl. Genehmigung von © ESC 2023. All Rights Reserved)



**Abb. 3** ◀ Management von Patienten mit Herzinsuffizienz und erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF). CV kardiovaskulär (Aus [6] mit freundl. Genehmigung von © ESC 2023. All Rights Reserved)

## Therapiestrategien bei akuter Herzinsuffizienz nach De- und Rekomensation

### Diuretika

Eine zügige vollständige Rekomensation zur zeitnahen Linderung der Symptome herzinsuffizienter Patienten wurde bereits in der 2021 ESC-Leitlinie mit einer Klasse IC-Empfehlung aufgenommen [5]. Neuere Studien zeigen jetzt eine beschleunigte Rekomensation durch die zusätzliche Gabe von Substanzen, die die alleinige Wirkung von Schleifendiuretika im Sinne einer sequenziellen Nephronblockade unterstützen. Die ADVOR-Studie [12] schloss dekomensierte Patienten mit erhöhten NT-proBNP-Konzentrationen bei klinischen Zeichen und Symptomen einer Volumenüberlastung ein. Sie verglich zusätzlich zur Standardtherapie (Schleifendiuretika plus Placebo) die intravenöse Gabe des Carboanhydraseinhibitors Acetazolamid (500 mg täglich) auf die Stauungssymptome und Überwässerungszeichen innerhalb von 3 Tagen nach Randomisierung [12]. Der primäre Endpunkt einer erfolgreichen Dekongestion zeigte sich rascher unter Verwendung von Acetazolamid und einem Schleifendiuretika im Vergleich zur Kontrollgruppe mit Placebo. Die Rehospitalisierungsrate sowie die Nebenwirkungen waren

zwischen beiden Gruppen gleich. In der CLOROTIC-Studie wurde Hydrochlorothiazid (HCT 25–100 mg täglich) zusätzlich zu einem Schleifendiuretikum placebokontrolliert appliziert [13]. Unter HCT war die Gewichtsabnahme bei dekompensierten Patienten signifikanter ausgeprägt (unter Inkaufnahme eines etwas ausgeprägteren Kreatininanstieges, allerdings ohne wesentliche Unterschiede in den Dyspnoe-Scores). Diese viel diskutierten Studien wurden jedoch nicht in das LL-Update aufgenommen, da keine von ihnen einen Einfluss auf relevante klinische Endpunkte hatte.

### SGLT2-Inhibitoren

Die EMPULSE-Studie untersuchte Patienten nach Rekomensation einer kürzlich durchgemachten Dekompensation mit strengen Einschlusskriterien wie 12 h nach der letzten i.v.-Vasodilatatorengabe und 24 h nach Inotropikagabe [14]. Eingeschlossen wurden Patienten mit HFrEF, HFmrEF und HFpEF. Die Analyse mit der sog. „Win-Ratio“ (Hierarchisierung von klinisch relevanten Endpunkten) ergab eine um 36% niedrigere Gesamtsterblichkeit. Weitere Vorteile für die Empagliflozin-Gruppe zeigten sich in einer geringeren Zahl an Herzinsuffizienzdekomensationen, der Zeit bis zur ersten erneuten Herzinsuffizienzdekomensation und der

Verbesserung der Lebensqualität gemessen an einem 5-Punkte-Unterschied des Kansas City Cardiomyopathy Questionnaires (KCCQ) nach 90 Tagen. Alle Komponenten der „Win Ratio“ deuteten einen Trend in Richtung eines klinischen Vorteils an. Diese Daten zeigen auch, dass bereits intrahospital die Klasse-I-Medikationsempfehlungen inklusive des SGLT2-Inhibitors initiiert werden sollten, und stärken die Klasse-I-Empfehlung der 2021 ESC-Leitlinie [5] sowie des LL-Updates [6]. Diese Resultate und Empfehlungen sind kongruent mit anderen SGLT2-Inhibitor-Studien, die bei Patienten unmittelbar nach Rekomensation mit Dapagliflozin [15] und Sotagliflozin [16] gewonnen wurden [17, 18]. Bei Patienten, die im Rahmen einer Dekompensation keine Nahrung aufnehmen, sollte auf das Risiko der Entwicklung einer Ketoazidose geachtet werden [19].

