



**WORKING GROUP ON HEART FAILURE AND CARDIOMETABOLIC
INDONESIAN HEART ASSOCIATION**
Kelompok Kerja Gagal Jantung dan Kardiometabolik
Pengurus Pusat Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia
National Cardiovascular Center, "Harapan Kita" Hospital, Jl. Letjen S Parman Kav 87
Jakarta, 11420 – INDONESIA
Phone: +6221-5684085, 5684093, 5684111 (Ext 2409) Fax: +6221- 5684130, 5684230
E-mail: pokjahf@gmail.com, website: www.inahf-carmet.org



Pernyataan Ilmiah

***Sodium Glucose Co-Transporter-2 Inhibitors (SGLT2-i):
Dari Prevensi sampai Tatalaksana Gagal Jantung***
Siti Elkana Nauli, Vebiona Kartini Prima Putri
Kelompok Kerja Gagal Jantung dan Kardiometabolik
Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia

Abstrak

Gagal jantung adalah sindroma klinis karena gangguan fungsi jantung yang dapat disebabkan oleh berbagai faktor risiko seperti hipertensi, penyakit jantung koroner, dan diabetes. Tingginya angka mortalitas, perawatan ulang di rumah sakit masih menjadi masalah utama penanganan gagal jantung di Indonesia dengan jumlah penderita yang seimbang antara gagal jantung dengan fraksi ejeksi ventrikel kiri (FEVKi) $\leq 40\%$ atau $> 50\%$. *Sodium Glucose Co-Transporter-2 Inhibitors (SGLT2-i)* merupakan obat diabetes yang memiliki angka luaran positif pada pasien gagal jantung dengan atau tanpa diabetes tipe 2, tampak pada studi yang menggunakan Dapagliflozin penurunan mortalitas kardiovaskular atau rawat ulang akibat gagal jantung sebesar 26%. Studi SGLT2-i lain yang menggunakan Empagliflozin menunjukkan penurunan 25% terhadap luaran gabung. Kedua studi tersebut menunjukkan posisi SGLT2-i sebagai bagian dari pengobatan gagal jantung dengan FEVKi $\leq 40\%$.

Kata Kunci: gagal jantung, SGLT2-i, mortalitas, morbiditas, rawat ulang

Gagal jantung merupakan masalah kesehatan yang progresif dengan angka mortalitas dan morbiditas yang tinggi di negara maju maupun negara berkembang termasuk Indonesia. Di Indonesia, usia pasien gagal jantung relatif lebih muda dibanding Eropa dan Amerika disertai dengan tampilan klinis yang lebih berat.¹ Prevalensi dari gagal jantung sendiri semakin meningkat karena pasien yang mengalami kerusakan jantung yang bersifat akut dapat berlanjut menjadi gagal jantung kronik. *World Health Organization (WHO)* menggambarkan bahwa meningkatnya jumlah penyakit gagal jantung di dunia, termasuk Asia diakibatkan oleh meningkatnya angka

perokok, tingkat obesitas, dislipidemia, dan diabetes. Angka kejadian gagal jantung meningkat juga seiring dengan bertambahnya usia. Data registri Kelompok Kerja Gagal Jantung PP PERKI mencatat setidaknya lebih dari 50% kasus gagal jantung adalah laki-laki usia 50-60 tahun dengan faktor risiko utama merokok dan hipertensi.

Gagal jantung merupakan sindroma klinis yang meliputi gejala dan tanda kardinal (sesak nafas, bengkak di tungkai bawah, cepat lelah, peningkatan tekanan vena jugular, ronki paru) akibat abnormalitas struktur dan fungsi jantung yang berhubungan dengan peningkatan tekanan intrakardial dan atau berkurangnya curah jantung saat istirahat atau latihan. Gagal jantung terutama disebabkan oleh disfungsi miokard yang dapat mengganggu fungsi sistolik, diastolik, atau keduanya. Identifikasi etiologi disfungsi kardial merupakan bagian dari tatalaksana gagal jantung dalam menentukan terapi spesifik. Tatalaksana gagal jantung terus berkembang sampai saat ini sebagai usaha untuk menurunkan mortalitas dan hospitalisasi berulang pada populasi ini.²

