

Kardiologie 2022 · 16:466–478
<https://doi.org/10.1007/s12181-022-00576-y>
 Angenommen: 29. August 2022
 Online publiziert: 12. Oktober 2022
 © Der/die Autor(en) 2022



Lösliche Guanylatzyklase(sGC)-Stimulation mit Vericiguat

Von der pharmakologischen Idee bis zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz

Nadine Haase¹ · Sarah M. Kedziora¹ · Dominik Nikolaus Müller¹ · Ralf Dechend^{1,2}

¹ Experimental and Clinical Research Center, a cooperation of Charité – Universitätsmedizin Berlin and Max Delbrück Center for Molecular Medicine, Berlin, Deutschland

² Helios Klinikum Berlin-Buch, Berlin, Deutschland

Zusammenfassung

Hintergrund: Aufgrund der neuen Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) zur Diagnostik und Behandlung der akuten und chronischen Herzinsuffizienz (McDonagh et al. 2021) kann Vericiguat (Verquvo®) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz und reduzierter Ejektionsfraktion, die trotz Standardtherapie nach einem kürzlich aufgetretenen Dekompensationsereignis mit erforderlicher intravenöser (i.v.) Therapie stabilisiert wurden, mit in die Therapie aufgenommen werden.

Ziel der Arbeit: Die vorliegende Übersichtsarbeit fasst die Entwicklung von Vericiguat, einem löslichen Guanylatzyklase-Stimulator (sGC-Stimulator), als konsequente Umsetzung eines neuartigen pharmakologischen Therapieansatzes zur Behandlung der Herzinsuffizienz zusammen und bietet über die Charakterisierung dieses erstmalig untersuchten Patientenkollektivs wertvolle Ansätze für die praktische Verwendung.

Ergebnisse: Die beiden wesentlichen Studien in der klinischen Entwicklung von Vericiguat – SOCRATES-Reduced und VICTORIA – haben die Wirksamkeit und Sicherheit von Vericiguat eindrucksvoll belegt. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt der VICTORIA-Studie „kardiovaskulärer Tod oder Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung“ wurde im Vericiguat-Arm signifikant im Vergleich zu Placebo reduziert. Relevante Subgruppenanalysen sowie Sicherheitsdaten bestätigen dieses Ergebnis und unterstützen die sichere Anwendung in diesem Hochrisikokollektiv.

Diskussion: Die vorliegenden Daten lassen die Schlussfolgerung zu, dass Vericiguat effektiv und sicher zu einer bestehenden Therapie mit den empfohlenen Herzinsuffizienzmedikamenten hinzugefügt werden kann. Es ist zu erwarten, dass im Praxisalltag die Zieldosis von 10 mg verlässlich erreicht und gehalten werden kann. Vericiguat stellt daher eine neuartige, einfache und sichere Therapieoption in einem vulnerablen Patientenkollektiv dar, für das es bisher kaum medikamentöse Behandlungsoptionen gab.

Schlüsselwörter

Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion · Leitliniengerechte Therapie · Lösliche Guanylatzyklase Stimulator · Dekompensationsereignis · Personalisierte Medizin

Zusatzmaterial online

Zusätzliche Informationen sind in der Online-Version dieses Artikels (<https://doi.org/10.1007/s12181-022-00576-y>) enthalten.

Prof. Dr. med. Ralf Dechend ist Arbeitsgruppenleiter Experimental and Clinical Research Center.

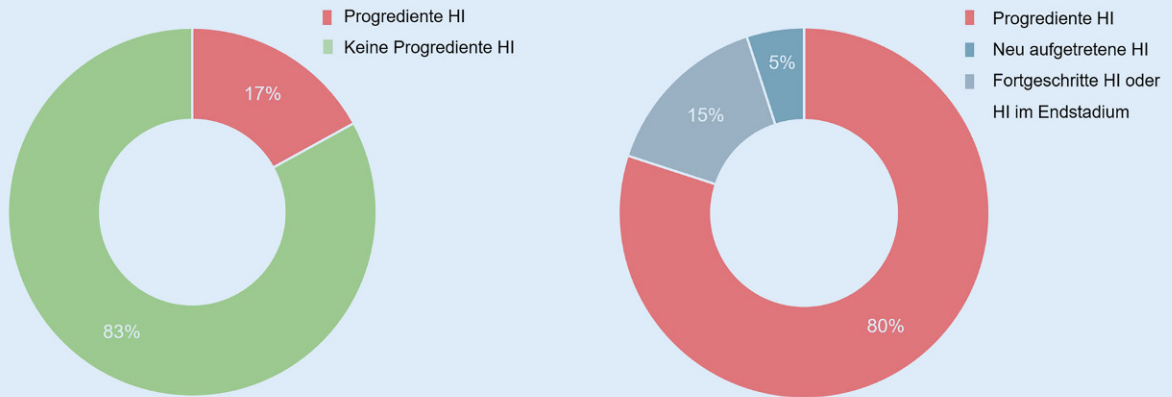


Zusatzmaterial online – bitte QR-Code scannen

Mit Veröffentlichung der neuen European Society of Cardiology(ESC)-Leitlinien wurde ein Paradigmenwechsel in der Behandlung der Herzinsuffizienz (HI) eingeleitet [1]. So wird empfohlen, bei Patienten mit Herzinsuffizienz und reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF [„heart failure with reduced ejection fraction“] mit LVEF [linksventrikuläre Ejektionsfrakti-

on] ≤ 40%) mehrgleisige medikamentöse Therapiekonzepte aus den 4 mit Klasse I empfohlenen Substanzklassen Angiotensin-Converting-Enzyme-Hemmer (ACE-I)/Angiotensin-Rezeptor-Nepriylisin-Hemmer (ARNi), Betablocker, Mineralokortikoidantagonist (MRA) und Natrium-Glukose-Transporter-2-Hemmer (SGLT2-I) gegenüber sequenziellen Ansätzen mit

Trotz bestehender HI-Medikation erleiden Patienten eine Verschlechterung und stehen unter dem Risiko einer HI-bedingten Hospitalisierung



Ca. 1 aus 6 Patienten in einer groß angelegten US-basierten Registerstudie mit HI und reduzierter Pumpfunktion (HF_rEF) erlitt eine Verschlechterung in ≤ 18 Monaten nach Diagnose der HI

Chronische HI ist verantwortlich für ca. 80% der HI-bedingten Hospitalisierungen

Abb. 1 ▲ Progrediente Herzinsuffizienz (HI) als Einweisungsgrund zur stationären Therapie. (Mod. nach [5, 10–14])

Patienten mit symptomatischer chronischer Herzinsuffizienz und kürzlicher Dekompensation verschlechtern sich progredient mit der Zeit

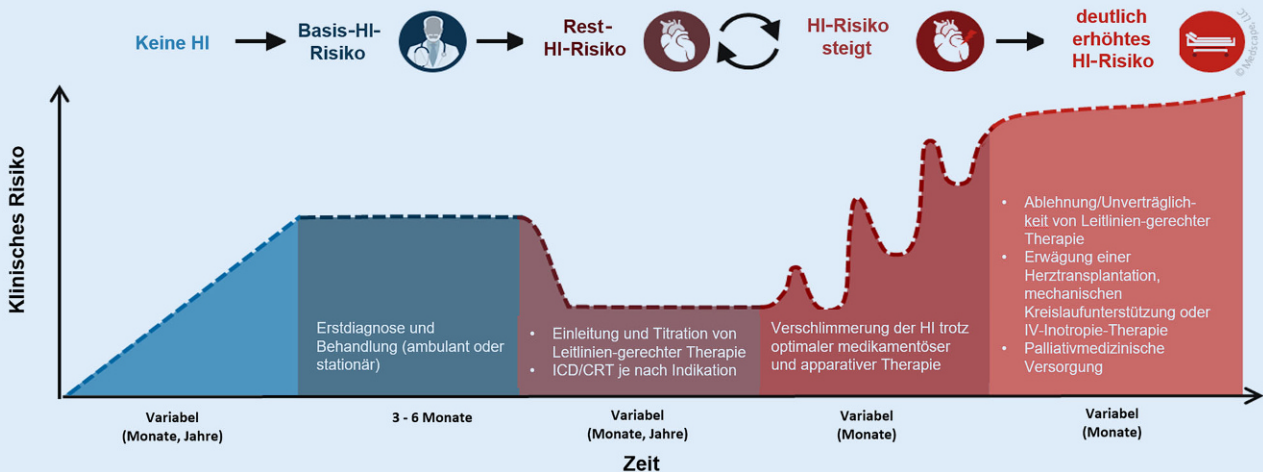


Abb. 2 ▲ Klinischer Verlauf der Herzinsuffizienz (HI). ICD implantierbarer Kardioverter/Defibrillator, CRT kardiale Resynchronisationstherapie, IV intravenös. (Mod. nach [15], mit freundl. Genehmigung © Bayer AG 2022. All Rights Reserved)

Aufdosierung einzelner Substanzklassen zu bevorzugen. Des Weiteren wird Vericiguat (Verquvo®) mit einer Klasse-IIb-Empfehlung als Therapieoption erstmalig für solche Patienten genannt, die sich trotz bestehender Basistherapie verschlechtern.