### Therapiestrategie

In der 2021 ESC-Leitlinie [6] wurde mit einer Klasse-IC-Empfehlung die frühe Initiierung der Standardtherapie im Krankenhaus mit zeitnahen Kontrollen der Patienten im ambulanten Sektor idealerweise durch Kardiologen empfohlen. Ein positiver Effekt einer intensiven Behandlung nach Entlassung konnte in der COACH-Studie an 5452 Patienten doku-

**Empfehlungstabelle 3 - Empfehlung zur Therapieintensivierung vor Entlassung und früh nach Entlassung bei Patienten, die mit einer akuten Herzinsuffizienz hospitalisiert wurden**

Empfehlung	Klasse	Evidenzgrad
Eine intensivierte Strategie der Initiierung mit raschen Auftitrations von evidenzbasierten Medikamenten vor Entlassung und während der häufigen Nachbehandlungsvisiten innerhalb der ersten 6 Wochen nach einer Herzinsuffizienz-Hospitalisierung wird empfohlen, um das Risiko einer Herzinsuffizienz-Rehospitalisierung oder des Todes zu reduzieren.	I	A

**Abb. 4** ◀ Empfehlung für Patienten und Entlassung aus dem Krankenhaus. (Aus [6] mit freundl. Genehmigung von © ESC 2023. All Rights Reserved)

mentiert werden [20]. Die randomisierte STRONG-HF-Studie stärkte jetzt die Evidenz, die Therapie mit allen prognoseverbessernden Medikamenten im Krankenhaus zu beginnen und die Patienten einer intensivierten Nachbetreuung mit der Aufforderung zur Therapieintensivierung (z.B. Dosiserhöhung, Hinzunahme noch nicht etablierter Substanzen) nach Entlassung zu unterziehen [21]. Ein Vergleich der „normalen“ Nachbehandlung („usual care“) zur intensivierten Nachbetreuung mit regelmäßigen Wiedervorstellungen und gradueller Therapieintensivierung wurde an 1078 Patienten untersucht, die wegen einer akuten Herzinsuffizienz hospitalisiert waren [21]. Es zeigte sich ein deutlicher Behandlungsvorteil der intensivierten Therapie, sodass die Studie vom Data Safety Monitoring Board vorzeitig beendet wurde. Die Initiierung der medikamentösen Herzinsuffizienztherapie im Krankenhaus und deren weitere ambulante Intensivierung im Rahmen einer strukturierten ambulanten Nachsorge führten zu einer absoluten Risikoabnahme von 8,1% bereits nach 180 Tagen in der Interventionsgruppe (relative Risikoabnahme von 34%) für den kombinierten Endpunkt Rehospitalisierung für Herzinsuffizienz und kardiovaskulären Tod [21]. Wichtig bei der Nachbehandlung ist die Beachtung der NT-proBNP-Konzentration, der Kaliumkonzentration und der Nierenfunktion. Eine Limitation der Studie war, dass noch keine SGLT2-Inhibitoren verfügbar waren. Aufgrund der STRONG-HF-Studie erfolgte für die intensive Behandlung und Nachbetreuung nach Entlassung aufgrund einer kürzlich durchgemachten Dekompensation mit Beginn der medikamentösen Herzinsuffizienztherapie im Krankenhaus eine Heraufstufung der

Empfehlung von Klasse IC auf Klasse IB (Abb. 4, [6]).

In Deutschland stehen, im Gefolge eines entsprechenden G-BA-Beschlusses, seit 2021 für die intersektorale Betreuung von Herzinsuffizienzpatienten auch telemonitorische Leistungen in der Regelversorgung zur Verfügung. Hierbei können Patienten entweder mittels externer Sensorik (z.B. EKG und Waage) oder Implantaten (Devices) durch Telemedizinzentren flächendeckend und zeitnah betreut werden.

### Empfehlungen zur Prävention der Herzinsuffizienz bei Nierenerkrankungen und Diabetes mellitus

#### SGLT2-Inhibitoren

In prospektiven Studien an Patienten mit Diabetes mellitus und kardiovaskulären Erkrankungen zeigte sich bei Einnahme von SGLT2-Inhibitoren eine Abnahme der herzinsuffizienzbedingten Hospitalisierungen auch bei Patienten ohne Herzinsuffizienz [5]. Daraufhin empfahl die 2021 ESC-Leitlinie zur Prävention der Herzinsuffizienz bei Patienten mit Diabetes mellitus die Therapie mit einem SGLT2-Inhibitor (Klasse-IA-Empfehlung) [6].

Neuere Studien untersuchten nun Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz [22, 23]. Die Rationale gründete sich auf der verminderten Abnahme der glomerulären Filtrationsrate (eGFR) über die Zeit in Studien zur Herzinsuffizienz [5]. Die DAPA-CKD-Studie schloss 4304 Patienten ein, wobei nur eine Minderzahl (468 Patienten) bereits eine bestehende Herzinsuffizienzmedikation erhielt [22]. Nach einer Nachverfolgungszeit von im Mittel 2,4 Jahren

konnte der kombinierte Endpunkt aus Progression der Nierenerkrankung (eGFR-Abfall > 50 %, Entwicklung einer terminalen Niereninsuffizienz, nierenbezogener oder kardiovaskulärer Tod) signifikant um 39 % reduziert werden. Der sekundäre Endpunkt aus Herzinsuffizienz-bedingter Hospitalisierung und kardiovaskulärem Tod war um 29 % reduziert [22]. Die EMPA-Kidney-Studie [23] schloss Patienten mit etwas niedrigerem Risiko ein und zeigte ebenfalls an 6609 Patienten (davon 658 mit Herzinsuffizienzanamnese) eine Abnahme des renalen Endpunktes und einem numerischen, aber nicht signifikanten Abfall der Herzinsuffizienzhospitalisierungen oder des kardiovaskulären Todes. Eine Metaanalyse aller Studien mit SGLT2-Inhibitoren [24] belegte die relative Risikoreduktion und Verhinderung einer Herzinsuffizienzhospitalisierung sowie des kardiovaskulären Todes (-26 %) und war ähnlich bei Patienten mit stabiler Herzinsuffizienz, kardiovaskulärem Risiko und chronischer Nierenerkrankung [24].

