

Diabetologie und Stoffwechsel

Supplement

S2

Oktober 2022
Seite S79–S446
17. Jahrgang

This journal is listed in
Science Citation Index,
EMBASE and SCOPUS

Offizielles Organ
der Deutschen
Diabetes Gesellschaft

DDG Deutsche
Diabetes
Gesellschaft

PRAXISEMPFEHLUNGEN DDG

CLINICAL PRACTICE RECOMMENDATIONS

**Praxisempfehlungen
der Deutschen
Diabetes Gesellschaft**

*Herausgegeben von
M. Kellerer
K. Müssig
im Auftrag der DDG*

▪ Aktualisierte Version 2022

 **Thieme**

Diabetes mellitus und Herz

Autoren

Katharina Schütt¹, Thomas Forst², Andreas L. Birkenfeld^{3, 4}, Andreas Zirlik⁵, Dirk Müller-Wieland¹, Nikolaus Marx¹

Institute

- 1 Medizinische Klinik I – Kardiologie, Angiologie und Internistische Intensivmedizin, Uniklinik RWTH Aachen, Deutschland
- 2 CRS Clinical Research Services Mannheim GmbH, Mannheim, Deutschland
- 3 Medizinische Klinik IV, Universitätsklinikum Tübingen, Deutschland
- 4 Institut für Diabetesforschung und Metabolische Erkrankungen (IDM) des Helmholtz Zentrums München an der Universität Tübingen, Deutsches Zentrum für Diabetesforschung (DZD e. V.), Deutschland
- 5 Klinik für Innere Medizin – Abteilung für Kardiologie, LKH Universitätsklinikum Graz, Medizinische Universität Graz, Österreich

Bibliografie

Diabetologie 2022; 17: S323–S326

DOI 10.1055/a-1901-0646

ISSN 1861-9002

© 2022. Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart, Germany

Zitierweise für diesen Artikel Diabetologie 2022; 17 (Suppl 2): S323-S326. DOI: 10.1055/a-1901-0646

Dieser Beitrag ist eine aktualisierte Version und ersetzt den folgenden Artikel: Schütt K, Forst T, Birkenfeld AL. Diabetologie 2021; 16 (Suppl 2): S319–S323

Korrespondenzadresse

PD Dr. med. Katharina Schütt
Medizinische Klinik I – Kardiologie, Angiologie und Internistische Intensivmedizin
Uniklinik Aachen, RWTH Aachen, Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen, Deutschland
kschuett@ukaachen.de

Aktualisierungshinweis

Die DDG-Praxisempfehlungen werden regelmäßig zur zweiten Jahreshälfte aktualisiert. Bitte stellen Sie sicher, dass Sie jeweils die neueste Version lesen und zitieren.

INHALTLICHE NEUERUNGEN UND ABWEICHENDE EMPFEHLUNGEN GEGENÜBER DER VORJAHRESFASSUNG

Empfehlung 1: In der EMPEROR-Preserved-Studie zeigte sich bei Patienten mit Herzinsuffizienz und einer LVEF > 40 % unabhängig vom Vorliegen eines Diabetes eine signifikante Reduktion des primären Endpunktes (kardiovaskulärer Tod oder Hospitalisierung für Herzinsuffizienz) um 21 %. Dieses Ergebnis war getrieben durch eine um 29 % reduzierte Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz. Auf dem Boden dieser Daten ist Empagliflozin nun zur Therapie der Herzinsuffizienz unabhängig von der Ejektionsfraktion zugelassen

Begründung: relevante Neuzulassung zur Behandlung der Herzinsuffizienz (HFmrEF, HFpEF)

Stützende Quellenangabe: [1]

Kardiovaskuläres Risiko

Patienten mit Diabetes mellitus (DM) haben ein deutlich erhöhtes Risiko für die Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen mit ihren Folgeerscheinungen akuter Myokardinfarkt, Schlaganfall und kardiovaskulärer Tod. So verliert z. B. auch gegenwärtig ein heute 60-jähriger diabetischer Mann 6 Lebensjahre im Vergleich zu einem gleichaltrigen nicht diabetischen Mann, und der 60-jährige mit Diabetes und stattgehabtem Herzinfarkt verliert 12 Lebensjahre [2]. Diese Daten verdeutlichen die Notwendigkeit einer gezielten Risikostratifizierung von Patienten mit Diabetes und einer konsequenten Behandlung von Diabetes, assoziierten Risikofaktoren und kardiovaskulären Erkrankungen.