Progrediente Herzinsuffizienz – „worsening heart failure“

Herzinsuffizienz hat eine hohe Prävalenz. Mit schätzungsweise mehr als 60 Mio. erkrankten Menschen weltweit sind über

3-mal mehr Menschen von Herzinsuffizienz betroffen als von Malignomen [2, 3]. Für jeden Fünften besteht zudem das Risiko, im Laufe seines Lebens an einer Herzinsuffizienz zu erkranken [4].

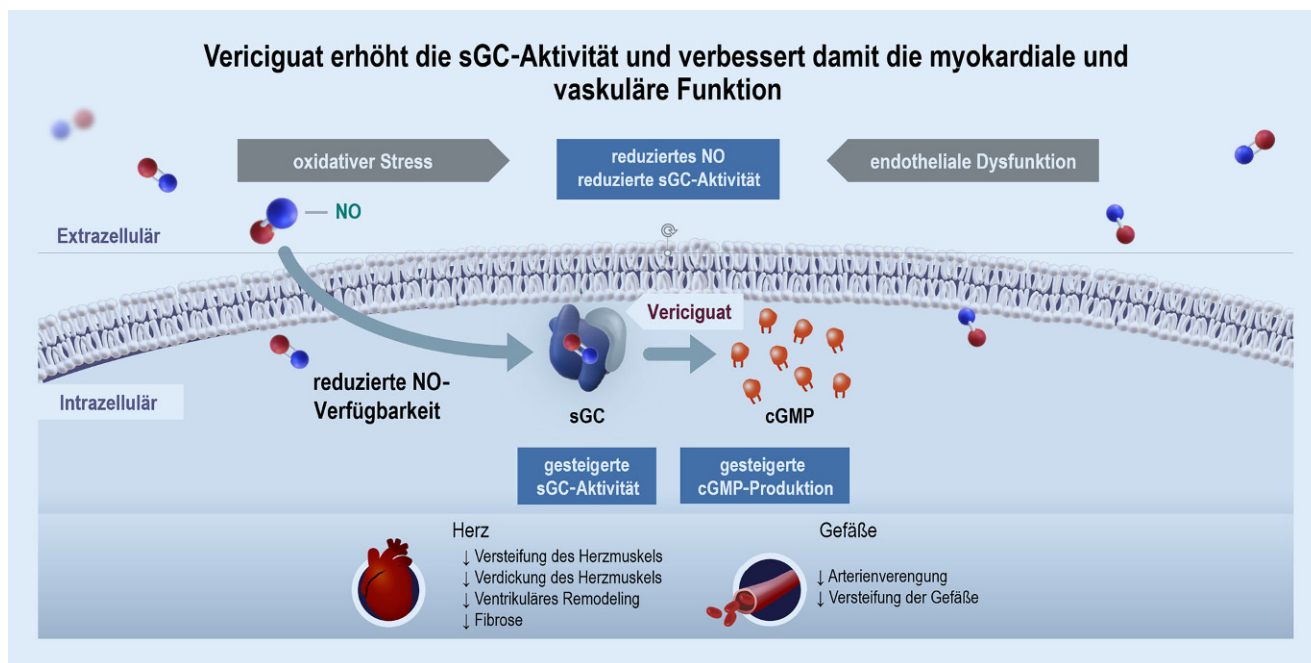


Abb. 3 ▲ Pharmakologische Wirkung von Vericiguat (Guanylatzyklase-Stimulator [sGC-Stimulator]). NO Stickstoffmonoxid, cGMP zyklisches Guanosinmonophosphat. (Mod. nach [16–22], mit freundl. Genehmigung © Bayer AG 2022. All Rights Reserved)

Trotz relevanter Fortschritte in der Behandlung ist die Erkrankung immer noch durch eine hohe Mortalität und Morbidität gekennzeichnet. So versterben 50% aller Patienten mit HFrEF innerhalb der ersten 5 Jahre nach Diagnosestellung, und jeder 6. Patient erleidet trotz medikamentöser Behandlung eine akute Verschlechterung innerhalb von 18 Monaten (Abb. 1; [5]). Damit ist die Prognose trotz Behandlung schlechter als bei einigen bösartigen Tumoren z. B. an Blase, Brust oder Prostata [6]. Bei über 65-Jährigen ist die Herzinsuffizienz zudem die Nr. 1 der Einweisungen zur stationären Therapie [7] und repräsentiert damit eine hohe Belastung für das Gesundheitswesen. Wiederaufnahmekquoten von 27% innerhalb von 30 Tagen bzw. 50% innerhalb von 60 Tagen nach Entlassung weisen auf einen deutlichen Optimierungsbedarf der Langzeittherapie hin [8, 9].

Der klinische Verlauf einer Herzinsuffizienz ist häufig charakterisiert durch Phasen relativer Stabilität, unterbrochen durch Ereignisse einer akuten Dekompensation trotz bestehender Medikation. Dabei ist zu beachten, dass selbst bei erfolgreicher Rekompensation nach solch einem Ereignis das Niveau der Herzfunktion vor Dekompensation selten wieder erreicht und das

Risiko für weitere herzinsuffizienzbedingte Hospitalisierungen stark erhöht wird (Abb. 2). Dieses besonders vulnerable Patientenkollektiv wird in den überarbeiteten ESC-Leitlinien erstmals als Patienten mit „worsening heart failure“ thematisiert.

Neben Patienten mit Erstmanifestation der Herzinsuffizienz (De-novo-HI) imponieren klinisch insbesondere 2 Patientengruppen, die in dekompensiertem Stadium stationär aufgenommen werden:

1. Patienten, die eine unzureichende Herzinsuffizienztherapie haben. Dazu gehören auch die Patienten, die einzelne Medikamente der Standardtherapie nicht vertragen oder Kontraindikationen haben;
2. Patienten, die trotz einer bestehenden Standardtherapie dekompensieren.

Mit Veröffentlichung der neuen ESC-Leitlinien wurde ein Paradigmenwechsel in der Behandlung der Herzinsuffizienz eingeleitet. Die Therapie mit Betablocker, ACE-I/ARNi, MRA und SGLT2-I (alle Klasse-I-Empfehlung) sollte möglichst zeitnah initiiert und – je nach Verträglichkeit – möglichst rasch auf die Zieldosis hochtitriert werden. Neue pharmakologische Ansätze in der Leitlinie sind hierbei die SGLT2-I für die

Basistherapie sowie Vericiguat für spezielle Patientengruppen [1].

Neben der leitliniengerechten pharmakologischen Therapie betont die ESC-Leitlinie bei Patienten nach einem kürzlich aufgetretenen Dekompensationsereignis auch die Wichtigkeit einer kompetenten ambulanten Nachsorge der rekompensierten Herzinsuffizienzpatienten (Klasse-I-Empfehlung). Idealerweise geschieht diese Nachsorge bereits 1 bis 2 Wochen nach stationärer Entlassung bei einem Kardiologen oder in einer Praxis innerhalb eines Herzinsuffizienznetzwerks.

Lösliche Guanylatzyklase-Stimulierung als neuer Wirkansatz

Der Guanylatzyklase-Stimulator (sGC-Stimulator) Vericiguat nutzt einen bisher in der Herzinsuffizienztherapie nicht adressierten Wirkmechanismus (Abb. 3). Stickstoffmonoxid (NO) vermittelt die Produktion von zyklischem Guanosinmonophosphat (cGMP) mittels der intrazellulären sGC. Oxidativer Stress sowie endotheliale Dysfunktion bewirken eine Reduktion des extrazellulär verfügbaren NO und damit eine Reduktion von intrazellulärem cGMP. Vericiguat wirkt nun dieser cGMP-Reduktion entgegen, indem es die intrazelluläre

Hier steht eine Anzeige.