#### Finerenon

Der nichtsteroidale MRA Finerenon wurde bei Patienten mit diabetischer Nephropathie und eingeschränkter Niereninsuffizienz (eGFR 25–60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) und Urin-Albumin-Kreatinin-Ratio von 30–300 mg/g untersucht, wobei bei besserer Nierenfunktion eine ausgeprägtere Albuminurie als Einschlusskriterium notwendig war (FIDELIO-DKD [25]). Der Nierenendpunkt mit einer Reduktion um 18 % war positiv [25]. Es zeigte sich eine numerische, aber nicht signifikante Reduktion bei Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierungen um 14 %. Die FIGARO-DKD-Studie [26] wurde an 7437 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, reduzierter Nierenfunktion und maximal tolerierter medikamentöser RAS-Inhibition durchgeführt. In Bezug auf den kombinierten Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall und Herzinsuffizienz-bedingter Hospitalisierung war dieser im Nachbeobachtungszeitraum von 3,4 Jahren signifikant niedriger in der Interventionsgruppe mit Finerenon im Vergleich zur Placebogruppe, wobei der Unterschied v. a. durch die Abnahme der Herzinsuffizienzhospitalisierung

**Empfehlungstabelle 4 - Empfehlung für die Prävention der Herzinsuffizienz bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus und chronischer Nierenfunktionseinschränkung**

Empfehlung	Klasse	Evidenzgrad
Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus und chronischer Nierenfunktionseinschränkung sind SGLT2-Inhibitoren (Dapagliflozin oder Empagliflozin) empfohlen zur Reduktion des Risikos für eine Herzinsuffizienz-Hospitalisierung oder des kardiovaskulären Todes.	I	A
Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus und chronischer Nierenfunktionseinschränkung ist Finerenon empfohlen zur Reduktion des Risikos für eine Herzinsuffizienz-Hospitalisierung.	I	A

**Abb. 5** ▲ Empfehlung für die Prävention der Herzinsuffizienz. (Aus [6] mit freundl. Genehmigung von © ESC 2023. All Rights Reserved)

bedingt war [26]. Eine kürzlich publizierte Metaanalyse zur Finerenon-Therapie bei Patienten mit Diabetes mellitus und chronischer Niereninsuffizienz (FIDELITY [27]) zeigte eine robuste Abnahme der Herzinsuffizienzhospitalisierungen um 22%. Dementsprechend wurde neben den SGLT2-Inhibitoren auch Finerenon mit einer Klasse-IA-Empfehlung zur Prävention der Herzinsuffizienz bei dieser Patientengruppe gewürdigt (▣ Abb. 5).

## Empfehlung

### Diagnostik und Therapie des Eisenmangels

Die 2021 ESC-Leitlinie empfahl die Messung der Indikatoren für Eisenmangel (Transferrinsättigung, Ferritin) mit einer Klasse-IC-Empfehlung. Diese Empfehlung wurde nicht noch einmal im Update erwähnt, ist aber von besonderer Bedeutung, da Eisenmangel nur in einer Minderzahl von Patienten, selbst wenn eine Anämie vorliegt, diagnostiziert wird [28]. Die zweite Empfehlung der 2021 Leitlinie unterstützte die intravenöse Eisengabe mit Ferricarbonyalmaltose zur Verbesserung der Lebensqualität und der Belastbarkeit mit einer Klasse-IIa-Empfehlung. Diese Empfehlung basierte im Wesentlichen auf den Daten der AFFIRM-Studie [29], Beobachtungsstudien und der randomisierten FAIR-HF-Studie, die bereits deutlich früher publiziert wurden, sowie der Auswertung kleinerer Studien [30–32]. Nach Veröffentlichung der 2021 ESC-Leitlinie erschien