Studi EMPA-REG OUTCOME, CANVAS, dan DECLARE-TIMI 58 merupakan studi awal SGLT2-i sebagai obat diabetes untuk melihat angka luaran kardiovaskular pada pasien yang sudah memiliki penyakit kardiovaskular atau pasien dengan faktor risiko kardiovaskular. Hasil studi yang menunjukkan hasil penurunan mortalitas dan perawatan ulang akibat gagal jantung pada pasien diabetes tipe 2 dengan penggunaan Empagliflozin dan Canagliflozin. Studi menggunakan Dapagliflozin menunjukkan penurunan angka rawat pada gagal jantung tanpa mempengaruhi mortalitas pada pasien diabetes.³⁻⁵ Meta-analisis menunjukkan obat golongan SGLT2-i memiliki efek yang baik dalam menurunkan mortalitas kardiovaskular yang disebabkan oleh menurunnya jumlah rawat gagal jantung.⁶ Hasil ketiga studi ini menunjukkan efektivitas SGLT2-i dalam mengurangi kejadian gagal jantung pada pasien diabetes tipe 2, selanjutnya menjadi hipotesis utama bahwa obat ini dapat digunakan pada pasien gagal jantung tanpa diabetes tipe 2.⁶

DAPA-HF merupakan studi pertama yang melihat efektivitas Dapagliflozin pada pengobatan gagal jantung dengan fraksi ejeksi ventrikel kiri (FEVK) $\leq 40\%$ pada kelompok pasien dengan atau tanpa diabetes tipe 2. Penggunaan Dapagliflozin 10 mg dibandingkan dengan plasebo akan menurunkan mortalitas dan mencegah perburukan gagal jantung serta memperbaiki kualitas hidup. Populasi studi ini sebagian besar sudah mendapatkan pengobatan standar gagal jantung seperti renin-angiotensin inhibitor (*RAAS-blocker*), *beta-blocker*, dan *mineralocorticoid receptor antagonist* (MRA). Studi DAPA-HF melibatkan 4744 pasien dengan FEVK $\leq 40\%$ dengan NYHA II-IV melihat luaran primer mortalitas kardiovaskular atau perburukan gagal jantung (rawat inap dengan diagnosis gagal jantung atau kunjungan mendesak ke poliklinik dengan hazard ratio (HR) 0.74; 95% confidence interval (CI) 0.65–0.85, $P < 0.001$] dengan median lama pengamatan 18,2 bulan.⁷ Hasil subanalisis menunjukkan perbaikan kualitas hidup setelah 8 bulan yang dinilai menggunakan *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire* (KCCQ). Tidak ditemukan efek samping serius pada kedua kelompok ini. Dapagliflozin memiliki efektivitas yang sama pada kelompok diabetes tipe 2 maupun tanpa diabetes tipe 2, pada kadar NT-proBNP yang

tinggi dan fraksi ejeksi yang lebih rendah, serta tidak tergantung dari nilai HbA1C. Pada studi ini Dapagliflozin diberikan pada pasien dengan estimasi laju filtrasi glomerulus (LFG) ≥ 30 mL/min/1.73 m².^{8,9}

Studi lain yang menggunakan Canagliflozin (CREDESCENCE) menunjukkan hasil yang serupa dalam hal penurunan mortalitas kardiovaskular dan penyakit gagal ginjal lanjut. Ada sekitar 15% populasi CREDESCENCE sudah memiliki riwayat gagal jantung sebelumnya. Canagliflozin menurunkan luaran primer penyakit ginjal lanjut, mencegah peningkatan kadar kreatinin, atau kematian akibat penyakit ginjal atau mortalitas kardiovaskular (HR 0.70; 95% CI 0.59–0.82; P < 0.001). Untuk hasil luaran sekunder, Canagliflozin menurunkan angka rawat inap gagal jantung (HR 0.61; 95% CI 0.47–0.80; P < 0.001). Studi ini menunjukkan bahwa pencegahan gagal jantung dapat dilakukan pada pasien diabetes tipe 2 dengan penyerta penyakit ginjal kronis.¹⁰