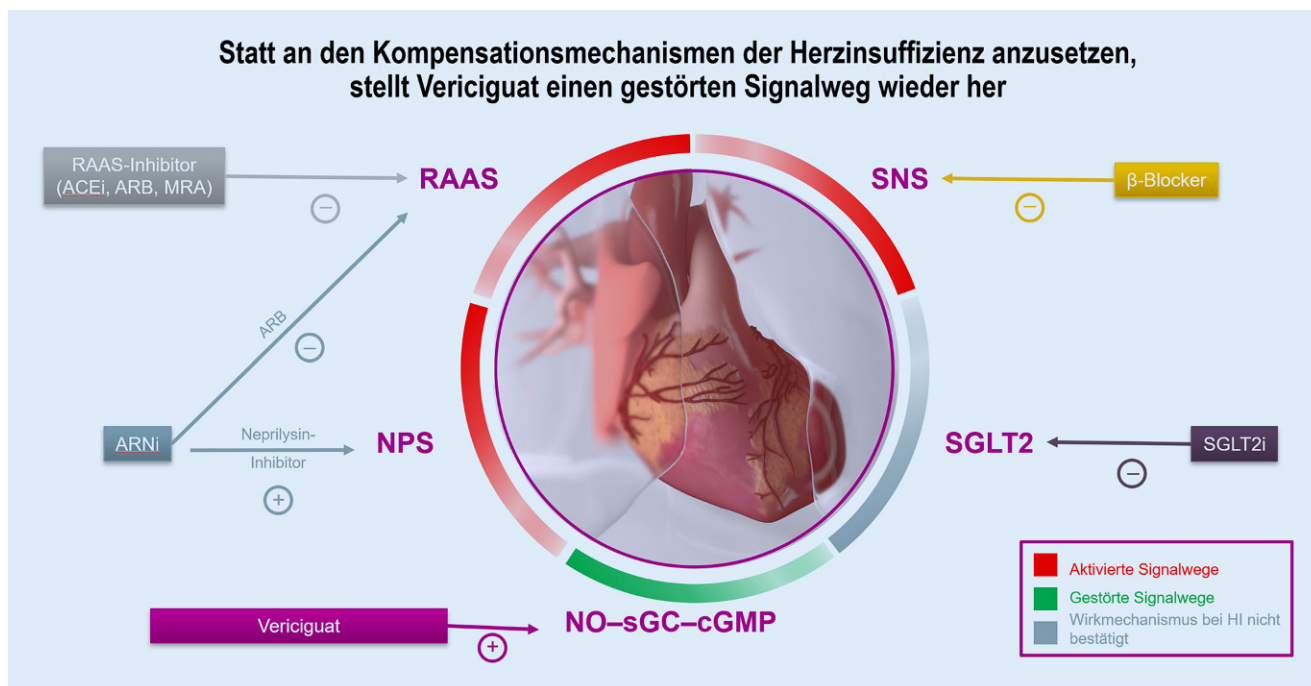


Abb. 4 ▲ Aktuelle Therapien der Herzinsuffizienz (HI). (Mod. nach [17, 21, 23–28], mit freundl. Genehmigung © Bayer AG 2022. All Rights Reserved). ACEi Angiotensin-Converting-Enzym-Inhibitor, ARB Angiotensinrezeptorblocker, ARNi Angiotensinrezeptor-Nephilysin-Inhibitor, cGMP zyklisches Guanosinmonophosphat, HI Herzinsuffizienz, MRA Mineralokortikoidrezeptorantagonist, NO Stickstoffmonoxid, NPS natriuretisches Peptidsystem, RAAS Renin-Angiotensin-Aldosteron-System, sGC lösliche Guanylatzyklase, SGLT2 Natrium-Glukose-Cotransporter 2, SGLT2i Natrium-Glukose-Cotransporter-2-Inhibitor, SNS sympathisches Nervensystem

sGC stimuliert und die Produktion von cGMP wieder normalisiert. Dies wirkt einem weiteren Remodeling, d.h. einer Versteifung und Verdickung sowie der Fibrosierung des Myokards, entgegen. Auf vaskulärer Seite wirkt eine erhöhte cGMP-Bereitstellung der Verengung und Versteifung insbesondere der arteriellen Gefäße entgegen.

In der Summe erhöht Vericiguat die intrazellulär verfügbare cGMP-Konzentration, was sich wiederum in einer verbesserten myokardialen und vaskulären Funktion widerspiegelt. Damit transferiert Vericiguat erfolgreich einen pharmakologischen Wirkansatz im NO-Signalweg, der sich einerseits aus der Behandlung der koronaren Herzerkrankung und akuten Myokardischämie mittels oral applizierbarer NO-Donatoren (Isosorbitmononitrat, Isosorbitdinitrat) ableitet als auch andererseits in der Behandlung der pulmonalen Hypertonie seit Jahren zuverlässig und sicher angewendet wird. Hier seien inhalatives NO, die intravenösen PDE(Phosphodiesterase)-Inhibitoren Milrinon und Enoximon, v. a. aber der auf dem gleichen Wirkmecha-

mus beruhende oral applizierte sGC-Stimulator Riociguat (Adempas®) genannt. Während Riociguat aufgrund seiner Eliminationshalbwertszeit von ca. 12 h bei pulmonaler Hypertonie 3-mal täglich gegeben wird, wurde Vericiguat spezifisch für die Herzinsuffizienz und die 1-mal tägliche Gabe entwickelt. Aufgrund der unterschiedlichen Rezeptoraffinität und des pharmakokinetischen Profils beider Substanzen ist weder die Kombination beider sGC-Stimulatoren empfohlen noch die Anwendung in der Indikation der jeweils anderen Substanz.

Im Unterschied zu allen anderen medikamentösen Therapieansätzen beeinflusst Vericiguat nicht die Kompensationsmechanismen der Herzinsuffizienz (neurohumorale Blockade), sondern stellt einen protektiven, jedoch reduzierten Signalweg wieder her (■ Abb. 4). Dieser Wirkmechanismus ist ein Alleinstellungsmerkmal von Vericiguat in der Behandlung der Herzinsuffizienz.

Resultate der klinischen Studien

Wesentliche Studien im Rahmen des umfangreichen klinischen Entwicklungsprogramms stellen die Phase-II-Studie SOCRA-TES-REDUCED als Dosisfindungsstudie [29] sowie die Phase-III-Studie VICTORIA als zulassungsrelevante klinische Endpunktstudie dar [27]. Beide Studien untersuchten ein Patientenkollektiv, das durch folgende Merkmale gekennzeichnet war:

- chronische Herzinsuffizienz NYHA-Klasse II–IV mit einer LVEF < 45 %,
- HI-Verschlechterung, die eine Hospitalisierung erforderte, oder Behandlung der HI mit i.v.-Diuretika ohne Hospitalisierung („worsening heart failure“),
- NT-proBNP (N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid) ≥ 1000 pg/ml oder BNP („brain natriuretic peptide“) ≥ 300 pg/ml bei Sinusrhythmus bzw. NT-proBNP ≥ 1600 pg/ml oder BNP ≥ 500 pg/ml bei Vorhofflimmern,
- eGFR („estimated glomerular filtration rate“) ≥ 30 ml/min/1,73 m² in SOCRA-TES-REDUCED und ≥ 15 ml/min/1,73 m²

Tab. 1 Rate der kardiovaskulären Todesfälle (CV-Tod) und Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierungen in SOCRATES-REDUCED. (Mod. nach [29])

Behandlungsarm (mg)	Rate der Kombination aus CV-Tod und Herzinsuffizienz-bedingter Hospitalisierung (%)
<i>Vericiguat</i>	
1,25	18,7
2,5	19,8
5	12,1
10	11,0
<i>Placebo</i>	19,6

(15 %-Grenze: 15–30 ml/min/1,73 m²) in VICTORIA.

Primäres Ziel der SOCRATES-REDUCED-Studie war die Festlegung der optimalen Dosis von Vericiguat in der Behandlung dieser Patientenpopulation (Studiendesign s. zusätzliche Abb. 1). Als primärer Endpunkt wurde die Veränderung des NT-proBNP-Wertes der gepoolten Vericiguat-Gruppe (2,5/5/10 mg) im Vergleich zur Placebogruppe in Woche 12 gegenüber Baseline ausgewertet. Als sekundäre bzw. explorative Endpunkte wurden die Sicherheit und Verträglichkeit bzw. ausgewählte klinische und echokardiographische Parameter erhoben.