**Empfehlungstabelle 5 - Empfehlung für die Behandlung des Eisenmangels bei Patienten mit Herzinsuffizienz**

Empfehlung	Klasse	Evidenzgrad
Intravenöse Eisentherapie ist bei symptomatischen Patienten mit Herzinsuffizienz und reduzierter Ejektionsfraktion und Herzinsuffizienz mit mild reduzierter Ejektionsfraktion und Eisenmangel empfohlen, um Herzinsuffizienz-Symptome und die Lebensqualität zu verbessern.	I	A
Intravenöse Eisentherapie mit Ferricarbonyalmaltose oder Ferriderisomaltose soll in Betracht gezogen werden bei Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz und mit reduzierter Ejektionsfraktion und mit mild reduzierter Ejektionsfraktion und einem bestehenden Eisenmangel, um das Risiko einer Herzinsuffizienz-Hospitalisierung zu reduzieren.	IIa	A

**Abb. 6** ▲ Empfehlung für die Behandlung eines Eisenmangels. (Aus [6] mit freundl. Genehmigung von © ESC 2023. All Rights Reserved)

die IRONMAN-Studie, die bei intravenöser Gabe von Ferriderisomaltose eine Abnahme des kombinierten Endpunktes (kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall und Herzinsuffizienzhospitalisierung) zeigte [33]. Alle Studien haben gemein, dass sie für Endpunktstudien relativ klein sind und dass, bedingt durch die COVID-19-Pandemie, einige Patienten die Studienbesuche nicht wahrnehmen konnten und insofern einige Endpunkte nicht erfasst wurden. Insofern wurde eine „COVID-19-Adjustierung“ durchgeführt, die die grenzwertigen Signifikanzen der primären Untersuchungsergebnisse belegte. Aufgrund dieser grenzwertigen Ergebnisse, die in manchen Diskussionen auch als „formal-neutral“ bezeichnet wurden, blieb die Leitlinienkommission bei einer Klasse-IIa-Empfehlung [6]. Obwohl es sich um 2 randomisierte, prospektive Studien mit allerdings kleinen Wirkeffekten handelte, wurde keine Klasse I ausgesprochen (▣ Abb. 6, [6]). Nach Präsentation des LL-Updates erschien die HEART-FID-Studie [34]. Hier zeigte sich mit Ferricarbonyalmaltose ein zwar positiver Effekt in einer sog. „Win-Ratio“, allerdings mit ausgesprochen kleiner Effektstärke (11%). Ein signifikanter Effekt in den prospektiv mit der klassischen Cox-Regressionsanalyse geprüften Endpunkten konnte nicht demonstriert werden, wobei die Studie mit 3065 Patienten eigentlich ausreichend gepowert war [34]. Zu beachten ist, dass der Mittelwert der eingeschlossenen Transferrinsättigungen (TSAT) etwa 23,5% in beiden Gruppen

betrug. Eine in der gleichen Hotlinesitzung des ESC-Kongresses 2023 in Amsterdam präsentierte Metaanalyse zeigte, dass Endpunktreduktionen in Bezug auf Herzinsuffizienzhospitalisierungen erst bei einer Transferrinsättigung < 15% signifikant waren [35]. In dieser Metaanalyse mit allen Studien blieb allerdings die Hospitalisierungsrate selbst unter Hinzunahme von HEART-FID [34] signifikant verringert [35]. Es ist ausdrücklich darauf hinzuweisen, dass das Update nicht erwähnt, dass die gewonnenen Daten ausschließlich für Ferricarbonyalmaltose und Ferriderisomaltose generiert wurden. Die Empfehlungen sind somit nicht gültig für andere evtl. auch intravenös zur Verfügung stehende Eisenpräparate, da für diese Präparate weder Belege für Effekte noch für ihre Sicherheit vorliegen. Allerdings ist die praktische Umsetzung aufgrund unterschiedlicher Aspekte in Deutschland verbesserungswürdig. Es ist außerdem darauf hinzuweisen, dass die orale Eisentherapie nicht wirksam ist [36]. Die Empfehlung zur Anwendung einer intravenösen Eisensubstitution zur Reduktion Herzinsuffizienzbedingter Hospitalisierungen ist wie vorgenannt wissenschaftlich gut belegt, der Effekt auf die kardiovaskuläre Mortalität muss nach wie vor noch als fraglich eingestuft werden [37–40].

### Fazit für die Praxis

- Seit dem Jahr 2021 gab es zahlreiche große randomisierte Studien, die die Praxis der chronischen Herzinsuffizienz zum Wohle der Patienten verändern werden.

Die wichtigsten Änderungen wurden in einem Update der 2021 ESC-Leitlinie zusammengefasst. Es findet sich nun eine Klasse-IA-Empfehlung für SGLT2-Inhibitoren für alle Formen der Herzinsuffizienz über das gesamte Spektrum der Ejektionsfraktion hinweg. Ferner wird zur Prävention der Herzinsuffizienz bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ II und einer chronischen Niereninsuffizienz (eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) der Einsatz von SGLT2-Inhibitoren und Finerenon (bei diabetischer Nephropathie mit entsprechender Albuminurie) empfohlen.

