klinikumbielefeld
unsere kompetenz für ihre gesundheit

Neues vom ESC 2010

Herzinsuffizienz,
CRT, ICD und Schrittmacher

Herzinsuffizienz + „Devices“ Was gab´s Neues?

klinikumbielefeld
unsere kompetenz für ihre gesundheit

- **Neue Medikamente zur Therapie der Herzinsuffizienz**
  - Ivabradin (SHIFT-Studie)
  - Beeinflussung der Hyperkaliämie (PEARL-HF-Studie)
- **Schrittmachertherapie**
  - DANPACE-Studie
  - neue CRT-Guidelines
- **Antithrombotische Therapie**
  - EINSTEIN-DVT-Studie

Herzinsuffizienz + „Devices“ Was gab´s Neues?

klinikumbielefeld
unsere kompetenz für ihre gesundheit

- **Neue Medikamente zur Therapie der Herzinsuffizienz**
  - Ivabradin (SHIFT-Studie)
  - Beeinflussung der Hyperkaliämie (PEARL-HF-Studie)
- **Schrittmachertherapie**
  - DANPACE-Studie
  - neue CRT-Guidelines
- **Antithrombotische Therapie**
  - EINSTEIN-DVT-Studie

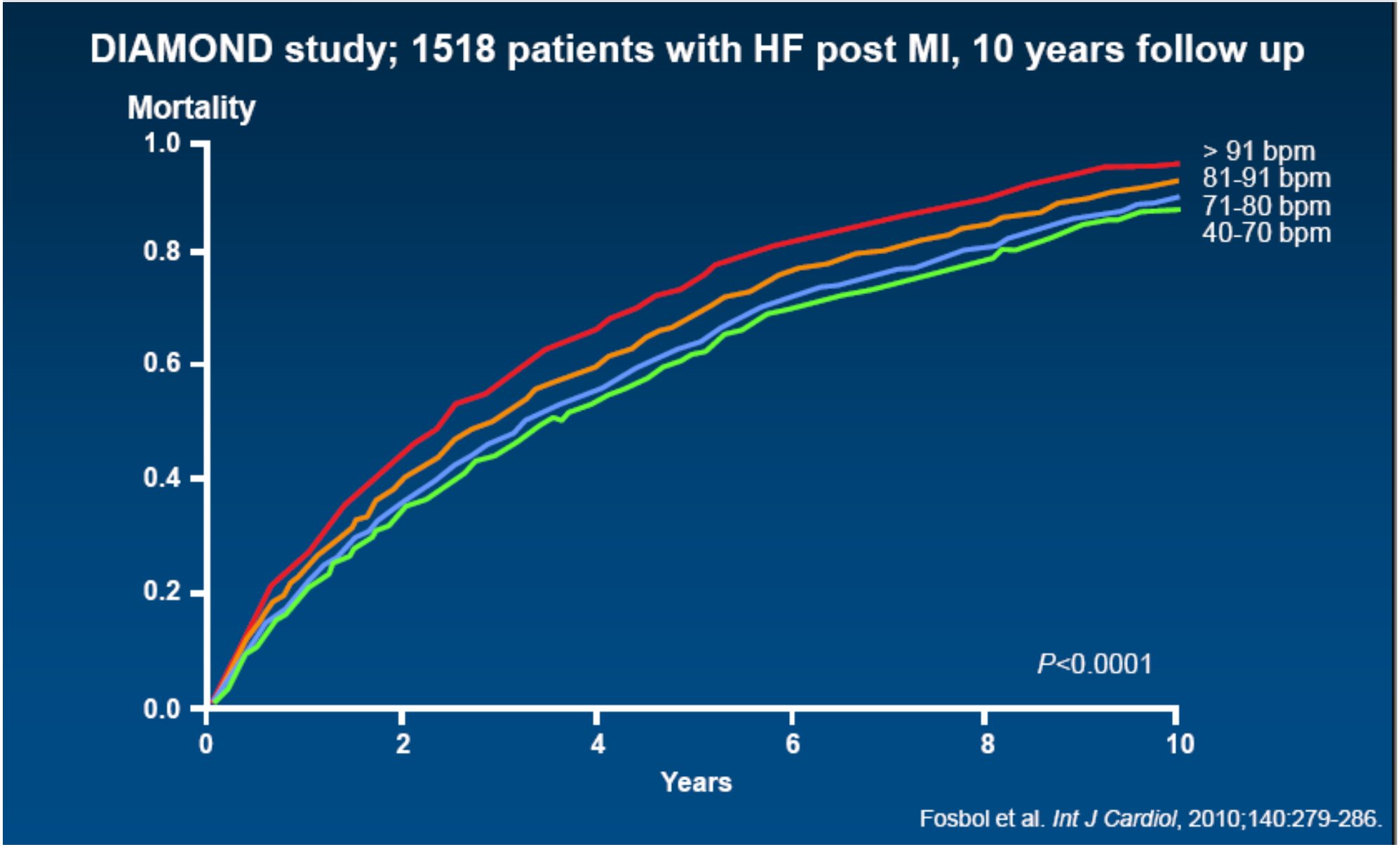
Systolic Heart failure treatment with the If inhibitor ivabradine Trial