Die Studie rekrutierte insgesamt 632 Patienten in 144 Zentren weltweit. Innerhalb der 5 Behandlungsarme (s. zusätzliche Abb. 2) waren die Patientenmerkmale zu Beginn der Behandlung vergleichbar. Innerhalb der höchsten Vericiguat-Gruppe erreichten 71,8% in Woche 8 die Zieldosis von 10 mg.

Obwohl die gepoolte Vericiguat-Gruppe in Bezug auf den primären Endpunkt die statistische Signifikanz verfehlte ($p = 0,15$), war jedoch eine klare Dosis-Wirkungs-Beziehung ersichtlich (s. zusätzliche Abb. 2). Eine daraufhin ausgerichtete Sekundäranalyse zur Beurteilung der optimalen Dosis für die Phase-III-Studie ergab:

1. höhere Vericiguat-Dosen waren mit einer stärkeren Verringerung des NT-proBNP-Spiegels verbunden ($p < 0,02$), was auf eine Dosis-Wirkungs-Beziehung hindeutet;
2. im 10-mg-Arm in Woche 12 eine stärkere und signifikante Reduktion

Tab. 2 Ausgewählte Baseline-Werte der VICTORIA-Studie. (Mod. nach [27])

Baseline-Werte	Vericiguat (N = 2526)	Placebo (N = 2524)
Geschlecht <i>n</i> (%)	Männlich: 1921 (76,0)	Männlich: 1921 (76,1)
	Weiblich: 605 (24,0)	Weiblich: 603 (23,9)
Alter (Jahre) Mittelwert \pm SD	67,5 \pm 12,2	67,2 \pm 12,2
NYHA-Klasse <i>n</i> (%)	I: 0	I: 0
	II: 1478 (58,6)	II: 1497 (59,3)
	III: 1010 (40,0)	III: 993 (39,4)
	IV: 35 (1,4)	IV: 31 (1,2)
LVEF bei Screening (%) Mittelwert \pm SD	29,0 \pm 8,26	28,8 \pm 8,34
LVEF < 40 % bei Screening <i>n</i> (%)	2158 (85,8)	2158 (85,6)
Medikamentöse Therapie bei Randomisierung <i>n</i> (%)	Betablocker: 2349 (93,2)	Betablocker: 2342 (93,0)
	ACE-I/ARB: 1847 (73,3)	ACE-I/ARB: 1853 (73,6)
	MRA: 1747 (69,3)	MRA: 1798 (71,4)
	3 SoC ^a : 1480 (58,7)	3 SoC ^a : 1529 (60,7)
	Sacubitril/Valsartan: 360 (14,3)	Sacubitril/Valsartan: 371 (14,7)

NYHA New York Heart Association, *LVEF* linksventrikuläre Ejektionsfraktion, *ACE-I* Angiotensin-Converting-Enzyme-Hemmer, *ARB* Angiotensinrezeptorblocker, *MRA* Mineralokortikoidantagonist
^a3 SoC: Standard-of-Care mit Betablocker, RAAS (Renin-Angiotensin-Aldosteron-System)-Inhibitor und MR-Antagonist (Mineralokortikoidrezeptorantagonist)

des NT-proBNP-Wertes gegenüber Placebo ($p = 0,048$).

Die Rate aus kardiovaskulärem Tod und Herzinsuffizienz-bedingter Hospitalisierung wurde als sekundärer Parameter ausgewertet und zeigte ebenfalls eine klare Dosis-Wirkungs-Beziehung (■ Tab. 1). Dieser klinisch relevante Endpunkt wurde für VICTORIA dann als primärer Endpunkt gewählt.

Sicherheitsrelevante Endpunkte ergaben eine insgesamt sehr gute Verträglichkeit von Vericiguat. Änderungen hinsichtlich der Werte für systolischen und diastolischen Blutdruck sowie Herzfrequenz waren vergleichbar zwischen der höchsten (= 10 mg) Vericiguat- und der Placebogruppe (zusätzliche Abb. 3). Zusätzlich wurden keine relevanten Veränderungen der Nierenfunktion und des hs-Troponins von Baseline bis zu 12 Wochen für diese beiden Gruppen gemessen. Das deutet darauf hin, dass Vericiguat keine nachteiligen Auswirkungen auf diese wichtigen Parameter hat.

Damit lieferte SOCRATES-REDUCED einen klaren Anhalt dafür, dass Vericiguat in entsprechender Dosierung in der Lage ist, die NT-proBNP-Werte bei einem Herzinsuffizienzpatientenkollektiv

nach einer kürzlich aufgetretenen Dekompensation signifikant zu senken. Dies ist insbesondere deswegen von Bedeutung, da ein Großteil dieser Patienten bereits zum Zeitpunkt der Dekompensation mit dem seinerzeit leitlinienkonformen Goldstandard (ACE-I [Angiotensin-Converting-Enzyme-Inhibitor]/AT-1 [Angiotensin-1]-Rezeptor-Antagonist, Betablocker, Diuretikum und MRA) behandelt wurde.

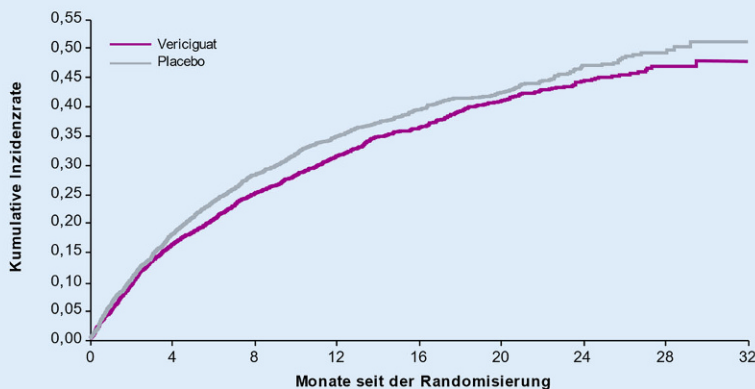
Die in SOCRATES-REDUCED angedeuteten Tendenzen wurden dann mit der Phase-III-Studie VICTORIA statistisch signifikant bestätigt.

VICTORIA war eine randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde, ereignisgesteuerte, internationale Phase-III-Studie mit parallelen Gruppen (Studiendesign s. zusätzliche Abb. 4). Das primäre Studienziel bestand in der Beurteilung der Wirkung von Vericiguat bei Patienten mit symptomatischer chronischer HI nach einer Dekompensation, also einer Worsening-heart-failure-Population im Sinne der ESC-Leitlinie.

Im Vergleich zu weiteren veröffentlichten Herzinsuffizienzstudien wie EMPEROR-Reduced [12], DAPA-HF [11] und PARADIGM-HF [10] unterschied sich VICTORIA insbesondere dadurch, dass hier ein Hochrisikokollektiv eingeschlossen wur-

Vericiguat reduzierte die annualisierte absolute Rate des kombinierten Endpunkts Zeit bis zur HFH oder zum CV-Tod signifikant um 4,2%

Zeit bis zum CV-Tod oder zur ersten HFH



- Mediane Behandlungsdauer für Beurteilung des primären Endpunkts: 10,8 Monate
- Die jährlichen Ereignisraten für Vericiguat und Placebo pro 100 Patiententjahre betragen 33,6 bzw. 37,8.

HR = 0,90 (95%-KI 0,82–0,98);
 p = 0,02
 ARR = 4,2% pro Jahr
 Jährliche NNT = 24

Anzahl Risikopatienten										
Vericiguat	2526	2099	1621	1154	826	577	348	125	1	
Placebo	2524	2053	1555	1097	772	559	324	110	0	

Abb. 5 ▲ Kaplan-Meier Darstellung des primären Endpunkts der VICTORIA-Studie. HFH Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung, CV-Tod Tod aus kardiovaskulärer Ursache, HR Hazard Ratio, KI Konfidenzintervall, ARR absolute Risiko Reduktion, NNT Number-needed-to-Treat. (Mod. nach [27])

de, das eine erst kürzlich zurückliegende Dekompensation erlitten hatte. Zudem wurden auch Patienten mit einer schweren Niereninsuffizienz mit einer eGFR von ≥ 15 ml/min/1,73 m² eingeschlossen. Die Studienteilnehmer konnten als stationäre oder ambulante Patienten randomisiert werden, mussten jedoch klinische Stabilitätskriterien erfüllen, z.B. systolische Blutdruckwerte ≥ 100 mm Hg. Intravenöse Therapien mussten seit ≥ 24 h abgesetzt sein.