Patienten mit Diabetes mellitus sollten bzgl. ihres kardiovaskulären Risikos kategorisiert werden in solche mit sehr hohem kardiovaskulärem Risiko, hohem kardiovaskulärem Risiko und moderatem kardiovaskulärem Risiko [3].

Sehr hohes kardiovaskuläres Risiko

DM und bestehende kardiovaskuläre Erkrankung, oder Endorganschaden, oder ≥ 3 Risikofaktoren oder einer Diabetesdauer > 20 Jahre

Hohes kardiovaskuläres Risiko

DM mit einer Diabetesdauer ≥ 10 Jahre ohne Endorganschaden, aber einem zusätzlichen Risikofaktor

Moderates kardiovaskuläres Risiko

Junge Patienten (Typ-1-Diabetes < 35 Jahre; Typ-2-Diabetes < 50 Jahre) mit einer Diabetesdauer < 10 Jahre ohne andere Risikofaktoren

Weitere Risikostratifizierung

Neben der Diagnostik zur o. a. Risikostratifizierung sollten Patienten mit Diabetes und Hypertonie oder dem klinischen Verdacht auf eine kardiovaskuläre Erkrankung ein Ruhe-EKG erhalten. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt existieren keine überzeugenden Daten, bei asymptomatischen Patienten mit Diabetes mellitus weitergehende bildgebende Verfahren wie Echokardiografie, Stress-Echokardiografie, Szintigrafie oder MRT einzusetzen. In der klinischen Routine sollte im Rahmen der Risikostratifizierung keine Bestimmung von zirkulierenden Biomarkern durchgeführt werden.

Kardiovaskuläre Risikoreduktion

Für die Empfehlungen zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos im Rahmen der Diabetesbehandlung wird auf die DDG-Praxisempfehlungen zur Therapie des Typ-2-Diabetes (s. S. S65–S92) und zur Behandlung von Fettstoffwechselstörungen (s. S. S160–S165) verwiesen. An dieser Stelle werden deswegen nur prinzipielle Aussagen aufgeführt:

- Patienten mit Diabetes sollten eine strukturierte Beratung zur Beendigung des Rauchens erhalten. Für Patienten mit Diabetes wird eine mediterrane Diät, angereichert mit vielfach ungesättigten sowie einfach ungesättigten Fettsäuren, empfohlen. Patienten mit Diabetes sollten mindestens 150 Minuten/Woche moderate bis anstrengende körperliche Aktivität durchführen.
- Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und sehr hohem kardiovaskulärem Risiko wird ein Zielwert für LDL-Cholesterin < 55 mg/dl und eine mind. 50 %ige LDL-Reduktion empfohlen; bei hohem kardiovaskulärem Risiko wird ein Zielwert < 70 mg/dl und eine mindestens 50 %ige LDL-Reduktion empfohlen. Bei moderatem Risiko wird eine Senkung des LDL-Cholesterins auf < 100 mg/dl empfohlen.
- Die Gabe von Aspirin (100 mg/Tag) wird zur Sekundärprävention bei Patienten mit Diabetes mellitus empfohlen. Im Rahmen der Primärprävention sollten Patienten mit Diabetes keine die Thrombozytenaggregation hemmende Therapie erhalten. Die Thrombozytenaggregationshemmung nach akutem Koronarsyndrom und/oder Koronarintervention (Dauer der dualen Plättchenhemmung etc.) sollte mit dem behandelnden Kardiologen abgestimmt werden.
- Entsprechend der Leitlinie der Europäischen Kardiologengesellschaft sollten Patienten mit Diabetes mellitus einen systolischen Zielblutdruck von 130 mmHg haben. Wenn möglich sollten systolische Werte < 130 mmHg angestrebt werden. Das diastolische Blutdruckziel liegt bei < 80 mmHg. Eine Blutdruckeinstellung < 120/70 mmHg sollte vermieden werden.
- Bei der Blutzuckereinstellung sollte bei Patienten ohne kardiovaskuläre Vorerkrankung entsprechend der Empfehlungen zum Typ-2-Diabetes vorgegangen werden; bei Patienten mit kardiovaskulärer Vorerkrankung sollten unbedingt Hypoglykämien

vermieden und Therapiestrategien mit nachgewiesenem Nutzen in der Reduktion des kardiovaskulären Risikos bevorzugt eingesetzt werden. Daher sollten auf dem Boden der Ergebnisse der großen kardiovaskulären Endpunktstudien bei Vorliegen eines Typ-2-Diabetes und kardiovaskulärer Erkrankungen bzw. einem hohen/sehr hohen kardiovaskulärem Risiko GLP-1-Rezeptor-Agonisten und/oder SGLT-2-Inhibitoren mit nachgewiesener Ereignisreduktion zur Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse und zur Reduktion der Mortalität eingesetzt werden.