Michel Komajda and Karl Swedberg

on behalf of the SHIfT Investigators

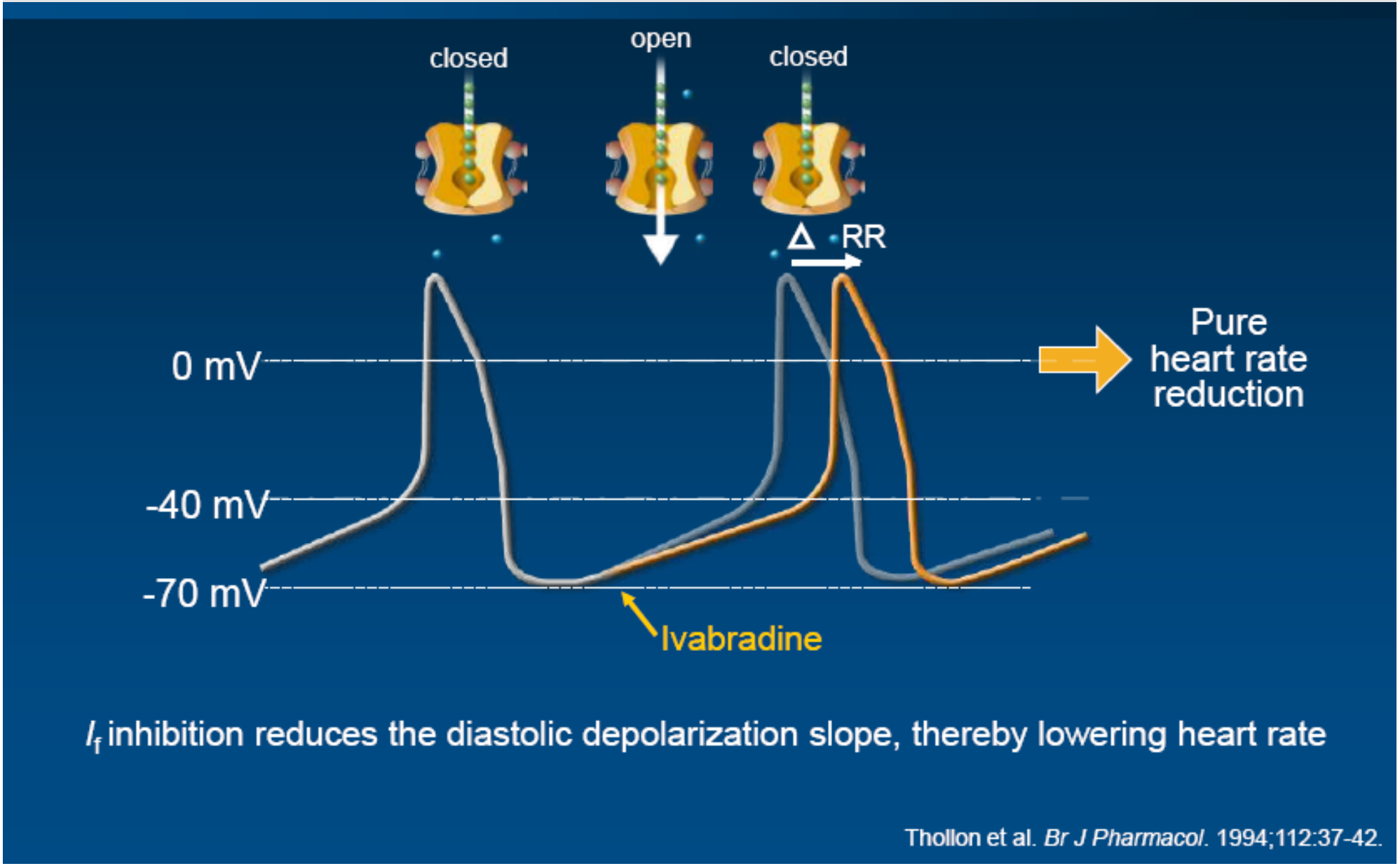
Bedeutung der Herzfrequenz bei Postinfarktpatienten mirt reduzierter LV-Funktion

