

Die neue ESC-Leitlinie zur Therapie der Herzinsuffizienz

Was ändert sich für die hausärztliche Praxis? -- Autor: S. Silber

Im August 2021 hat die Europäische Gesellschaft für Kardiologie (ESC) eine neue Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit akuter und chronischer Herzinsuffizienz veröffentlicht [1]. Dies war nach fünf Jahren die erste Aktualisierung [2]. Der folgende Beitrag beschränkt sich auf die für die hausärztliche Praxis relevanten Änderungen in Bezug auf die chronische Herzinsuffizienz.



Prof. Dr. med. Sigmund Silber
Kardiologie Zentrum
München

Die Empfehlungsklassen werden wie üblich angegeben (Tab. 1). Den Empfehlungsklassen werden dann jeweils ein Evidenzgrad entsprechend der Belastbarkeit der Datenquellen zugefügt: A = mehrere randomisierte klinische Studien oder Metaanalysen; B = eine einzige randomisierte klinische Studie oder große nichtrandomisierte Studien; C = kleine oder retrospektive Studien oder Expertenmeinung [1]. Diese Empfehlungen gelten für Haus- und Fachärzte.

Herzinsuffizienz ist keine Diagnose!

Herzinsuffizienz (HI) ist ein klinisches Syndrom, bestehend aus verschiedenen Leitsymptomen, z. B. Atemnot, Ermüdbarkeit und Knöchelödemen, begleitet von Zeichen wie feuchten, pulmonalen Rasselgeräuschen und erhöhtem Jugularvenendruck. Pathophysiologisch liegt eine strukturelle und/oder funktionelle Erkrankung des Herzens zugrunde, die zu erhöhten intrakardialen Drücken und/oder inadäquatem Herzminutenvolumen in Ruhe und/oder bei körperlicher Belastung führt [1].

Eine der zehn häufigsten Todesursachen

Die Prognose von Patienten mit HI ist nach der ersten Krankenhausaufnahme wegen akuter kardialer Dekompensation schlecht und verschlechtert sich erheblich mit jeder weiteren stationären Aufnahme [3].

Hinzu kommt, dass fast jeder 4. wegen HI hospitalisierte Patient innerhalb eines Monats erneut ins Krankenhaus muss (sog. „Drehtüreffekt“) [3, 4]. Unter den zehn häufigsten Todesursachen in Deutschland 2020 stand die HI bei Frauen an 3. Stelle und bei Männern an 8. Stelle [5].

Ätiologie

Die häufigste Ursache einer HI ist die ischämische Genese als Folge einer Koronarsklerose bzw. koronaren Herzkrankheit (KHK) (Abb. 1a) [6]. Nicht-koronare Ursachen sind in Abb. 1b zusammengefasst [6]. Entsprechend beruht die Diagnostik einer HI auf der Anamnese sowie der klinischen Untersuchung auf verdächtige Symptome und Zeichen (s. o.), dem Ruhe-EKG, einer ausführlichen Echokardiografie sowie der bildgebenden myokardialen Ischämiediagnostik (Stressechokardiografie, SPECT-Myokardszintigrafie oder Belastungs-Kernspintomografie [MRT]). Neben den Routine-Laborparametern sollte das Prohormonfragment aus der Gruppe der natriuretischen Peptide, NT-proBNP (≥ 125 pg/ml) oder das natriuretische Peptid Typ B, BNP (≥ 35 pg/ml) bestimmt werden [1].

Selbstverständlich muss primär nach kausal behandelbaren Ursachen einer HI gefahndet werden, z. B. eine revaskularisationspflichtige KHK, eine hoch-

Knapp

25%

der wegen Herzinsuffizienz hospitalisierten Patienten muss innerhalb eines Monats erneut ins Krankenhaus.