- Eine rasche Implementierung der medikamentösen Herzinsuffizienztherapie nach akuter Dekompensation sollte noch im Krankenhaus initiiert und in zeitnahen regelmäßigen Kontrolluntersuchungen ambulant intensiviert werden.
- Letztendlich wurde die intravenöse Eisentherapie mit Ferricarbonylmaltose und Ferriderisomaltose zur Verbesserung der Symptomatik mit einer Klasse-IA-Empfehlung und die der Hospitalisierungsreduktion mit einer Klasse-IIaA-Empfehlung versehen.
- Die konsequente Umsetzung dieser Empfehlungen lässt eine Verbesserung der Versorgung von herzinsuffizienten Patienten und somit auch deren Prognose erwarten.

#### Korrespondenzadresse



**Prof. Dr. med. Michael Böhm**

Universitätsklinikum des Saarlandes, Klinik für Innere Medizin III, Kardiologie, Angiologie und Internistische Intensivmedizin, Saarland University

Kirrberger Str. 1, 66421 Homburg/Saar,

Deutschland

michael.boehm@uks.eu

#### Einhaltung ethischer Richtlinien

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

Hier steht eine Anzeige.

 Springer

Für diesen Beitrag wurden von den Autor/-innen keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

## Literatur

- GBD2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators (2018) Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease study 2017. *Lancet* 392:1789–1858
- Groenewegen A, Rutten FH, Mosterd A, Hoes AW (2020) Epidemiology of heart failure. *European J of Heart Fail* 22:1342–1356
- McHugh K, DeVore AD, Wu J, Matsouaka RA, Fonarow GC, Heidenreich PA, Yancy CW, Green JB, Altman N, Hernandez AF (2019) Heart failure with preserved ejection fraction and diabetes: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol* 73:602–611
- Mamas MA, Sperrin M, Watson MC, Coutts A, Wilde K, Burton C, Kadam UT, Kwok CS, Clark AB, Murchie P, Buchan I, Hannaford PC, Myint PK (2017) Do patients have worse outcomes in heart failure than in cancer? A primary care-based cohort study with 10-year follow-up in Scotland. *European J of Heart Fail* 19:1095–1104
- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, Burri H, Butler J, Čelutkienė J, Chioncel O, Cleland JGF, Coats AJS, Crespo-Leiro MG, Farmakis D, Gilard M, Heymans S, Hoes AW, Jaarsma T, Jankowska EA, Lainscak M, Lam CSP, Lyon AR, McMurray JVV, Mebazaa A, Mindham R, Muneretto C, Francesco Piepoli M, Price S, Rosano GMC, Ruschitzka F, Kathrine Skibelund A, ESC Scientific Document Group (2021) 2021 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 42:3599–3726
- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, Burri H, Butler J, Čelutkienė J, Chioncel O, Cleland JGF, Crespo-Leiro MG, Farmakis D, Gilard M, Heymans S, Hoes AW, Jaarsma T, Jankowska EA, Lainscak M, Lam CSP, Lyon AR, McMurray JVV, Mebazaa A, Mindham R, Muneretto C, Francesco Piepoli M, Price S, Rosano GMC, Ruschitzka F, Skibelund AK, ESC Scientific Document Group (2023) 2023 focused update of the 2021 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad195>
- Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, Brunner-La Rocca HP, Choi DJ, Chopra V, Chuquiure-Valenzuela E, Giannetti N, Gomez-Mesa JE, Janssens S, Januzzi JL, Gonzalez-Juanatey JR, Merkely B, Nicholls SJ, Perrone SV, Piña IL, Ponikowski P, Senni M, Sim D, Spinar J, Squire I, Taddei S, Tsutsui H, Verma S, Vinereanu D, Zhang J, Zhang J, Carson P, Lam CSP, Marx N, Zeller C, Sattar N, Jamal W, Schnaidt S, Schnee JM, Brueckmann M, Pocock SJ, Zannad F, Packer M (2021) EMPEROR-preserved trial investigators. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 385:1451–1461
- Solomon SD, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, Inzucchi SE, Kosiborod MN, Lam CSP, Martinez F, Shah SJ, Lindholm D, Wilderäng U, Öhrn F, Claggett B, Langkilde AM, Petersson M, McMurray JVV (2021) Dapagliflozin in heart failure with preserved and mildly reduced ejection fraction: rationale and design of the DELIVER trial. *European J of Heart Fail* 23:1217–1225
- Vaduganathan M, Docherty KF, Claggett BL, Jhund PS, de Boer RA, Hernandez AF, Inzucchi SE, Kosiborod MN, Lam CSP, Martinez F, Shah SJ, Desai AS, McMurray JVV, Solomon SD (2022) SGLT-2 inhibitors in patients with heart failure: a comprehensive meta-analysis of five randomised controlled trials. *Lancet* 400:757–767
- Anker SD, Butler J, Usman MS, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, Rocca HPB, Choi DJ, Chopra V, Chuquiure E, Giannetti N, Gomez-Mesa JE, Janssens S, Januzzi JL, González-Juanatey JR, Merkely B, Nicholls SJ, Perrone SV, Piña IL, Ponikowski P, Senni M, Sim D, Spinar J, Squire I, Taddei S, Tsutsui H, Verma S, Vinereanu D, Zhang J, Iwata T, Schnee JM, Brueckmann M, Pocock SJ, Zannad F (2022) Efficacy of empagliflozin in heart failure with preserved versus mid-range ejection fraction: a pre-specified analysis of EMPEROR-Preserved. *Nat Med* 28:2512–2520