klinikumbielefeld
unsere kompetenz für ihre gesundheit



Ivabradin
Wirkprinzip

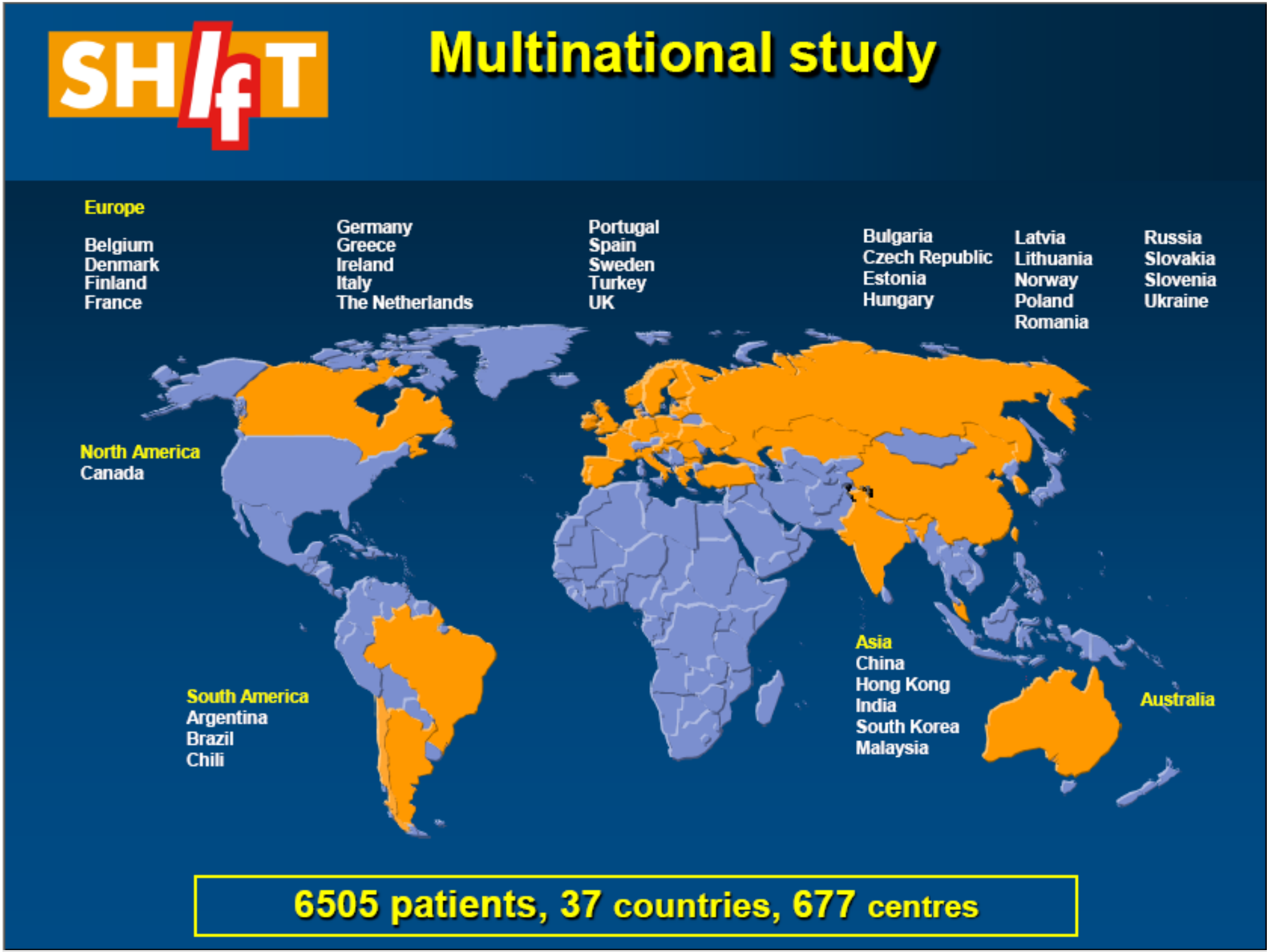
klinikumbielefeld
unsere kompetenz für ihre gesundheit