Als kombinierter primärer Endpunkt wurde die Zeit bis zum Auftreten eines kardiovaskulären Todes oder einer Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierung untersucht. Sekundäre Endpunkte erfassten unter anderem die Gesamtzahl der Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierungen, die Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache sowie sicherheitsrelevante Parameter wie Veränderungen der Vitalparameter und unerwünschte Ereignisse.

Insgesamt 5050 Patienten wurden zwischen September 2016 und Dezember 2018 in einem Verhältnis von 1:1 in einen der beiden Behandlungsarme randomisiert. Relevante Baseline-Werte waren in beiden Gruppen vergleichbar und sind in **Tab. 2** dargestellt. Bei nahezu 40% aller

eingeschlossenen Patienten wurde eine Herzinsuffizienz der NYHA (New York Heart Association)-Klasse III diagnostiziert, mehr als 40% aller Patienten hatten eine eGFR zwischen 30 und 60 ml/min/1,73 m² und weitere 10% eine eGFR von weniger als 30 ml/min/1,73 m². Die Standardtherapie, bestehend aus Betablocker, RAAS (Renin-Angiotensin-Aldosteron-System)-Inhibitor und MRA, erhielten bei Randomisierung fast 60% der Patienten; Sacubitril/Valsartan war bei ca. 15% Bestandteil der Therapie.

Innerhalb der Vericiguat-Gruppe erreichten 89,2% der Patienten die Zieldosis von 10 mg (vs. 91,4% in der Placebo-Schein-Auftitration).

Bei der Auswertung des primären Endpunktes reduzierte Vericiguat die absolute Rate des kombinierten Endpunkts „Zeit bis zur Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierung oder zum Tod aus kardiovaskulärer Ursache“ statistisch signifikant um 4,2 Ereignisse pro 100 Patiententjahre im Vergleich zu Placebo. Daraus leitet sich eine Number-needed-to-Treat (NNT) von 24 ab. Die auf 100 Patiententjahre normierten jährlichen Ereignisraten wurden mit 33,6 für Vericiguat vs. 37,8 für Placebo berechnet (**Abb. 5**).

Bei der Auswertung der beiden Einzelkomponenten des primären Endpunktes reduzierte Vericiguat die annualisierte Rate für die „Zeit bis zur ersten Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierung“ signifikant auf 25,9 im Vergleich zu 29,1 unter Placebo (HR [Hazard Ratio]: 0,9; 95%-KI [Konfidenzintervall]: 0,81–1,00; p = 0,048). Die entsprechenden Resultate für die zweite Komponente des primären Endpunkts „Tod aus kardiovaskulärer Ursache“ lauteten 12,9 Ereignisse pro 100 Patiententjahre unter Vericiguat gegenüber 13,9 Ereignissen unter Placebo (HR: 0,93; 95%-KI: 0,81–1,06).

Diese Ergebnisse waren unabhängig von der Anwendung von Sacubitril/Valsartan zu Baseline sowie unabhängig vom Indexereignis (Hospitalisierung vs. i.v.-Diuretikagabe) und deuten auf einen generell einheitlichen Behandlungseffekt hin. Bei den wesentlichen sekundären Endpunkten „Gesamtzahl der Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierungen“ und der Kombination aus „Zeit bis zur Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierung oder Tod jeglicher Ursache“ zeigte Vericiguat ebenfalls einen statistisch signifikanten Nutzen im Vergleich zu Placebo.

Tab. 3 Inzidenz von symptomatischer Hypotonie und Synkope pro Behandlungsgruppe in der VICTORIA-Studie. (Mod. nach [27])						
	Vericiguat		Placebo		Unterschied in % gegenüber Placebo	
	n	%	n	%	Schätzer (95 %-KI) ^a	p-Wert
Patienten in der Population	2519	–	2515	–	–	–
Symptomatische Hypotonie	229	9,1	198	7,9	1,2 (0,3 bis 2,8)	0,12
Synkope	101	4,0	87	3,5	0,6 (–0,5 bis 1,6)	0,30

KI Konfidenzintervall
^aBasierend auf der Miittinen-Nurminen-Methode

Präspezifizierte Subgruppenanalysen in Bezug auf NYHA-Klasse, ARNi, Geschlecht, Ethnie, eGFR, Herzrhythmus (Sinusrhythmus vs. Vorhofflimmern) und Ätiologie der Herzinsuffizienz (ischämisch vs. dilatativ) zeigten ebenfalls konsistent positive Behandlungseffekte für Vericiguat.

Auffälligkeiten bestanden in der präspezifizierten Analyse in Bezug auf NT-proBNP, wo im 4. Quartil mit den höchsten NT-proBNP-Werten eine Effektmodifikation zu sehen war. Bei der Subgruppenanalyse in Bezug auf Alter ergab sich für die Gruppe ≥ 75 Jahre eine statistisch relevante Interaktion. Eine daraufhin durchgeführte Post-hoc-Analyse im Sinne einer Patient Response Identifiers for Stratified Medicine (PRISM)-Berechnung identifizierte NT-proBNP als relevantesten Prädiktor für die verschiedenen Behandlungsergebnisse. Dieser Hinweis wurde von Ezekowitz et al. in einer weiteren Post-hoc-Analyse aufgenommen [30]. Diese ergab einen positiven Behandlungseffekt über das gesamte Spektrum der NT-proBNP-Spiegel hinweg bis zu 8000 pg/ml bei Einschluss in die Studie (zusätzliche Abb. 5). In der VICTORIA-Studienpopulation hatten bei Randomisierung 86 % der Patienten NT-proBNP-Werte < 8000 pg/ml und 65 % Werte < 4000 pg/ml. Damit profitieren nahezu alle Patienten aus dem VICTORIA-Kollektiv von der Behandlung mit Vericiguat.

Eine ebenfalls veröffentlichte Post-hoc-Analyse [31] ergab eine positive Korrelation zwischen koronarer Herzerkrankung (KHK) und dem Auftreten eines kardiovaskulären Todes bzw. einer Herzinsuffizienzbedingten Hospitalisierung für beide Therapiegruppen in VICTORIA gleichermaßen (HR: 1,23; $p < 0,001$). Der primäre Endpunkt in Verbindung mit Vericiguat bei Patienten mit oder ohne KHK lag bei 38,8 vs. 27,6 pro 100 Patientenjahre und für Placebo bei 42,6 vs. 32,7 pro 100 Patientenjahre (Interak-

tion $p = 0,78$). Vericiguat war unabhängig von der begleitenden KHK vorteilhaft und sicher [31].

Die Inzidenzraten der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE) nach Organklassen waren im Vericiguat-Arm mit 32,8 % vergleichbar zum Placeboarm mit 34,8 % (■ Tab. 3).

Zu den vorab festgelegten Ereignissen von besonderem Interesse gehörten symptomatische Hypotonie und Synkope. Für beide Parameter wurden ebenfalls vergleichbare Raten für Vericiguat und Placebo festgestellt (■ Tab. 3).

Die Veränderungen des systolischen Blutdrucks zeigten in beiden Gruppen einen ähnlichen Verlauf und traten zu einem frühen Zeitpunkt in der Titrationphase auf. Im weiteren Studienverlauf wurden keine weiteren relevanten Blutdrucksenkungen beobachtet (■ Abb. 6).

Unerwünschte Wirkungen, die in der Vericiguat-Gruppe häufiger als in der Placebogruppe auftraten, umfassten Anämie (7,6 % für Vericiguat gegenüber 5,7 % für Placebo), Übelkeit (3,5 % gegenüber 2,7 %), Kopfschmerz (3,4 % gegenüber 2,4 %) und Dyspepsie (2,7 % gegenüber 1,1 %). Schwerwiegende Anämieereignisse wurden bei 1,6 % der Vericiguat-Patienten gegenüber 0,9 % der Placebopatienten berichtet. Keines dieser schwerwiegenden Ereignisse wurde jedoch als arzneimittelinduziert berichtet bzw. bewertet.

Der Pathomechanismus in Bezug auf Anämie ist für Vericiguat nicht vollständig geklärt, wurde jedoch auch bereits unter anderen sGC-Stimulatoren berichtet bzw. findet sich auch in der Fachinformation zu Adempas® (Riociguat) ([32], Stand 2021).