Diabetes und koronare Herzerkrankung

Alle Patienten mit koronarer Herzerkrankung sollten auf das Vorliegen eines Diabetes mellitus hin untersucht werden (siehe Diagnostik und Klassifikation des Diabetes mellitus, s. S. S9–S17). Aus prognostischer Indikation sollten Patienten mit Diabetes mellitus und koronarer Herzerkrankung eine Thrombozytenaggregationshemmung, eine ACE-Hemmer-Therapie und eine lipidsenkende Therapie mit Statinen erhalten. Im ersten Jahr nach Myokardinfarkt führt die Gabe eines Betablockers zusätzlich zur Verbesserung der Prognose, wobei dieser Effekt im weiteren zeitlichen Verlauf abnimmt. In Bezug auf die antiidiabetische Therapie konnte für Patienten mit Typ-2-Diabetes und hohem kardiovaskulärem Risiko eine signifikante Reduktion des 3-Punkt-MACE durch Empagliflozin [4] oder Canagliflozin [5] gegenüber Placebo gezeigt werden. Zusätzlich reduzierte Empagliflozin signifikant die Gesamt mortalität [3]. In DECLARE zeigte sich hier kein signifikanter Effekt für Dapagliflozin vs. Placebo [6]. Von entscheidender Bedeutung jedoch scheint für die unterschiedlichen Ergebnisse in den Studien jedoch weniger die einzelne Substanz als die Patientenpopulation zu sein. In gleicher Weise zeigten sich in LEADER mit Liraglutide [7], in SUSTAIN-6 Semaglutide [8], in HARMONY mit Albiglutide [9], in REWIND mit Dulaglutide [10] sowie in PIONEER-6 [11] mit oralem Semaglutide vs. Placebo eine signifikante Reduktion des 3-Punkt-MACE-Endpunktes. Darüber hinaus konnte Liraglutide und orales Semaglutid vs. Placebo in der LEADER-Studie bzw. PIONEER 6 Studie die Gesamt mortalität reduzieren. Die Gabe von Semaglutid führte zur signifikanten Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse [12]. Vor dem Hintergrund dieser Daten sollte eine Therapie mit einer dieser Substanzen integraler Bestandteil der blutzuckersenkenden Therapie bei Patienten mit Diabetes und kardiovaskulären Erkrankungen sein.

Bei Vorliegen von interventions-/operationsbedürftigen Koronarstenosen unterscheidet sich die Therapie der koronaren Revaskularisation bei Patienten mit Diabetes nicht von der Therapie bei Patienten ohne Diabetes. Bei komplexen Koronarbefunden mit Mehrgefäßerkrankung und niedriger perioperativer Mortalität scheint die Bypass-Operation der Koronarintervention überlegen zu sein. Die Entscheidung über das durchzuführende Revaskularisationsverfahren (Koronarintervention oder Bypass-Operation) sollte bei komplexer koronarer Herzerkrankung stets im interdisziplinären Herzteam gefällt werden.

Diabetes und Herzinsuffizienz

Epidemiologische und klinische Daten der letzten Jahre konnten zeigen, dass Patienten mit Diabetes mellitus ein deutlich erhöhtes

► **Tab. 1** Definition der Herzinsuffizienz mit erhaltener (HFpEF), mäßiggradig eingeschränkter (HFmrEF) und reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF).

HF-Typ		HFrEF	HFmrEF	HFpEF
Kriterien	1	Symptome ± Untersuchungsbefund ^a	Symptome ± Untersuchungsbefund ^a	Symptome ± Untersuchungsbefund ^a
	2	LVEF ≤ 40 %	LVEF 41–49 % ^b	LVEF ≥ 50 %
	3	–	–	Objektive Hinweise auf strukturelle und/oder funktionelle Herzanomalien, die auf eine diastolische LV-Dysfunktion/erhöhte LV-Füllungsdrücke hindeuten, einschließlich erhöhter natriuretischer Peptide ^c

^a In Frühstadien der HF (insbesondere bei HFpEF) und bei optimal behandelten Patienten können die Untersuchungsbefunde fehlen.

^b Das Vorliegen anderer Untersuchungsbefunde einer strukturellen Herzerkrankung (z. B. Vergrößerung des linken Vorhofs, LV-Hypertrophie oder echokardiographischer Nachweis einer gestörten LV-Füllung) macht die Diagnose einer HFmrEF wahrscheinlicher.