I_f inhibition reduces the diastolic depolarization slope, thereby lowering heart rate

Thollon et al. *Br J Pharmacol*. 1994;112:37-42.

Multinational study

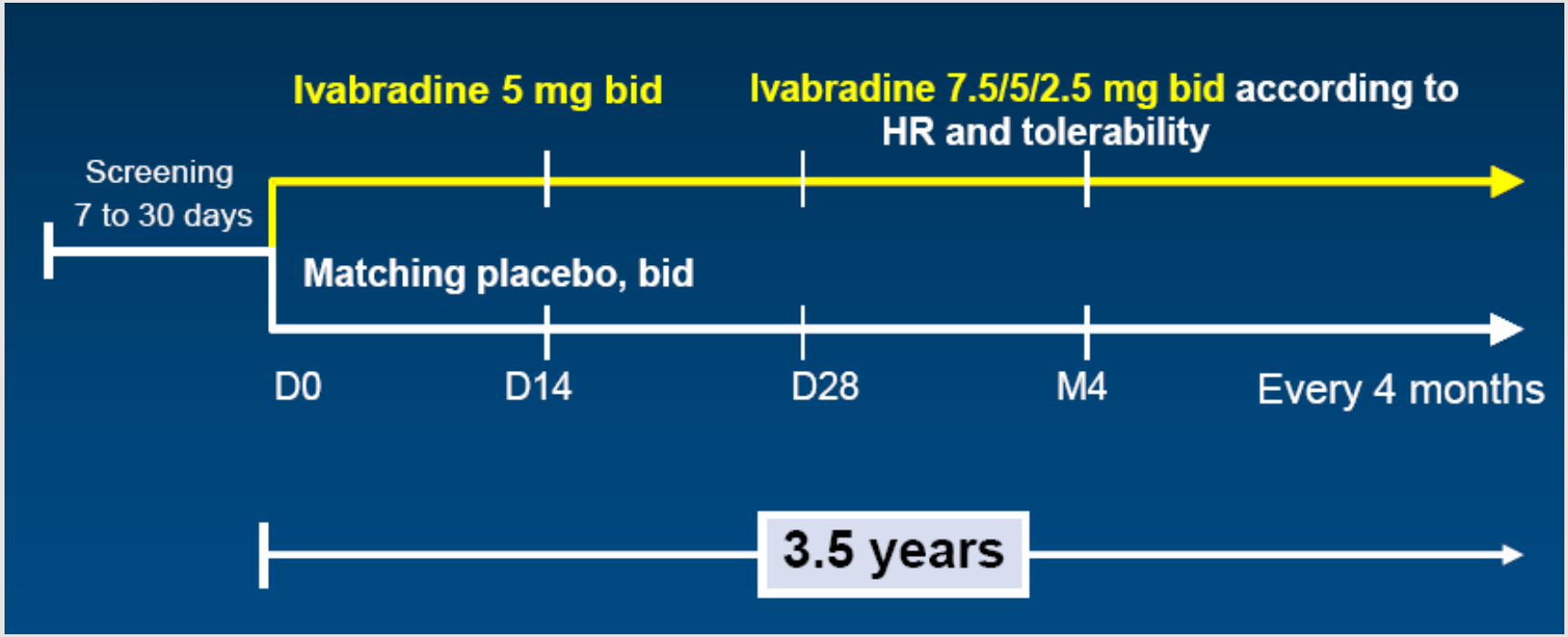


6505 patients, 37 countries, 677 centres

SHIFT: Einschlußkriterien + Design

klinikumbielefeld
unsere kompetenz für ihre gesundheit

- **Einschlußkriterien:**
  - Herzinsuff. NYHA II-IV (iCM + NICM)
  - EF≤35%
  - SR mit HF≥70/min. trotz optimaler Medikation
  - Hospitalisierung wg. Herzinsuff. im letzten Jahr