Zusammenfassend lässt sich schließen, dass die additive Therapie mit Vericiguat zusätzlich zur Standardtherapie das Risiko für Herzinsuffizienzbedingte Hospitalisierung oder kardiovaskulären Tod signifikant um 4,2 Ereignisse pro 100 Patientenjah-

re (ARR) im Vergleich zur alleinigen Standardtherapie reduzierte. Auf Basis dieser ARR müssen nur 24 Patienten pro Jahr behandelt werden, um ein schwerwiegendes Ereignis wie Hospitalisierung oder Tod zu verhindern. Wesentliche sekundäre Endpunkte sowie relevante Subgruppenanalysen stützen diese Ergebnisse und deuten auf einen konsistenten Behandlungseffekt von Vericiguat hin.

Das Nebenwirkungsprofil war in beiden Behandlungsarmen vergleichbar. Insbesondere auch potenziell therapielimitierende Nebenwirkungen wie eine moderate oder schwere Hypotonie sowie Synkope wurden nicht signifikant häufiger als unter Placebo beobachtet. In einer weiteren Analyse der Blutdruckdaten konnte gezeigt werden, dass auch Patienten mit einem niedrigen initialen systolischen Blutdruck von 100–110 mm Hg sicher mit Vericiguat behandelt werden konnten [33]; 90 % der Patienten erreichten die Zieldosis von 10 mg Vericiguat in VICTORIA, was sowohl eine hohe Therapiecompliance dokumentiert als auch im Hinblick auf andere etablierte Therapien zur Behandlung der Herzinsuffizienz und deren Begleiterkrankungen das exzellente Sicherheitsprofil von Vericiguat untermauert.

VICTORIA wird als eine der bedeutenden Meilensteinstudien der letzten Zeit angesehen. Diese Einschätzung erscheint nicht nur wegen der signifikanten Wirksamkeit, sondern insbesondere aufgrund des Sicherheitsprofils im eingeschlossenen Patientenkollektiv gerechtfertigt.

Besonderheiten des Patientenkollektivs und Bedeutung der Ergebnisse

Die VICTORIA-Studienpopulation unterscheidet sich wesentlich von anderen aktuellen Herzinsuffizienzstudien der letzten Jahre. VICTORIA war von vorneherein

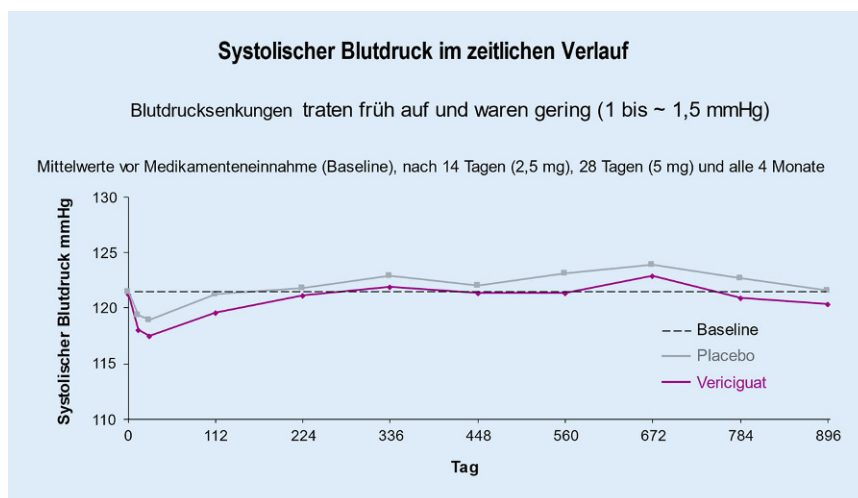


Abb. 6 ▲ Systolischer Blutdruck im zeitlichen Verlauf der VICTORIA-Studie. (Mod. nach [27])

durch die Wahl der Ein- und Ausschlusskriterien auf symptomatische Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz (und LVEF < 45 %) nach einer Verschlechterung innerhalb der letzten 6 Monate fokussiert. Diese Verschlechterung konnte sowohl in der Notwendigkeit einer Hospitalisierung als auch in einer ambulant durchgeführten intravenösen Diuretikagabe bestehen. Somit waren praktisch alle Patienten mit einer dekompensierten Herzinsuffizienz innerhalb der letzten 6 Monate für die Studienteilnahme geeignet; 66 % der Patienten wurden aufgrund einer Hospitalisierung in den letzten 3 Monaten, 18 % in den letzten 3 bis 6 Monaten und 16 % aufgrund einer i.v.-Diuretikatherapie innerhalb der letzten 3 Monate in die Studie eingeschlossen.

Der Einsatz von Vericiguat erfolgte auch bei weit fortgeschrittener Niereninsuffizienz bis zu einer eGFR ≥ 15 ml/min. Wesentliche Baseline-Kriterien spiegeln eine fortgeschrittene HFrEF-Population wider (z. B. EF [Ejektionsfraktion]: 29 % im Mittel; NYHA III/IV über 40 %, NT-proBNP: 2816 pg/ml). Insbesondere dies unterscheidet die Studie von anderen zulassungsrelevanten HFrEF-Studien der letzten Zeit, z. B. DAPA-HF für Dapagliflozin und PARADIGM-HF für Sacubitril/Valsartan. Insgesamt bildet die Patientenpopulation in VICTORIA somit sehr gut das Bild einer spezifischen HFrEF-Population ab, die sich aufgrund ihres Risikos von den chronisch stabilen HI-Patienten signifikant unterscheidet und auch aufgrund dessen,

wie diese optimal therapiert werden sollte. Man kann in diesem Zusammenhang von einer eigenen Krankheitsentität sprechen, die eine personalisierte Therapie erfordert.

VICTORIA war eine Event-getriebene Studie. Durch das eingeschlossene Hochrisikokollektiv waren nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 10,8 Monaten bereits alle Events erreicht. Dies stellt eine sehr kurze mediane Beobachtungsdauer dar, die möglicherweise die Ursache dafür ist, dass kein signifikanter Unterschied in Bezug auf die Sterblichkeit gesehen wurde. Trotz der kurzen Nachbeobachtungszeit konnte eine signifikante Reduktion der HI-bedingten Hospitalisierung gezeigt werden.

Sowohl in Bezug auf die relative Risikoreduktion (primärer Endpunkt) von 10 % als auch in Bezug auf die absolute Risikoreduktion von 4,2 Ereignissen pro 100 Patientenjahre zeigte die Vericiguat-Gruppe einen klar signifikanten Vorteil im Vergleich zu Placebo. Die sich daraus ergebende NNT von 24 ist in dieser Patientenpopulation ebenfalls als klinisch relevanter Vorteil anzusehen. Die Daten für den primären Endpunkt sind hierbei konsistent mit wesentlichen sekundären Endpunkten sowie mit relevanten Subgruppen- und Sensitivitätsanalysen.

Die Auswertung in Bezug auf den NT-proBNP-Wert zu Baseline ergab erste Anhaltspunkte, dass insbesondere die 3 unteren Gruppen (bis 5314 pg/ml) besser zu profitieren scheinen als diejenigen

im 4. Quartil mit sehr hohen NT-proBNP-Werten. Bei der Interpretation dieser Auswertungen ist jedoch eine generelle methodologische Vorsicht geboten, um nicht auf Basis von Daten, die aus dem Gesamtkontext der Studie herausgelöst wurden, möglicherweise falsche Schlussfolgerungen zu ziehen. Es empfiehlt sich hier, VICTORIA als Gesamtstudie für das gesamte Kollektiv zu werten und zu interpretieren und Subgruppenanalysen evtl. als Aufhänger für weitere und speziell darauf ausgerichtete Studien anzusehen.

Vericiguat wurde grundsätzlich gut vertragen. Bei den allermeisten Patienten wurde die Zieldosis erreicht. Blutdruckabfälle waren – wenn aufgetreten – zu Beginn der Behandlung und führten sehr selten zum Abbruch. Einflüsse auf die Nierenfunktion waren auch bei den Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (eGFR bis 15 ml/min/1,73 m²) klinisch nicht relevant. Es traten keine signifikanten Elektrolytentgleisungen auf. Somit sind keine zusätzlichen Kontrollen von Nierenfunktion und Elektrolytkonzentration nötig. Dies ist insofern bedeutsam, da viele dieser Patienten mit teilweise mehreren Diuretika (z. B. Schleifendiuretika und MRA) behandelt werden.