Tab. 1 Empfehlungsklassen der Leitlinie

Empfehlungs-klasse	Interpretation
Klasse I	soll man tun
Klasse IIa	sollte in Erwägung gezogen werden
Klasse IIb	könnte in Erwägung gezogen werden
Klasse III	nicht empfohlen oder gefährlich

Tab. 2 Die 3 Typen der Herzinsuffizienz

HFrEF	HFmrEF	HFpEF
LVEF $\leq 40\%$	LVEF 41–49%	LVEF $\geq 50\%$

HF = Heart Failure (Herzinsuffizienz), LV = Linksventrikulär, EF = Ejection Fraction = Auswurfraction ((enddiastolisches Volumen minus endsystolisches Volumen) : enddiastolisches Volumen), r = reduziert, m = mäßiggradig, p = preserved = erhalten.

Mod. nach [1]

Abb. 1a Entwicklung einer systolischen Herzinsuffizienz auf dem Boden einer Koronarsklerose bzw. koronaren Herzkrankheit

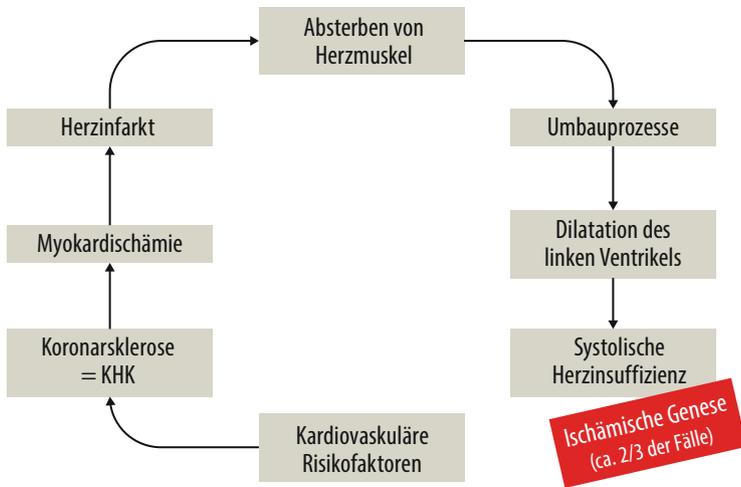
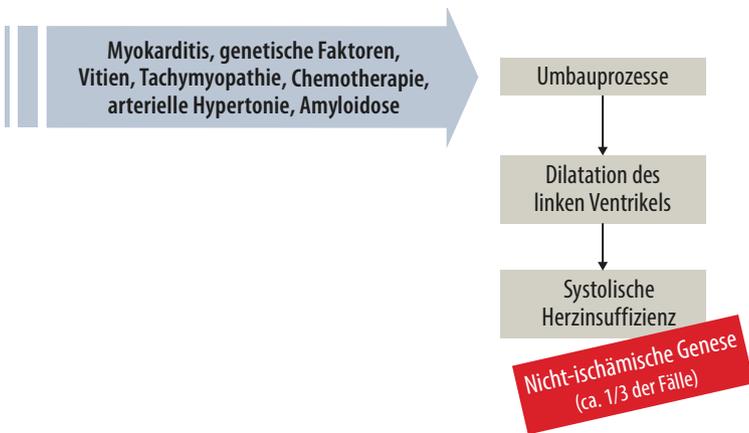


Abb. 1b Entwicklung einer systolischen Herzinsuffizienz auf dem Boden verschiedener anderer Ursachen



Tab. 3 Empfohlene Medikamente zur Prognoseverbesserung bei HFrEF und NYHA-Klasse II–IV

Bei HFrEF empfohlene Medikamente	Empfehlungsgrad
ACE-Hemmer*	I A
ARNI (Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitor) (Sacubitril/Valsartan) als Ersatz für einen ACE-Hemmer*	I B
Betablocker*	I A
MRA (Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonist)*	I A
Dapagliflozin oder Empagliflozin*	I A

* zur Reduktion des Risikos einer (Re)Hospitalisierung wegen HI und des Todes. Werden ACE-Hemmer und ARNI zusammengefasst, spricht man von den „4 Säulen“.

gradige Aortenklappenstenose oder Mitralinsuffizienz oder eine spezifisch behandelbare kardiale ATTR(Transthyretin)-Amyloidose. Für die meisten Patienten stellt sich aber die Frage, welche genuine medikamentöse Therapie für sie in Frage kommt.