Swedberg K, et al., Eur J Heart Fail 2010

Study endpoints

Primary composite endpoint

- Cardiovascular death
- Hospitalisation for worsening heart failure

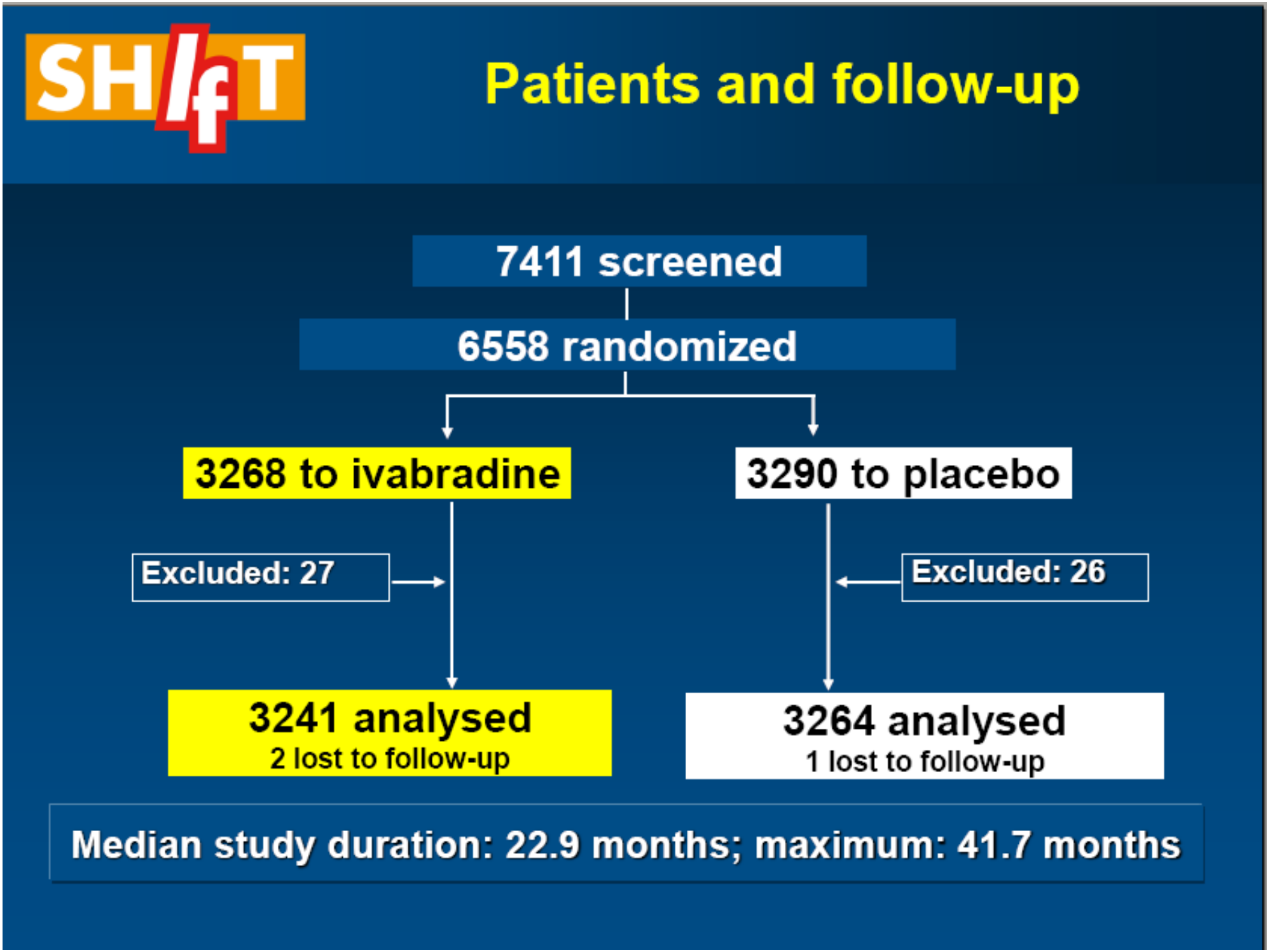
Other endpoints

- All-cause / CV / HF death
- All-cause / CV / HF hospitalisation
- Composite of CV death, hospitalisation for HF or non-fatal MI
- NYHA class / Patient & Physician Global Assessment