Somit bietet Vericiguat ein überzeugendes Sicherheitsprofil und lässt die begründete Annahme zu, in einem Hochrisikokollektiv die wirksame Zieldosis einerseits zu erreichen und auch dauerhaft aufrechterhalten zu können.

Positionierung von Vericiguat in Bezug auf aktuelle Leitlinien

Die aktuellen ESC-Leitlinien empfehlen 4 Grundpfeiler der Herzinsuffizienztherapie mit einer Klasse-I-Empfehlung: Betablocker, ACE-Hemmer/ARNi, MRA und SGLT2-Inhibitoren. Vericiguat wird mit einer Klasse-IIb-Empfehlung als weitere Therapieoption für solche Patienten genannt, die sich trotz bestehender Basistherapie verschlechtern. Die Verschlechterung – im Englischen „worsening“ – findet somit erstmalig in den Leitlinien zur Herzinsuffizienz Erwähnung als eigene Entität, die hier auf Grundlage der Kriterien der VICTORIA-Studie (Notwendigkeit der Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisie-

zung oder ambulanten i.v.-Diuretikagabe) aufgenommen wurde.

Der zusätzliche Behandlungseffekt von Vericiguat auf Basis einer bereits bestehenden optimierten Standardtherapie wurde durch die Ergebnisse von VICTORIA eindrucksvoll belegt. In VICTORIA wurden auch gut 700 Patienten in beide Therapiearme aufgenommen, die zum Zeitpunkt der Randomisierung bereits mit Sacubitril/Valsartan behandelt wurden. Subgruppenanalysen zeigen, dass Vericiguat auch in der Population, die bereits mit Sacubitril/Valsartan vorbehandelt ist, zu einer Besserung der Symptomatik führt.

Die vorliegenden Daten lassen daher die Schlussfolgerung zu, dass Vericiguat sicher auf dem Hintergrund einer bestehenden Therapie mit den empfohlenen Herzinsuffizienzmedikamenten angewendet werden kann. Es ist zu erwarten, dass im Praxisalltag die Zieldosis von 10 mg auch in einem Hochrisikokollektiv verlässlich erreicht und gehalten werden kann.

Die Daten aus der NT-proBNP-Interaktionsanalyse ergeben erste Hinweise darauf, dass Patienten in einem frühen oder mittleren Stadium ihrer Erkrankung von der Therapie mit Vericiguat am meisten profitieren. Patienten mit sehr hohen NT-proBNP-Werten sind in ihrem Krankheitsgeschehen wohl bereits so weit fortgeschritten, dass eine medikamentöse Therapie im Allgemeinen und auch eine Therapie mit Vericiguat für diese nicht mehr zugänglich ist und „zu spät“ kommt. Eine Intensivierung bzw. Ausweitung einer medikamentösen Therapie erscheint in diesem Kollektiv nicht mehr zielführend und effektiv anwendbar.

Mit der aufkommenden Entwicklung der personalisierten Therapie sind auch nach den Ergebnissen von SOCRATES-REDUCED und VICTORIA noch einige Fragen zu Vericiguat offen. Dazu zählt beispielsweise die Frage, welche Mechanismen durch die sGC-Stimulation letztlich zu den protektiven Effekten geführt haben. Eine Echokardiographiesubstudie innerhalb VICTORIA mit 419 Patienten ergab trotz signifikanten Anstiegs der LVEF in beiden Gruppen jedoch keine signifikante zusätzliche Differenz zwischen der Vericiguat- und der Placebogruppe [34]. Die Erfahrungen mit Riociguat lassen zudem einen positiven Effekt bei führender

Rechtsherzinsuffizienz in Kombination mit pulmonalarteriellen Hypertonus vermuten; die Beantwortung dieser Fragestellung war jedoch in VICTORIA nicht vorgesehen und müsste noch untersucht werden. Ungeklärt ist auch die Fragestellung, ob das gesamte therapeutische Potenzial von Vericiguat bereits komplett ausgeschöpft ist oder ob ein früherer Beginn der Therapie aufgrund der guten Verträglichkeit therapeutisch sinnvoll sein könnte. Zur weiteren Untersuchung dieser Fragestellungen wurde hier beispielsweise bereits die Phase-III-Studie VICTOR initiiert, die einige dieser Punkte in einer chronischen Herzinsuffizienzpopulation, die nicht kürzlich dekompensiert ist, prospektiv untersucht (NCT05093933).

Erste Untersuchungen in Bezug auf den Einsatz von Vericiguat bei Herzinsuffizienz mit erhaltener Pumpfunktion (HFpEF) erbrachten keinen signifikanten Benefit für die Lebensqualität für Vericiguat in dieser Herzinsuffizienzpopulation [27]. Die Autoren berichteten über die Ergebnisse einer Phase-IIb-Studie (VITALITY-HFpEF), die die Auswirkungen einer 24-wöchigen Behandlung mit Vericiguat 10 mg, Vericiguat 15 mg bzw. Placebo (Verhältnis 1:1:1) auf den „physical limitation score“ des Kansas City Cardiomyopathy Questionnaires (KCCQ) bei insgesamt 789 Patienten untersuchte. Die Differenzen zwischen den Baseline-Werten des KCCQ und denjenigen nach 24 Wochen waren zwar numerisch größer für die beiden Vericiguat-Arme, erreichten jedoch keine statistische Signifikanz ($p = 0,47$ für den Vergleich Vericiguat 15 mg gegen Placebo und $p = 0,80$ für Vericiguat 10 mg gegen Placebo). Die Autoren schlossen daraus, dass eine 24-wöchige Therapie mit Vericiguat 10 mg und 15 mg die körperlichen Einschränkungen einer Herzinsuffizienz mit erhaltener Pumpfunktion nicht grundlegend verbessert.

Fazit für die Praxis

Vericiguat stellt die erfolgreiche Transformation eines effektiven Wirkprinzips aus der pharmakologischen Grundlagenforschung in den täglichen Einsatz am Patienten dar. Vericiguat (Verquvo®) ist eine neuartige Therapieoption, zugelassen zur Behandlung von symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz bei erwachsenen Patienten mit reduzierter Ejektionsfraktion, die nach einem kürzlichen Dekompensationsereignis stabilisiert

wurden (ESC-Leitlinien mit Klasse-IIb Empfehlung). Die Therapie mit 2,5 mg kann bereits in der Klinik oder im ambulanten Bereich beginnen. Die gute Verträglichkeit und der minimale Blutdruckeinfluss ermöglichen zudem eine einfache und zügige Titration auf 10 mg. Dosisanpassungen bei geriatrischen Patienten sowie bei mittelgradiger Leber- oder schwerer Niereninsuffizienz bis zu einer eGFR („estimated glomerular filtration rate“) von 15 ml/min/1,73 m² sind nicht notwendig. Somit bietet Vericiguat eine neuartige, einfache und sichere Therapieoption in einem Hochrisikopatientenkollektiv, für das es bisher kaum Behandlungsoptionen gab.

Korrespondenzadresse



Prof. Dr. med. Ralf Dechend

Helios Klinikum Berlin-Buch
Lindenberger Weg 80, 13125 Berlin,
Deutschland
ralf.dechend@charite.de

Förderung. Mit freundlicher Unterstützung der Firma Bayer Vital GmbH, Leverkusen.

Funding. Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. N. Haase und S.M. Kedziora geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht. R. Dechend erhielt Vortragshonorare der Firma Bayer Vital GmbH. Die Arbeitsgruppe R. Dechend/D.N. Müller erhielt Forschungsgelder der Firma Bayer AG.