Systolische oder diastolische Herzinsuffizienz?

Im Hinblick auf die Entscheidung, welche medikamentöse Therapie erforderlich ist, um die Symptomatik und Prognose zu verbessern, steht die Ruhe-LVEF (linksventrikuläre Auswurffraktion) im Mittelpunkt. Je nach Wert unterteilt man heute 3 HI-Typen [1] (Tab. 2). Die LVEF kann nichtinvasiv mittels Echokardiografie, SPECT-Myokardszintigrafie oder MRT gemessen werden.

Entsprechend dieser Einteilung werden heute die HFrEF (HI mit reduzierter LVEF) und HFmrEF (HI mit gering eingeschränkter LVEF) als systolische und die HFpEF (HI mit erhaltener LVEF) als diastolische HI klassifiziert. Zur diastolischen HI gehören zusätzlich noch spezielle echokardiografische Zeichen struktureller und/oder funktioneller Pathologien (z. B. Bestimmung des „Füllungsindex“ $E/e' > 9$) sowie erhöhte natriuretische Peptide (s. o.) als indirekte Hinweise auf einen erhöhten LV-Füllungsdruck [1]. Echokardiografische Kontrollen sind in kardiologischen Praxen häufiger zu Beginn einer medikamentösen Einstellung sinnvoll. Bei stabiler Einstellung genügen dann Kontrollen zweimal pro Jahr.

Empfehlungsgrade zur medikamentösen Therapie der HFrEF

Neu hinzugekommen sind zwei Vertreter der Substanzgruppe der SGLT-2-Inhibitoren (Gliflozine): Dapagliflozin (z. B. Forxiga®) und Empagliflozin (z. B. Jardiance®). Diese Medikamente hemmen die Reabsorption von Glukose und Natrium in den proximalen Nierentubuli. Sie wurden ursprünglich als Medikamente zur Behandlung eines Diabetes mellitus Typ 2 entwickelt und zugelassen. Hierbei fiel auf, dass sie die Entwicklung bzw. Verschlechterung einer HI positiv beeinflussen.

Folgerichtig wurden zwei randomisierte HI-Studien durchgeführt, bei denen HFrEF, also eine LVEF $\leq 40\%$, Einschlusskriterium war – aber nicht Diabetes mellitus: mit Dapagliflozin die DAPA-HF-Studie [7] (4.744 Patienten, mittlere LVEF = 31%) und mit Empagliflozin die EMPEROR-Reduced-Studie [8] (3.720 Patienten, mittlere LVEF = 27%). Da beide Substanzen ihren kombinierten klinischen primären Endpunkt (kardiovaskulärer Tod und Hospitalisierung wegen HI) signifikant erreichten, wurden sie zusätzlich und ebenbürtig zu den schon früher bei HFrEF empfohlenen Medikamenten aufgenommen (Tab. 3). Beide Substanzen sind für diese Indikation zugelassen.

In welcher Reihenfolge soll man die Klasse-I-empfohlenen Medikamente verabreichen?

In den alten Leitlinien wurde die klassische Stufen-therapie mit jeweils Erreichen der Zieldosis vor Beginn der nächsten Stufe empfohlen: ACE-Hemmer oder Angiotensinrezeptorblocker (ARB, Sartane) und Betablocker als Basistherapie, dann – bei weiterhin symptomatischen Patienten – ein Mineralo-kortikoid-Rezeptor-Antagonist (MRA) und falls weiter erforderlich ein Angiotensin-Rezeptor-Nepri-lysin-Inhibitor (ARNI, z. B. Entresto®) als Ersatz für den ACE-Hemmer oder den ARB [2]. Die Reihenfol-ge dieser Eskalationsstufen ergab sich aber nicht auf-grund wissenschaftlicher Daten, sondern entsprach lediglich den Jahren ihrer Einführung in die thera-peutische Praxis: 1984 ACE-Hemmer, 1990 Betablo-cker, 2000 MRA und 2016 ARNI.