- Anker SD, Usman MS, Anker MS, Butler J, Böhm M, Abraham WT, Adamo M, Chopra VK, Ciccoira M, Cosentino F, Filippatos G, Jankowska EA, Lund LH, Moura B, Mullens W, Pieske B, Ponikowski P, Gonzalez-Juanatey JR, Rakisheva A, Savarese G, Seferovic P, Teerlink JR, Tschöpe C, Volterrani M, von Haehling S, Zhang J, Zhang Y, Bauersachs J, Landmesser U, Zieroth S, Tsioufis K, Bayes-Genis A, Chioncel O, Andreotti F, Agabiti-Rosei E, Merino JL, Metra M, Coats AJS, Rosano GMC (2023) Patient phenotype profiling in heart failure with preserved ejection fraction to guide therapeutic decision making. A scientific statement of the Heart Failure Association, the European Heart Rhythm Association of the European Society of Cardiology, and the European Society of Hypertension. *European J of Heart Fail* 25:936–955
- Mullens W, Dauw J, Martens P, Verbrugge FH, Nijst P, Meekers E, Tartaglia K, Chenot F, Moubayed S, Dierckx R, Blouard P, Troisfontaines P, Derthoo D, Smolders W, Bruckers L, Drooghe W, Ter Maaten JM, Damman K, Lassus J, Mebazaa A, Filippatos G, Ruschitzka F, Dupont M (2022) ADOVOR study group. Acetazolamide in acute decompensated heart failure with volume overload. *N Engl J Med* 387:1185–1195
- Trulls JC, Morales-Rull JL, Casado J, Carrera-Izquierdo M, Sanchez-Martel M, Conde-Martel A, Dvila-Ramos MF, Llcer P, Salamanca-Bautista P, Prez-Silvestre J, Plasn MN, Cerqueiro JM, Gil P, Formiga F, Manzano M (2022) ADOVOR study investigators. Combining loop with thiazide diuretics for decompensated heart failure: the CLOROTIC trial. *Eur Heart J* 44:411–421
- Voors AA, Angermann CE, Teerlink JR, Collins SP, Kosiborod M, Biegus J, Ferreira JP, Nassif ME, Psootka MA, Tromp J, Borleffs CJW, Ma C, Comin-Colet J, Fu M, Janssens SP, Kiss RG, Mentz RJ, Sakata Y, Schirmer H, Schou M, Schulze PC, Spinarova L, Volterrani M, Wranicz JK, Zeymer U, Zieroth S, Brueckmann M, Blatchford JP, Salsali A, Ponikowski P (2022) The SGLT2 inhibitor empagliflozin in patients hospitalized for acute heart failure: a multinational randomized trial. *Nat Med* 28:568–574
- Cunningham JW, Vaduganathan M, Claggett BL, Kulac IJ, Desai AS, Jhund PS, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, Inzucchi SE, Kosiborod MN, Lam CSP, Martinez F, Shah SJ, McGrath MM, O'Meara E, Wilderäng U, Lindholm D, Pettersson M, Langkilde AM, McMurray JVV, Solomon SD (2022) Dapagliflozin in patients recently hospitalized with heart failure and mildly reduced or preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 80:1302–1310
- Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, Cannon CP, Leiter LA, McGuire DK, Lewis JB, Riddle MC, Voors AA, Metra M, Lund LH, Komajda M, Testani JM, Wilcox CS, Ponikowski P, Lopes RD, Verma S, Lapuerta P, Pitt B (2021) SOLOIST-WHF trial investigators. Sotagliflozin in patients with

## Comments on focused update 2023 of the ESC on the ESC guidelines 2021 on the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure

Since 2021 there have been numerous large randomized studies that would alter the practice of chronic heart failure for the benefit of patients. The most important changes were summarized in an update of the 2021 ESC guidelines published in 2023. The SGLT2 inhibitors empagliflozin and dapagliflozin now received a class IA recommendation for all forms of heart failure across the entire spectrum of ejection fractions. Furthermore, for the prevention of heart failure in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney failure (eGFR < 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) the use of the SGLT2 inhibitors and finerenone (in cases of diabetic nephropathy with corresponding albuminuria) is recommended. A rapid implementation of the medicinal heart failure treatment after acute decompensation should already be initiated in the hospital and should be intensified in regular and timely follow-up outpatient control examinations. Finally, the intravenous iron treatment with ferric carboxymaltose and ferric isomaltose to improve the symptoms received a class IA recommendation and the reduction of hospitalization a class IIa recommendation. With the consistent implementation of these recommendations an improvement of the treatment of patients with heart failure and therefore also the prognosis can be expected.