Studi selanjutnya melihat bagaimana efek pemberian SGLT2-i pada pasien gagal jantung dengan FEVKi $\leq 40\%$ terhadap keluaran perbaikan kapasitas fungsional. Dari studi DEFINE-HF, pemberian Dapagliflozin tidak memberikan luaran positif dalam hal penurunan kadar NT-proBNP yang bermakna namun terlihat penambahan proporsi pasien yang mengalami perbaikan status fungsional (melalui penilaian KCCQ) atau penurunan kadar NT-proBNP lebih dari 20%.¹¹

Studi DETERMINE-Reduced melihat efek pemberian Dapagliflozin 10 mg terhadap kualitas hidup dan kapasitas fungsional dalam 3 bulan pengobatan dibandingkan plasebo. Hasil studi ini menunjukkan bahwa Dapagliflozin memperbaiki status fungsional (melalui perbaikan KCCQ) pada 16 minggu pengamatan terutama pada kelompok yang memiliki keluhan yang lebih berat, namun studi ini tidak menunjukkan perbaikan tes jalan 6 menit dengan Dapagliflozin.¹²

Studi EMPEROR-Reduced yang melibatkan 3.730 pasien gagal jantung kronik dengan FEVKi $\leq 40\%$ menunjukkan Empagliflozin 10 mg memiliki kemaknaan terhadap luaran mortalitas dan perawatan kardiovaskular pada pasien dengan atau tanpa diabetes tipe 2 (19.4% pada kelompok Empagliflozin dan 24.7% pada kelompok plasebo; HR: 0.75; 95% CI: 0.65-0.86). Penggunaan Empagliflozin juga menunjukkan perlambatan turunnya LFG.¹³ Meta analisis DAPA-HF dan EMPEROR-Reduced menunjukkan efektivitas Empagliflozin dan Dapagliflozin pada penurunan angka rawat karena gagal jantung, mortalitas kardiovaskular dan kematian karena sebab apapun serta memperbaiki luaran proteksi renal pada pasien gagal jantung tanpa latar belakang diabetes tipe 2.¹⁴

Agen kombinasi SGLT1-i dan SGLT2-i yaitu Sotagliflozin dalam studi SCORED menunjukkan efek proteksi pada pasien DM dalam hal mortalitas kardiovaskular dan hospitalisasi gagal jantung. Begitu juga dengan studi SOLOIST yang melihat efek obat ini pada pasien diabetes dengan gagal jantung yang dirawat. Pemberian Sotagliflozin pasca stabilisasi gagal jantung akut atau 3 hari sebelum dipulangkan dapat mengurangi mortalitas kardiovaskular dan angka rawat karena gagal jantung tanpa melihat batasan FEVKi.^{15, 16}

Mekanisme proteksi SGLT2-i pada gagal jantung dengan FEVKi $\leq 40\%$ belum diketahui dengan pasti. Namun beberapa hipotesis mengenai cara kerja SGLT2 inhibitor antara lain:¹⁷

1. Efek hemodinamik
 - a. Menurunkan tekanan darah
 - b. Menurunkan kekakuan arteri
 - c. Memperbaiki fungsi endotel
 - d. Menurunkan volume interstisial dan intravaskular
 - e. Meningkatkan hematokrit
 - f. Menurunkan aktivitas sistem saraf simpatis
2. Efek terhadap ginjal
 - a. Menurunkan aktivitas sistem renin angiotensin
 - b. Menurunkan tekanan intraglomerulus
 - c. Meningkatkan natriuresis, diuresis, dan urikosuria
 - d. Menurunkan albuminuria
 - e. Antioksidan
 - f. Memelihara fungsi ginjal
 - g. Meningkatkan eritropoetin
3. Efek terhadap jantung
 - a. Mengurangi hipertrofi dan fibrosis miokard
 - b. Memperbaiki remodeling jantung
 - c. Memperbaiki sistem kinetik miokard
 - d. Antioksidan
 - e. Menghambat Na⁺/H⁺ exchanger
 - f. Mengurangi akumulasi lemak epikardial
4. Efek metabolik
 - a. Menurunkan berat badan
 - b. Menurunkan jaringan adiposit
 - c. Meningkatkan sensitivitas insulin
 - d. Meningkatkan ambilan asam lemak bebas oleh otot
 - e. Menurunkan kadar asam urat
 - f. Mengurangi steatosis dan jejas sel hepatosit