Jetzt wurde ein völlig neues Konzept zur Reihenfolge des Substanzeinsatzes eingeführt: Ziel ist nicht mehr die langsame Auftitrierung hintereinander – jeweils bis zur Maximaldosis (z. B. über 6 Monate), sondern

die möglichst rasche Verabreichung aller „4 Säulen“ innerhalb von 4 Wochen (Tab. 3) – wenn auch initial unterhalb der Zieldosen (Tab. 4).

Dieses Vorgehen basiert u. a. auf einer Metaanalyse mit über 15.880 randomisierten Patienten, in der die gleichzeitige Gabe von 4 Substanzen die Prognose besser und schneller beeinflusst hat als die von 2 Substanzen [9]. Hierbei stellt sich jetzt die Frage, ob man a priori alle 4 Substanzgruppen gleichzeitig verordnen soll oder – wenn hintereinander – in welcher Reihenfolge. Leider lassen uns die neuen Leitlinien in diesem Punkt im Stich. Hier helfen uns Empfeh-lungen aus den USA weiter [10] (Abb. 2).

Somit entspricht die Reihenfolge der Verschreibung nicht mehr der ihrer Markteinführung (s. o.). Alle die-se drei Schritte können mit den Initialdosen (Tab. 4) innerhalb von 4 Wochen durchgeführt werden. Der Versuch einer Auftitrierung zu den Zieldosen (Tab. 4) kann später erfolgen.

Es fällt auf, dass in den neuen Leitlinien die ARBs nicht bei den „4 Säulen“ genannt werden. Dies wird damit begründet, dass in keiner HI-Studie mit einem ARB die Gesamtmortalität reduziert wurde. Somit wird ein ARB nur im Falle einer ARNI- bzw. ACE-Hemmer-Intoleranz empfohlen (I B).

Weitere Substanzklassen

Vericiguat: Neu aufgenommen wurde Vericiguat (z. B. Verquvo®) mit einem Empfehlungsgrad von IIB B. Diese Substanz stimuliert direkt die lösliche Guanylatzyklase (sGC), welche das Guanosintri-phosphat (GTP) in cyclisches Guanosinmonophos-phat (cGMP) umwandelt. cGMP ist ein bekannter sekundärer Botenstoff, welcher an den Gefäßen zu einer Vasodilatation führt und am Herzen zu einer Reduktion von Steifigkeit und Fibrose.

Diuretika: Sie werden unverändert bei Zeichen einer Stauungs-HI empfohlen, um die Symptome und Krankenhausaufenthalte wegen HI zu reduzieren. Ihr Empfehlungsgrad wurde im Vergleich zu früher von IIa B auf I C aufgewertet.

Eisen: Erstmals aufgenommen wurde die Empfeh-lung, alle Patienten mit HI regelmäßig auf Anämie bzw. Eisenmangel zu untersuchen, einschließlich Se-rum-Ferritin und Transferrinsättigung (TSAT) (I C). Bei einer LVEF < 45%, einem Serum-Ferritin < 100 ng/ml oder von 100–299 ng/ml mit einer TSAT < 20% wird die Injektion bzw. Infusion von Eisen-carboxymaltose (z. B. Ferinject®) empfohlen, um Be-lastbarkeit und Lebensqualität zu verbessern (IIa A).