### Keywords

Acute heart failure · Chronic heart failure · Heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) · Heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) · Treatment

- diabetes and recent worsening heart failure. *N Engl J Med* 384:117–128
17. Masip J, Peacock FW, Arrigo M, Rossello X, Platz E, Cullen L, Mebazaa A, Price S, Bueno H, Di Somma S, Tavares M, Cowie MR, Maisel A, Mueller C, Miró Ò (2022) Acute Heart Failure Study Group of the Association for Acute Cardiovascular Care (ACVC) of the European Society of Cardiology. Acute Heart Failure in the 2021 ESC Heart Failure Guidelines: a scientific statement from the Association for Acute Cardiovascular Care (ACVC) of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 11:173–185
  18. Tomasoni D, Fonarow GC, Adamo M, Anker SD, Butler J, Coats AJS, Filippatos G, Greene SJ, McDonagh TA, Ponikowski P, Rosano G, Seferovic P, Vaduganathan M, Voors AA, Metra M (2022) Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors as an early, first-line therapy in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *European J of Heart Fail* 24:431–441
  19. Liu J, Li L, Li S, Wang Y, Qin X, Deng K, Liu Y, Zou K, Sun X (2020) Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors and the risk of diabetic ketoacidosis in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab* 22:1619–1627
  20. Lee DS, Straus SE, Farkouh ME, Austin PC, Taljaard M, Chong A, Fahim C, Poon S, Cram P, Smith S, McKelvie RS, Porepa L, Hartleib M, Mitoff P, Iwanochko RM, MacDougall A, Shadowitz S, Abrams H, Elbarasi E, Fang J, Udell JA, Schull MJ, Mak S, Ross HJ (2023) COACH trial investigators. Trial of an intervention to improve acute heart failure outcomes. *N Engl J Med* 388:22–32
  21. Mebazaa A, Davison B, Chioncel O, Cohen-Solal A, Diaz R, Filippatos G, Metra M, Ponikowski P, Sliwa K, Voors AA, Edwards C, Novosadova M, Takagi K, Damasceno A, Saidu H, Gayat E, Pang PS, Celutkienė J, Cotter G (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
  22. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, Mann JFE, McMurray JJV, Lindberg M, Rossing P, Sjöström CD, Toto RD, Langkilde AM, Wheeler DC (2020) DAPA-CKD trial committees and investigators. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 383:1436–1446
  23. The EMPA-KIDNEY Collaborative Group, Herrington WG, Staplin N, Wanner C, Green JB, Hauske SJ, Emberson JR, Preiss D, Judge P, Mayne KJ, Ng SYA, Sammons E, Zhu D, Hill M, Stevens W, Wallendszus K, Brenner S, Cheung AK, Liu ZH, Li J, Hooi LS, Liu W, Kadowaki T, Nangaku M, Levin A, Cherney D, Maggioni AP, Pontremoli R, Deo R, Goto S, Rossello X, Tuttle KR, Steubl D, Petrini M, Massey D, Eilbracht J, Brueckmann M, Landray MJ, Baigent C, Haynes R (2023) Empagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 388:117–127
  24. Nuffield Department of Population Health Renal Studies Group (2022) SGLT2 inhibitor meta-analysis cardio-renal trialists' consortium. Impact of diabetes on the effects of sodium glucose co-transporter-2 inhibitors on kidney outcomes: collaborative meta-analysis of large placebo-controlled trials. *Lancet* 400:1788–1801
  25. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, Pitt B, Ruilope LM, Rossing P, Kolkhof P, Nowack C, Schloemer P, Joseph A, Filippatos G (2020) FIDELIO-DKD investigators. Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 383:2219–2229
  26. Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, Anker SD, Bakris GL, Rossing P, Joseph A, Kolkhof P, Nowack C, Schloemer P, Ruilope LM (2021) FIGARO-DKD investigators. Cardiovascular events with finerenone in kidney disease and type 2 diabetes. *N Engl J Med* 385:2252–2263
  27. Agarwal R, Filippatos G, Pitt B, Anker SD, Rossing P, Joseph A, Kolkhof P, Nowack C, Gebel M, Ruilope LM, Bakris GL (2022) FIDELIO-DKD and FIGARO-DKD investigators. Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis. *Eur Heart J* 43:474–484
  28. Becher PM, Schrage B, Benson L, Fudim M, Corovic Cabrera C, Dahlström U, Rosano GMC, Jankowska EA, Anker SD, Lund LH, Savarese G (2021) Phenotyping heart failure patients for iron deficiency and use of intravenous iron therapy: data from the Swedish Heart Failure Registry. *Eur J Heart Fail* 23:1844–1854