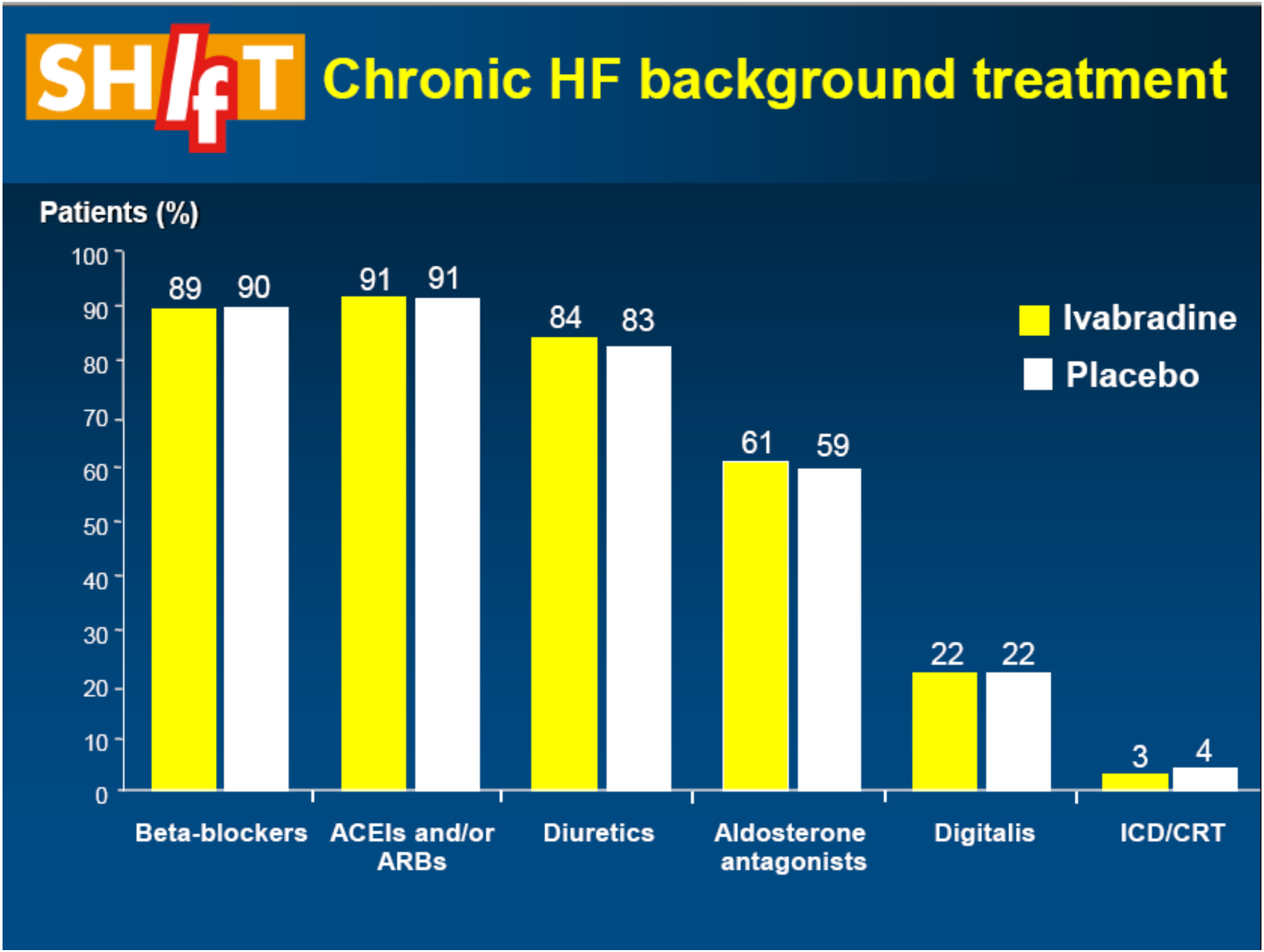
In total population and in patients with at least 50% target dose of beta-blockers

Swedberg K, et al. *Eur J Heart Fail.* 2010;12:75-81.