Rekomendasi penggunaan SGLT2-i pada gagal jantung kronik dengan FEVKi $\leq 40\%$ berdasarkan dua studi besar DAPA-HF dan EMPEROR-*Reduced* dapat diberikan pada pasien dengan atau tanpa diabetes tipe 2 dengan kriteria estimasi laju filtrasi glomerulus (LFG) ≥ 30 mL/min/1.73 m² pada Dapagliflozin dan ≥ 20 mL/min/1.73 m² pada Empagliflozin. Penggunaan obat ini harus memperhatikan perubahan LFG karena SGLT2-i dapat menyebabkan penurunan LFG dalam waktu awal pemakaiannya. Dosis Dapagliflozin 10 mg dan Empagliflozin 10 mg terbukti menurunkan mortalitas pada pasien gagal jantung dengan memperhatikan kontraindikasi, efek samping, cara inisiasi, pertimbangan klinis lainnya, dan tatalaksana pada kondisi timbulnya keadaan akut seperti yang tercantum dibawah ini.^{18, 19}

1. SGLT2-i kontraindikasi pada diabetes tipe 1
2. Efek samping yang cukup banyak ditemukan adalah infeksi jamur pada daerah genital. Terjadi pada perempuan sebanyak 10-15%, pasien dengan riwayat infeksi jamur sebelumnya dan pasien pria yang tidak sirkumsisi merupakan kelompok risiko tinggi. Pengobatan dengan antijamur dapat diberikan tanpa perlu menghentikan pemberian SGLT2-i.
3. Penurunan LFG sampai 15% kadang ditemukan pada waktu 1 memulai obat ini, namun pada sebagian besar kasus akan membaik dalam 1-3 bulan. Pemantauan LFG harus dilakukan secara intensif pada kondisi gangguan ginjal akut saat inisiasi SGLT2-i. Hindari atau hentikan obat-obat yang bersifat nefrotoksik seperti OAINS (obat antiinflamasi nonsteroid). Hentikan sementara SGLT2-i bila penurunan LFG >30% dari nilai awal.
4. SGLT2-i sendiri jarang menyebabkan hipoglikemia. Namun pada pasien diabetes tipe 2 yang menggunakan terapi kombinasi dengan insulin atau sulfonilurea dapat timbul kejadian hipoglikemia. Evaluasi pengobatan diabetes tipe 2 harus dilakukan terutama pada pasien yang berisiko tinggi hipoglikemia (orang tua, asupan sulit, gangguan fungsi ginjal) dengan mengurangi dosis insulin atau anti diabetes oral lain selain SGLT2-i.
5. Komplikasi lain yang dapat timbul pada pemakaian SGLT2-i jarang terjadi, seperti ketoasidosis diabetik/KAD (insidens 0.1%), dan dapat terjadi pada kadar gula darah yang normal atau sedikit meningkat. SGLT2-i dapat menyebabkan asidosis akibat peningkatan produksi keton. Kenali tanda-tanda KAD pada pengguna obat ini, antara lain sesak nafas, mual, muntah, nyeri perut, kebingungan, anoreksia, rasa haus yang berlebihan, letargi.
6. Lakukan evaluasi terhadap status volume pasien. Pada beberapa kasus ditemukan peningkatan volume urin pasca penggunaan SGLT2-i, sehingga diperlukan pemantauan dan penyesuaian dosis terutama pada pasien yang mendapatkan SGLT2 inhibitor, ARNI, and diuretik loop bersamaan.
7. Amputasi ekstremitas inferior ditemukan pada beberapa kasus penggunaan Canagliflozin, sehingga penggunaannya pada kondisi iskemia tungkai harus dihindari.
8. Penggunaannya pada pasien dengan tekanan darah sistolik <95 mmHg harus memperhatikan timbulnya hipotensi simtomatik. Kurangi atau berikan jeda antara dosis diuretik loop atau agen hipotensi lain (*RAAS blocker*) dengan SGLT2-i.