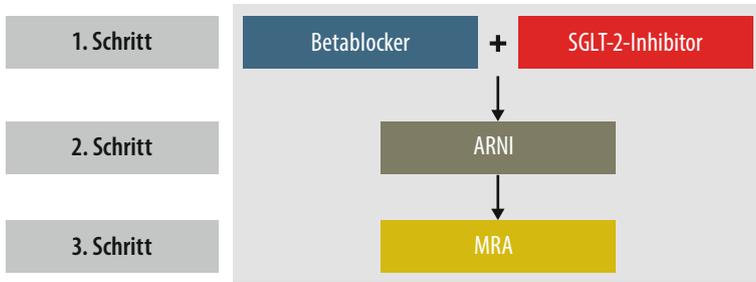
Ivabradin: Die Empfehlung für Ivabradin (z. B. Pro-coralan®) ist unverändert geblieben: Bei einer LVEF ≤ 35% und einem Sinusrhythmus ≥ 70/min trotz

Tab. 4 Initial- und Zieldosen für die „4 Säulen“

	Initialdosis	Zieldosis
Betablocker		
Bisoprolol	1,25 mg 1 × tgl.	10 mg 1 × tgl.
Carvedilol	3,125 mg 2 × tgl.	25 mg 2 × tgl.
Metoprolol Succinat	12,5–25 mg 1 × tgl.	200 mg 1 × tgl.
Nebivolol	1,25 mg 1 × tgl.	10 mg 1 × tgl.
SGLT-2-Inhibitoren		
Dapagliflozin	10 mg 1 × tgl.	10 mg 1 × tgl.
Empagliflozin	10 mg 1 × tgl.	10 mg 1 × tgl.
ARNI		
Sacubitril/Valsartan	49/51 mg 2 × tgl.	97/103 mg 2 × tgl.
MRA		
Eplerenon	25 mg 1 × tgl.	50 mg 1 × tgl.
Spironolacton	25 mg 1 × tgl.	50 mg 1 × tgl.
ACE-Hemmer		
Captopril	6,25 mg 3 × tgl.	50 mg 3 × tgl.
Enalapril	2,5 mg 2 × tgl.	10–20 mg 2 × tgl.
Lisinopril	2,5–5 mg 1 × tgl.	20–35 mg 1 × tgl.
Ramipril	2,5 mg 2 × tgl.	5 mg 2 × tgl.
Trandolapril	0,5 mg 1 × tgl.	4 mg 1 × tgl.

Alle 4 Substanzgruppen (Betablocker, SGLT-2-Inhibitoren, ARNI und MRA) sollten heute nach Möglichkeit innerhalb der ersten 4 Wochen in den Initialdosen verabreicht werden. Die Auftitrierung zu den Ziel-dosen kann später erfolgen. ACE-Hemmer können bei ARNI-Unverträglichkeit gegeben werden.

Abb. 2 Vorschlag, in welcher Reihenfolge die „4 Säulen“ verabreicht werden können



Im ersten Schritt wird gleichzeitig ein Betablocker und ein SGLT-2-Inhibitor gegeben, bald darauf ein ARNI, dann ein MRA

Mod. nach [10]

Literatur

als Zusatzmaterial unter springermedizin.de/mmw

Title:

The new ESC guideline for heart failure therapy: What has changed for general practice?

Keywords:

ESC guidelines, systolic heart failure, diastolic heart failure, SGLT-2 inhibitors

Autor:

Prof. Dr. med. Sigmund Silber

Kardiologie Zentrum München

Tal 21, D-80331 München

E-Mail: sigmund@silber.com

INTERESSEN-KONFLIKT

Keiner

Betablocker, um das Risiko einer Hospitalisierung wegen HI oder kardiovaskulären Tod zu reduzieren (IIa B). Vor einer Kombination mit einem Betablocker sollte man aufgrund der unterschiedlichen Wirkmechanismen keine Angst haben.