^c Für die Diagnose von HFpEF gilt: Je mehr Anomalien vorhanden sind, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit von HFpEF.

LVEF = Left ventricular ejection fraction.

► **Tab. 2** Ansatz, basierend auf Risikofaktoren, ausgedrückt als Punktesystem mit dem Akronym CHA₂DS₂-VASc-Score.

Risikofaktor	Score
Chronische Herzinsuffizienz oder linksventrikuläre Dysfunktion	1
Hypertonie	1
Alter ≥ 75 Jahre	2
Diabetes mellitus	1
Schlaganfall/TIA/Thromboembolie	2
Vaskuläre Vorerkrankung ¹	1
Alter 65–74 Jahre	1
Weibliches Geschlecht	1
Maximaler Score	9

Anmerkung: Da das Alter mit 0, 1 oder 2 Punkten bewertet werden kann, beträgt der maximale Score 9.

¹ Z. n. Myokardinfarkt, periphere arterielle Verschlusskrankheit oder Aortenplaque.

Risiko für das Auftreten einer Herzinsuffizienz haben und dass die Prognose von Patienten mit Diabetes und Herzinsuffizienz deutlich schlechter ist als die Prognose von Patienten mit Herzinsuffizienz ohne Diabetes [13, 14]. Nach Empfehlung der Europäischen Kardiologischen Leitlinie werden HFrEF, HFpEF und HFmrEF unterschieden (► **Tab. 1**) [15]. Prinzipiell lässt sich sagen, dass die Hälfte der Patienten mit Herzinsuffizienz und Diabetes eine eingeschränkte linksventrikuläre Funktion aufweisen. Bei Patienten mit HFrEF unterscheidet sich die Therapie der Herzinsuffizienz nicht zwischen Patienten mit und ohne Diabetes. Dies gilt sowohl für die medikamentöse als auch in Bezug auf die Device-Therapie (ICD, CRT). Medikamentös wird die HFrEF standardmäßig mit einer Vierfachtherapie bestehend aus ACE-Hemmer/ARNI, β -Blocker, MRA und SGLT2-Inhibitor behandelt. Die Hinzunahme der SGLT2-Inhibitoren zur initialen Herzinsuffizienztherapie beruht

auf den Daten der DAPA-HF und EMPEROR-Reduced-Studien, die beide bei Patienten mit HFrEF mit und ohne Diabetes durchgeführt wurden. Die Gabe von Dapagliflozin bzw. Empagliflozin führte unabhängig vom Vorliegen eines Diabetes mellitus bei Patienten mit HFrEF zu einer signifikanten Reduktion der Verschlechterung der Herzinsuffizienz, des kardiovaskulären Todes oder der Gesamtmortalität [16–18]. Auf dem Boden dieser Daten sind beide Substanzen zur Behandlung der HFrEF zugelassen.

Für Patienten mit HFpEF und HFmrEF (LVEF > 40 %) existierten lange keine Daten, die eine Verbesserung der Prognose der Patienten sicher belegten. Als erste Studie konnte die EMPEROR-Preserved-Studie bei diesem Patientenkollektiv eine signifikante Reduktion des primären Endpunktes (kardiovaskulärer Tod oder Hospitalisierung für Herzinsuffizienz) um 21 % zeigen. Dieses Ergebnis war getrieben durch eine um 29 % reduzierte Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz [1]. Auf dem Boden dieser Daten ist Empagliflozin nun zur Therapie der Herzinsuffizienz unabhängig von der Ejektionsfraktion zugelassen. Mitte 2022 werden zudem die Daten der DELIVER-Studie (Dapagliflozin bei Patienten mit Herzinsuffizienz und einer LVEF > 40 %) erwartet. Zusätzlich zur Gabe des SGLT2-Inhibitors sollten die Patienten weiterhin eine symptomatische Therapie – z. B. die Gabe von Diuretika – und eine Therapie der Komorbiditäten – z. B. Einstellung des arteriellen Hypertonus – erhalten. Zusätzlich gilt bei Patienten mit Diabetes und Herzinsuffizienz zu beachten, dass aufgrund des erhöhten Risikos einer Hospitalisierung für Herzinsuffizienz Glitazone sowie der DPP4-Inhibitor Saxagliptin bei Patienten mit Herzinsuffizienz kontraindiziert sind.