Kesimpulan

Berdasarkan studi, SGLT2-i (Empagliflozin, Canagliflozin, Dapagliflozin) dapat direkomendasikan pada pasien gagal jantung NYHA II-IV dengan FEVKi \leq 40% dengan atau tanpa diabetes tipe 2 untuk menurunkan mortalitas dan risiko perawatan akibat perburukan gagal jantung. Sementara kombinasi SGLT1-i dan SGLT2-i (Sotagliflozin) memberikan manfaat pada pasien gagal jantung akut pada fase stabilisasi atau diberikan 3 hari pasca pulang rawat inap. Memperhatikan kontraindikasi dan kiat-kiat pemberian terapi merupakan hal penting untuk mendapatkan luaran sesuai dengan studi yang ada.

Kepustakaan

1. Hersunarti N SB, Erwinanto, Nauli SE, Lubis AC, Wiryawan IN, Dewi PP, Pratikto RS, Hasanah DY. Pedoman Tatalaksana Gagal Jantung. *PERKI*. 2020;2.
2. 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 and Group ESCSD. Corrigendum to: 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.
3. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE and Investigators E-RO. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373:2117-28.
4. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N, Shaw W, Law G, Desai M, Matthews DR and Group CPC. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377:644-657.
5. Wiviott SD, Raz I and Sabatine MS. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. Reply. *N Engl J Med*. 2019;380:1881-1882.
6. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, Furtado RHM, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH and Sabatine MS. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet*. 2019;393:31-39.
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 and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019;381:1995-2008.
8. Petrie MC, Verma S, Docherty KF, Inzucchi SE, Anand I, Belohlavek J, Bohm M, Chiang CE, Chopra VK, de Boer RA, Desai AS, Diez M, Drozd J, Dukat A, Ge J, Howlett J, Katova T, Kitakaze M, Ljungman CEA, Merkely B, Nicolau JC, O'Meara E, Vinh PN, Schou M, Tereshchenko S, Kober L, Kosiborod MN, Langkilde AM, Martinez FA, Ponikowski P, Sabatine MS, Sjostrand M, Solomon SD, Johanson P, Greasley PJ, Boulton D, Bengtsson O, Jhund PS and McMurray JJV. Effect of Dapagliflozin on Worsening Heart Failure and Cardiovascular Death in Patients With Heart Failure With and Without Diabetes. *JAMA*. 2020;323:1353-1368.
9. Kosiborod MN, Jhund PS, Docherty KF, Diez M, Petrie MC, Verma S, Nicolau JC, Merkely B, Kitakaze M, DeMets DL, Inzucchi SE, Kober L, Martinez FA, Ponikowski P, Sabatine MS, Solomon SD, Bengtsson O, Lindholm D, Niklasson A, Sjostrand M, Langkilde AM and McMurray JJV. Effects of Dapagliflozin on Symptoms, Function, and Quality of Life in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: Results From the DAPA-HF Trial. *Circulation*. 2020;141:90-99.

10. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, Edwards R, Agarwal R, Bakris G, Bull S, Cannon CP, Capuano G, Chu PL, de Zeeuw D, Greene T, Levin A, Pollock C, Wheeler DC, Yavin Y, Zhang H, Zinman B, Meininger G, Brenner BM, Mahaffey KW and Investigators CT. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med.* 2019;380:2295-2306.
11. Nassif ME, Windsor SL, Tang F, Khariton Y, Husain M, Inzucchi SE, McGuire DK, Pitt B, Scirica BM, Austin B, Drazner MH, Fong MW, Givertz MM, Gordon RA, Jermyn R, Katz SD, Lamba S, Lanfear DE, LaRue SJ, Lindenfeld J, Malone M, Margulies K, Mentz RJ, Mutharasan RK, Pursley M, Umpierrez G and Kosiborod M. Dapagliflozin Effects on Biomarkers, Symptoms, and Functional Status in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: The DEFINE-HF Trial. *Circulation.* 2019;140:1463-1476.
12. DETERMINE-reduced - dapagliflozin effect on exercise capacity using a 6-minute walk test in patients with heart failure with reduced ejection fraction. 2019.
13. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Pocock SJ, Carson P, Anand I, Doehner W, Haass M, Komajda M, Miller A, Pehrson S, Teerlink JR, Brueckmann M, Jamal W, Zeller C, Schnaidt S and Zannad F. Effect of Empagliflozin on the Clinical Stability of Patients With Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction: The EMPEROR-Reduced Trial. *Circulation.* 2021;143:326-336.
14. Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Brueckmann M, Ofstad AP, Pfarr E, Jamal W and Packer M. 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.
15. Bhatt DL, Szarek M, Pitt B, Cannon CP, Leiter LA, McGuire DK, Lewis JB, Riddle MC, Inzucchi SE, Kosiborod MN, Cherney DZI, Dwyer JP, Scirica BM, Bailey CJ, Diaz R, Ray KK, Udell JA, Lopes RD, Lapuerta P, Steg PG and Investigators S. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2021;384:129-139.
16. Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, Cannon CP, Leiter LA, McGuire DK, Lewis JB, Riddle MC, Voors AA, Metra M, Lund LH, Komajda M, Testani JM, Wilcox CS, Ponikowski P, Lopes RD, Verma S, Lapuerta P, Pitt B and Investigators S-WT. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Recent Worsening Heart Failure. *N Engl J Med.* 2021;384:117-128.
17. Seferovic PM, Fragasso G, Petrie M, Mullens W, Ferrari R, Thum T, Bauersachs J, Anker SD, Ray R, Cavusoglu Y, Polovina M, Metra M, Ambrosio G, Prasad K, Seferovic J, Jhund PS, Dattilo G, Celutkiene J, Piepoli M, Moura B, Chioncel O, Ben Gal T, Heymans S, de Boer RA, Jaarsma T, Hill L, Lopatin Y, Lyon AR, Ponikowski P, Lainscak M, Jankowska E, Mueller C, Cosentino F, Lund L, Filippatos GS, Ruschitzka F, Coats AJS and Rosano GMC. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in heart failure: beyond glycaemic control. A position paper of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2020;22:1495-1503.
18. McDonald M, Virani S, Chan M, Ducharme A, Ezekowitz JA, Giannetti N, Heckman GA, Howlett JG, Koshman SL, Lepage S, Mielniczuk L, Moe GW, O'Meara E, Swiggum E, Toma M, Zieroth S, Anderson K, Bray SA, Clarke B, Cohen-Solal A, D'Astous M, Davis M, De S, Grant ADM, Grzeslo A, Heshka J, Keen S, Kouz S, Lee D, Masoudi FA, McKelvie R, Parent MC, Poon S, Rajda M, Sharma A, Siatecki K, Storm K, Sussex B, Van Spall H and Yip AMC. CCS/CHFS Heart Failure

Guidelines Update: Defining a New Pharmacologic Standard of Care for Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *Can J Cardiol.* 2021;37:531-546.

19. Writing C, Maddox TM, Januzzi JL, Jr., Allen LA, Breathett K, Butler J, Davis LL, Fonarow GC, Ibrahim NE, Lindenfeld J, Masoudi FA, Motiwala SR, Oliveros E, Patterson JH, Walsh MN, Wasserman A, Yancy CW and Youmans QR. 2021 Update to the 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment: Answers to 10 Pivotal Issues About Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77:772-810.