Antikoagulation/Katheterablation: Der Empfehlungsgrad für die Langzeit-Antikoagulation mit direkten oralen Antikoagulanzen (DOAKs bzw. NOAKs) bei Patienten mit HI und Vorhofflimmern ist von IIa B auf I A deutlich aufgewertet worden. Eine Katheterablation ist bei klarer Assoziation zwischen paroxysmalem/persistierendem Vorhofflimmern und einer Verschlechterung der HI-Symptomatik nur gering von IIa C zu IIa B angehoben worden.

Empfehlungen zur medikamentösen Therapie der HFmrEF

Während in den vorausgegangenen Leitlinien „mr“ als „mid-range“ unklar definiert war, steht jetzt das „mr“ klar für „mildly reduced“, d. h. die Gruppe mit einer LVEF von 41–49% wir jetzt eindeutig der Gruppe der systolischen Herzinsuffizienz zugeordnet. Dementsprechend werden – analog zur Gruppe mit HFfrEF – viele derselben Substanzen empfohlen,

aber mit einigen Unterschieden: ARBs werden hier mit den anderen Substanzen gleichgesetzt, die SGLT-2-Inhibitoren aber nicht empfohlen (Tab. 5). In Anbetracht fehlender Daten werden alle in Tab. 5 aufgeführten Medikamente auf niedrigstem Evidenzgrad (C) angeraten. Wie bei HFfrEF werden auch hier Diuretika bei Symptomen/Zeichen einer Stauungs-HI empfohlen (Empfehlungsgrad I C).

Empfehlungen zur medikamentösen Therapie der HFpEF

Im Gegensatz zur medikamentösen Therapie bei systolischer HI (HFfrEF und HFmrEF) sind die aktuellen Leitlinienempfehlungen für Patienten mit diastolischer HI (HFpEF) unbefriedigend, da es bis dahin keine überzeugende randomisierte Studie für HFpEF gab. Um so beachtenswerter war die Präsentation der auf dem ESC brandneu vorgestellten EMPEROR-Preserved Studie, in die 5.988 Patienten mit HFmrEF und HFpEF (LVEF ≥ 41%) – unabhängig vom Vorhandensein eines Diabetes mellitus – zu Empagliflozin 10 mg/d oder Placebo randomisiert wurden. In dieser Studie wurde der primäre klinische Endpunkt (Reduktion von kardiovaskulärem Tod oder Hospitalisierung wegen HI) signifikant erreicht [11]. Somit liegen – wenn auch in einer Untergruppenanalyse – zum ersten mal belastbare Daten zur medikamentösen Therapie auch der diastolischen HI vor [12]. Erfreulicherweise wurde mit Drucklegung dieser Arbeit die Indikation von Empagliflozin auf HFmrEF und HFpEF erweitert, sodass diese Substanz jetzt als erste und einzige zur Behandlung der symptomatischen, chronischen HI – unabhängig von der LVEF – zugelassen ist. ■

FAZIT FÜR DIE PRAXIS

1. „Herzinsuffizienz“ (HI) ist keine Diagnose. An erster Stelle steht die Fahndung nach kausal beherrbaren Ursachen.
2. Die interventionelle und medikamentöse Therapie der HI hat große Fortschritte gemacht. Dies führte 2021 zu einer Aktualisierung der auch in Deutschland gültigen Europäischen Leitlinie.
3. Ein wichtiger Parameter in der Therapieentscheidung ist die linksventrikuläre Auswurffraktion (LVEF).
4. Zu den entscheidenden, die Prognose der systolischen HI (mit LVEF ≤ 40%) verbessernden Substanzgruppen zählen ACE-Hemmer/ARNI, Betablocker, Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten und neuerdings auch die SGLT-2-Inhibitoren Dapagliflozin und Empagliflozin.
5. Für eine systolische HI mit einer LVEF von 41–49% (HFmrEF) gelten ähnliche Angaben mit gewissen Abweichungen.
6. Nachdem bei diastolischer HI (LVEF ≥ 50%) 6 große Studien negativ ausfielen, liegen nun für Empagliflozin erstmals prognostisch positive Daten vor.