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.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

- McDonagh TA, Metra M, Adama M et al (2021) 2021 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: developed by the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 42(36):3599–3726
- Vos T, Abajobir AA, Abate KH et al (2017) Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 390:1211–1259
- World Health Organisation (2021) Globocan—estimated age-standardized incidence rates (world) in 2020, all cancers, both sexes, all ages. <https://www.uicc.org/news/globocan-2020-new-global-cancer-data>. Zugegriffen: 11. Febr. 2022
- Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS et al (2016) American Heart Association Statistics Committee; Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics - 2016 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 133(4):e38–e360
- Butler J, Yang M, Manzi MA et al (2019) Clinical course of patients with worsening heart failure with reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 73(8):935–944
- Mamas MA, Sperrin M, Watson MC et al (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. *Eur J Heart Failure* 19(9):1095–1104
- Maggioni AP, Orso F, Calabria S, Rossi E, Cinconze E, Baldasseroni S, Martini N, ARNO Observatory (2016) The real-world evidence of heart failure: findings from 41 413 patients of the ARNO database. *Eur J Heart Fail* 18(4):402–410
- Krumholz HM, Merrill AR, Schone EM et al (2009) Patterns of hospital performance in acute myocardial infarction and heart failure 30-day mortality and readmission. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2(5):407–413
- Chun S, Tu JV, Wijeyesundera HC et al (2012) Lifetime analysis of hospitalizations and survival of patients newly admitted with heart failure. *Circ Heart Fail* 5(4):414–421
- McMurray JJ, Packer M, Desai AS et al (2014) Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 371(11):993–1004
- McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE et al (2019) Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 381(21):1995–2008
- Packer M, Anker SD, Butler J et al (2020) Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med* 383(15):1413–1424
- Teerlink JR, Diaz R, Felker GM et al (2021) Cardiac myosin activation with omecamtiv mecarbil in systolic heart failure. *N Engl J Med* 384(2):105–116
- Gheorghiade M, Vaduganathan M, Fonarow GC et al (2013) Rehospitalization for heart failure: problems and perspectives. *J Am Coll Cardiol* 61(4):391–403
- Greene SJ, Fonarow GC, Butler J (2020) Risk profiles in heart failure: baseline, residual, worsening, and advanced heart failure risk. *Circ Heart Fail* 13(6):e7132
- Gheorghiade M, Marti CN, Sabbah HN et al (2013) Soluble guanylate cyclase: a potential therapeutic target for heart failure. *Heart Fail Rev* 18(2):123–134
- Mann DL et al (2015) Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine, 10. Aufl. Elsevier Saunders, Philadelphia
- Boerrigter G, Lapp H, Burnett JC (2009) Modulation of cGMP in heart failure: a new therapeutic paradigm. *Handb Exp Pharmacol* 191:485–506
- Breitenstein S, Roessig L, Sandner P et al (2017) Novel sGC stimulators and sGC activators for the treatment of heart failure. *Handb Exp Pharmacol* 243:225–247
- Felker G, Mann D (2020) Heart failure: a companion to Braunwald's heart disease. Elsevier, Philadelphia
- Armstrong PW, Roessig L, Patel MJ et al (2018) 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 Fail* 6(2):96–104
- Follmann M, Ackerstaff J, Redlich G et al (2017) Discovery of the soluble guanylate cyclase stimulator vericiguat (BAY 1021189) for the treatment of chronic heart failure. *J Med Chem* 60(12):5146–5161
- Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B et al (2017) 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Am Coll Cardiol* 70(6):776–803
- Tripodkiadis F, Karayannis G, Giamouzis G et al (2009) The sympathetic nervous system in heart failure physiology, pathophysiology, and clinical implications. *J Am Coll Cardiol* 54(19):1747–1762
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD et al (2016) 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 37(27):2129–2200
- Matsumura K, Sugiura T (2019) Effect of sodium glucose cotransporter 2 inhibitors on cardiac function and cardiovascular outcome: a systematic review. *Cardiovasc Ultrasound* 17(1):26
- Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ et al (2020) Vericiguat in patients with heart failure

Soluble guanylate cyclase (sGC) stimulation with vericiguat. From the pharmacological idea to the treatment of chronic heart failure

Background: According to the new European Society of Cardiology (ESC) guidelines on the diagnostics and treatment of acute and chronic heart failure, vericiguat (Verquvo®) can be included in the treatment of adult patients with symptomatic chronic heart failure and reduced ejection fraction who, despite standard treatment after a recently occurring decompensation event, were stabilized with the necessary intravenous (i.v.) therapy.

Objective: This review article summarizes the development of vericiguat, a soluble guanylate cyclase stimulator (sGC stimulator), which is a good example for the stringent implementation of a novel pharmacological therapy approach into treatment of heart failure. It provides valuable approaches for the practical use via the characterization of this patient collective that was investigated for the first time.

Results: The two relevant trials in the clinical development program for vericiguat, SOCRATES-Reduced and VICTORIA, have clearly demonstrated the efficacy and safety of vericiguat. The primary efficacy endpoint in the VICTORIA study “cardiovascular death or hospitalization due to heart failure” was significantly reduced in the vericiguat arm compared to placebo. Relevant subgroup analyses as well as safety data confirm this result and support the safe use in this high-risk population.

Conclusion: The presented data allow the conclusion that vericiguat can be efficaciously and safely added to an existing treatment with a recommended standard medication for heart failure. It can be expected that in the routine practice the target dose of 10 mg can be reliably reached and maintained. Vericiguat should be regarded as a novel, easy and safe treatment option in a vulnerable patient population, for which there was previously hardly any medicinal treatment option.

Keywords

Heart failure with reduced ejection fraction · Guideline-based therapy · Soluble guanylate cyclase stimulator · Decompensation event · Personalised medicine

Hier steht eine Anzeige.



- and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 382:1883–1893
28. Nightingale B (2021) A review of the proposed mechanistic actions of sodium glucose cotransporter-2 inhibitors in the treatment of heart failure. *Cardiol Res* 12(2):60–66
 29. Gheorghiu M, Greene SJ, Butler J et al (2015) 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* 314(21):2251–2262
 30. Ezekowitz JA, O'Connor CM, Troughton RW et al (2020) N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and clinical outcomes: vericiguat heart failure with reduced ejection fraction study. *JACC Heart Fail* 8(11):931–939
 31. Saldarriaga C, Atar D, Stebbins A et al (2022) Vericiguat in patients with coronary artery disease and heart failure with reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. <https://doi.org/10.1002/ejhf.2468>
 32. MSD Sharp and Dohme GmbH (2021) Fachinformation Adempas® 0,5 mg/–1 mg/–1,5 mg/–2 mg/–2,5 mg Filmtabletten. https://www.msd.de/wp-content/uploads/sites/33/2021/09/FI_adempas_filmtabletten_0.5mg-1mg-1.5mg-2mg_2.5mg.pdf. Zugegriffen: 18. Apr. 2022
 33. Lam CSP, Mulder H, Lopatin Y et al (2021) Blood pressure and safety events with vericiguat in the VICTORIA trial. *J Am Heart Assoc* 10(22):e21094
 34. Pieske B (2020) Effects of vericiguat on left ventricular structure and function in patients with heart failure with reduced ejection fraction: the VICTORIA echocardiography substudy (Presented during the virtual session “Late-Breaking Clinical Trials” in context of the European Society of Cardiology Congress 2020 “HFA Discoveries”)

DGK Cardio Update 2023 Topaktuell und praxisnah

24. und 25. Februar, Berlin
und Livestream

17. und 18. März, Mainz
und Livestream

Profitieren Sie von einer hochkarätigen und effizienten Fortbildung nach bewährtem **Update-Konzept**: Die wichtigsten Neuerungen des vergangenen Jahres aus der Kardiologie werden unter der wissenschaftlichen Leitung von Prof. Dr. Michael Böhm (Homburg/Saar), Prof. Dr. Stephan Achenbach (Erlangen), Prof. Dr. Ulrich Laufs (Leipzig) und Prof. Dr. Thorsten Lewalter (München) kritisch selektiert, analysiert und zusammengefasst. Die Relevanz für den Klinik- und Praxisalltag steht dabei im Vordergrund und der ausführlichen Diskussion mit den Referierenden wird viel Raum gegeben

Kommen Sie nach Berlin oder Mainz und nutzen Sie die Gelegenheit zum direkten Austausch mit Kolleginnen und Kollegen sowie die Möglichkeit, Ihre Fragen direkt im Speakers' Corner zu stellen.

In diesem Jahr werden neben den Kerngebieten der Kardiologie die Hot Topics »Das perioperative Konsil«, »Telemonitoring« und »Kardionkologie« vorgestellt.

Zum Gesamtpaket der Teilnahme gehören umfangreiche Seminarunterlagen: Das Handbuch digital und bei Präsenztteilnahme zusätzlich gedruckt, der Download aller Vortragspräsentationen und die Vorträge im Nachgang als Videos-on-Demand.

Weitere Informationen zu Programm, Referierenden und zur Anmeldung:
www.cardio-update.com

Veranstalter:
med update GmbH
Hagenauer Straße 53
65203 Wiesbaden