  29. Ponikowski P, Kirwan BA, Anker SD, McDonagh T, Dorobantu M, Drozd J, Fabien V, Filippatos G, Göhring UM, Keren A, Khintibidze I, Kragten H, Martinez FA, Metra M, Milicic D, Nicolau JC, Ohlsson M, Parkhomenko A, Pascual-Figal DA, Ruschitzka F, Sim D, Skouri H, van der Meer P, Lewis BS, Comin-Colet J, von Haehling S, Cohen-Solal A, Danchin N, Doehner W, Dargie HJ, Motro M, Butler J, Friede T, Jensen KH, Pocock S, Jankowska EA (2020) AFFIRM-AHF investigators. Ferric carboxymaltose for iron deficiency at discharge after acute heart failure: a multicentre, double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet* 396:1895–1904
  30. Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, Willenheimer R, Dickstein K, Drexler H, Lüscher TF, Bart B, Banasiak W, Niegowska J, Kirwan BA, Mori C, von Eisenhart Rothe B, Pocock SJ, Poole-Wilson PA, Ponikowski P (2009) FAIR-HF trial investigators. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med* 361:2436–2448
  31. Comin-Colet J, Lainscak M, Dickstein K, Filippatos GS, Johnson P, Lüscher TF, Mori C, Willenheimer R, Ponikowski P, Anker SD (2013) The effect of intravenous ferric carboxymaltose on health-related quality of life in patients with chronic heart failure and iron deficiency: a subanalysis of the FAIR-HF study. *Eur Heart J* 34:30–38
  32. Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, Ertl G, Komajda M, Mareev V, McDonagh T, Parkhomenko A, Tavazzi L, Levesque V, Mori C, Roubert B, Filippatos G, Ruschitzka F, Anker SD (2015) CONFIRM-HF investigators. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. *Eur Heart J* 36:657–668
  33. Kalra PR, Cleland JGF, Petrie MC, Thomson EA, Kalra PA, Squire IB, Ahmed FZ, Al-Mohammad A, Cowburn PJ, Foley PWX, Graham FJ, Japp AG, Lane RE, Lang NN, Ludman AJ, Macdougall IC, Pellicori P, Ray R, Robertson M, Seed A, Ford I (2022) IRONMAN Study Group. Intravenous ferric derisomaltose in patients with heart failure and iron deficiency in the UK (IRONMAN): an investigator-initiated, prospective, randomised, open-label, blinded-endpoint trial. *Lancet* 400:2199–2209
  34. Mentz RJ, Garg J, Rockhold FW, Butler J, De Pasquale CG, Ezekowitz JA, Lewis GD, O'Meara E, Ponikowski P, Troughton RW, Wong YW, She L, Harrington J, Adamczyk R, Blackman N, Hernandez AF (2023) HEART-FID investigators. Ferric carboxy-
  35. Ponikowski P, Mentz RJ, Hernandez AF, Butler J, Khan MS, van Veldhuisen DJ, Roubert B, Blackman N, Friede T, Jankowska EA, Anker SD (2023) Efficacy of Ferric carboxymaltose in heart failure with iron deficiency: an individual patient data meta-analysis. *Eur Heart J*. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad586>
  36. Lewis GD, Malhotra R, Hernandez AF, McNulty SE, Smith A, Felker GM, Tang WHW, LaRue SJ, Redfield MM, Semigran MJ, Givertz MM, Van Buren P, Whellan D, Anstrom KJ, Shah MR, Desvigne-Nickens P, Butler J, Braunwald E (2017) NHLBI Heart Failure Clinical Research Network. Effect of oral iron repletion on exercise capacity in patients with heart failure with reduced ejection fraction and iron deficiency: The IRONOUT HF Randomized Clinical Trial. *JAMA* 317:1958–1966
  37. Graham FJ, Pellicori P, Kalra PR, Ford I, Bruzese D, Cleland JGF (2023) Intravenous iron in patients with heart failure and iron deficiency: an updated meta-analysis. *European J of Heart Fail* 25:528–537
  38. Vukadinović D, Abidin A, Emrich I, Schulze PC, von Haehling S, Böhm M (2023) Efficacy and safety of intravenous iron repletion in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Clin Res Cardiol* 11:954–966
  39. Anker SD, Khan MS, Butler J, von Haehling S, Jankowska EA, Ponikowski P, Friede T (2023) Effect of intravenous iron replacement on recurrent heart failure hospitalizations and cardiovascular mortality in patients with heart failure and iron deficiency: A Bayesian meta-analysis. *European J of Heart Fail* 25:1080–1090
  40. Salah HM, Savarese G, Rosano GMC, Ambrosy AP, Mentz RJ, Fudim M (2023) Intravenous iron infusion in patients with heart failure: a systematic review and study-level meta-analysis. *ESC Heart Fail* 10:1473–1480

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