Diabetes und Vorhofflimmern

Das Vorliegen eines Diabetes mellitus ist ein separater Risikofaktor für ein thromboembolisches Ereignis bei Patienten mit Vorhofflimmern. Sämtliche Patienten mit Vorhofflimmern sollten in Bezug auf ihr Thromboembolierisiko mittels CHA₂DS₂-VASc-Score (► **Tab. 2**) risikostratifiziert werden und dementsprechend eine Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten und NOACs erhalten

[19]. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt existieren keine Daten, die einen prognostischen Vorteil einer Rhythmisierung (Kardioversion in den Sinusrhythmus) oder Frequenzkontrolle bei Vorhofflimmern zeigen. Diesbezüglich ist das Vorgehen bei Patienten mit und ohne Diabetes vergleichbar.

Interessenkonflikt

KS hat Vorträge für Amgen, AstraZeneca, Bayer, OmniaMed, Lilly, Boehringer Ingelheim, Novartis, NovoNordisk und MSD durchgeführt und als Berater für AstraZeneca, Amgen, Bayer, Böhlinger Ingelheim und Lilly fungiert. KS hat ferner ein Forschungsprojekt durchgeführt, das von Boehringer Ingelheim unterstützt wurde.

DMW hat Vorträge und Beratungen für Amgen, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, MSD, NovoNordisk und Sanofi-Aventis durchgeführt. NM hat Vorträge gehalten für Amgen, Boehringer Ingelheim, Sanofi-Aventis, MSD, BMS, AstraZeneca, Lilly, NovoNordisk;

NM hat Forschungsprojekte durchgeführt, die von Boehringer Ingelheim und MSD unterstützt wurden, und als Berater für Amgen, Boehringer Ingelheim, Sanofi-Aventis, MSD, BMS, AstraZeneca, NovoNordisk, Lilly und Bayer fungiert.

ALB hat Vorträge für Amgen, AstraZeneca, Lilly, Boehringer Ingelheim, NovoNordisk und MSD durchgeführt und als Berater für Böhlinger Ingelheim, AstraZeneca und NovoNordisk fungiert.

AZ war als Consultant tätig für: Bayer Health Care; Boehringer Ingelheim; Rigel; Cardioentis; Medscape; Stealth Peptides; Sanofi Aventis; Medtronic; Novartis. Er erhielt Honorare von: Bayer Health Care; AstraZeneca; Medtronic; ResMed; Boehringer Ingelheim; Rigel; Sanofi Aventis; Pfizer; Janssen-Cilag; Novartis; Bristol Myers Squib; Thoratec; Abiomed; Daiichi Sankyo; Abbott; Cardiac Dimensions.

TF hat folgende Interessenkonflikte: Speaker Panel: Abbott; AstraZeneca; Böhlinger Ingelheim, Berlin Chemie; Cipla, Eli Lilly; Fortbildungskolleg; MSD; Novartis, Novo Nordisk; Sanofi. Advisory Panel: AstraZeneca; Bayer; Cipla, Eli Lilly; Fortbildungskolleg; Novo Nordisk; Pfizer; Sanofi; Bayer; Roche; Eyesense

Literatur

- [1] Anker SD, Butler J, Filippatos G et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2021; 385: 1451–1461
- [2] Di Angelantonio E, Kaptoge S. Emerging Risk Factors C et al. Association of Cardiometabolic Multimorbidity With Mortality. *JAMA* 2015; 314: 52–60
- [3] Consentino FF, Grant PJ, Aboyans V et al. 2019 ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2020; 41: 255–323
- [4] Zinman B, Wanner C, Lachin JM et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373
- [5] Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377: 644–657
- [6] Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2018; 380: 347–357
- [7] Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 311–322
- [8] Marso SP, Bain SC, Consoi A et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 1834–1844
- [9] Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S et al. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2018; 392: 1519–1529
- [10] Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2019; 394: 121–130
- [11] Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M et al. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2019; 381: 841–851
- [12] Marso SP, Bain SC, Consoi A et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 1834–1844
- [13] Nichols GA, Gullion CM, Koro CE et al. The incidence of congestive heart failure in type 2 diabetes: an update. *Diabetes Care* 2004; 27: 1879–1884
- [14] MacDonald MR, Petrie MC, Varyani F et al. Impact of diabetes on outcomes in patients with low and preserved ejection fraction heart failure: an analysis of the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) programme. *Eur Heart J* 2008; 29: 1377–1385
- [15] McDonagh TA, Metra M, Adamo M et al. 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* 2021; 42: 3599–3726
- [16] McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2019; 381: 1995–2008
- [17] Packer M, Anker SD, Butler J et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med* 2020; 383: 1413–1424
- [18] Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ et al. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. *Lancet* 2020; 396: 819–829
- [19] Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS: The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC Endorsed by the European Stroke Organisation (ESO). *Eur Heart J* 2016; 37: 2893–2962