Mod. nach [11]

Tab. 5 Empfohlene Medikamente zur Prognoseverbesserung bei HFmrEF und NYHA-Klasse II–IV

Bei HFmrEF empfohlene Medikamente	Empfehlungsgrad
ACE-Hemmer*	IIb C
ARNI (Angiotensin-Rezeptor-Nepriylisin-Inhibitor) (Sacubitril/Valsartan) als Ersatz für einen ACE-Hemmer*	IIb C
Betablocker*	IIb C
MRA (Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonist)*	IIb C
ARB (Angiotensinrezeptorblocker, Sartane)*	IIb C

* zur Reduktion des Risikos einer (Re)Hospitalisierung wegen HI und des Todes.

Literatur

1. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Bohm M, Burri H, Butler J, Celutkiene 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 JJV, Mebazaa A, Mindham R, Muneretto C, Francesco Piepoli M, Price S, Rosano GMC, Ruschitzka F, Kathrine Skibelund A, Group ESCSD. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42:3599-3726
2. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, Gonzalez-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GMC, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P, Group ESCSD. 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*. 2016;37:2129-2200
3. Gheorghide M, De Luca L, Fonarow GC, Filippatos G, Metra M, Francis GS. Pathophysiologic targets in the early phase of acute heart failure syndromes. *Am J Cardiol*. 2005;96:11G-17G
4. 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. 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 Fail*. 2017;19:1095-1104
5. www.destatis.de. Todesursachen 2020, Statistisches Bundesamt. 2022
6. Dzau V, Braunwald E. Resolved and unresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease: a workshop consensus statement. *Am Heart J*. 1991;121:1244-1263
7. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Kober L, Kosiborod MN, Martinez FA, Ponikowski P, Sabatine MS, Anand IS, Belohlavek J, Bohm M, Chiang CE, Chopra VK, de Boer RA, Desai AS, Diez M, Drozd J, Dukat A, Ge J, Howlett JG, Katova T, Kitakaze M, Ljungman CEA, Merkely B, Nicolau JC, O'Meara E, Petrie MC, Vinh PN, Schou M, Tereshchenko S, Verma S, Held C, DeMets DL, Docherty KF, Jhund PS, Bengtsson O, Sjostrand M, Langkilde AM, Committees D-HT, Investigators. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019;381:1995-2008
8. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, Januzzi J, Verma S, Tsutsui H, Brueckmann M, Jamal W, Kimura K, Schnee J, Zeller C, Cotton D, Bocchi E, Bohm M, Choi DJ, Chopra V, Chuquiure E, Giannetti N, Janssens S, Zhang J, Gonzalez Juanatey JR, Kaul S, Brunner-La Rocca HP, Merkely B, Nicholls SJ, Perrone S, Pina I, Ponikowski P, Sattar N, Senni M, Seronde MF, Spinar J, Squire I, Taddei S, Wanner C, Zannad F, Investigators EM-RT. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2020;383:1413-1424
9. Vaduganathan M, Claggett BL, Jhund PS, Cunningham JW, Pedro Ferreira J, Zannad F, Packer M, Fonarow GC, McMurray JJV, Solomon SD. Estimating lifetime benefits of comprehensive disease-modifying pharmacological therapies in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a comparative analysis of three randomised controlled trials. *Lancet*. 2020;396:121-128
10. McMurray JJV, Packer M. How Should We Sequence the Treatments for Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction? A Redefinition of Evidence-Based Medicine. *Circulation*. 2021;143:875-877
11. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Bohm 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, Pina IL, Ponikowski P, Senni M, Sim D, Spinar J, Squire I, Taddei S, Tsutsui H, Verma S, Vinereanu D, 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, Investigators EM-PT. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2021;385:1451-1461
12. Anker S. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction $\geq 50\%$. AHA, Late Breaking Science Session 5, 14. November. 2021