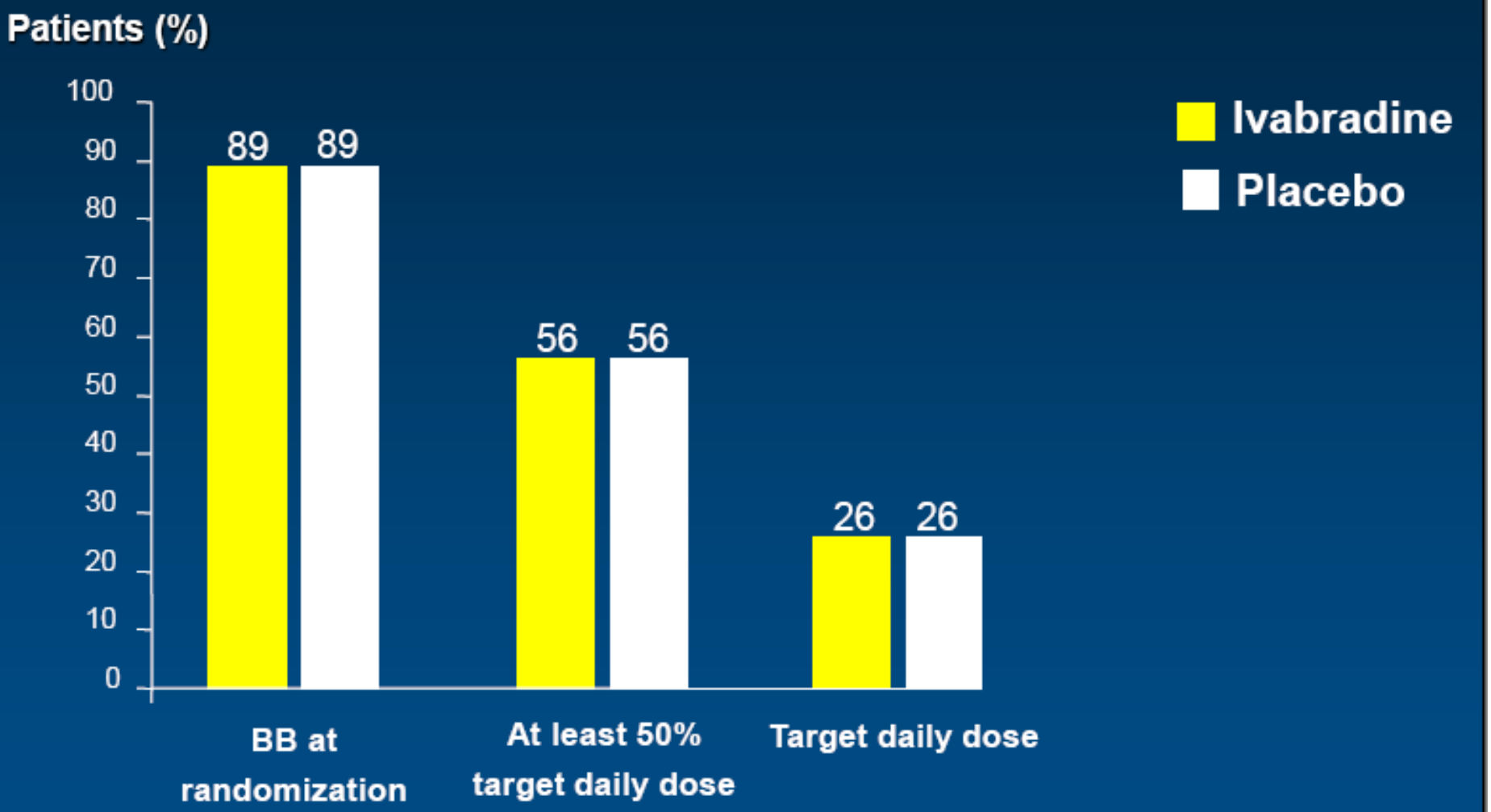
Patients and follow-up



SHIFT Chronic HF background treatment

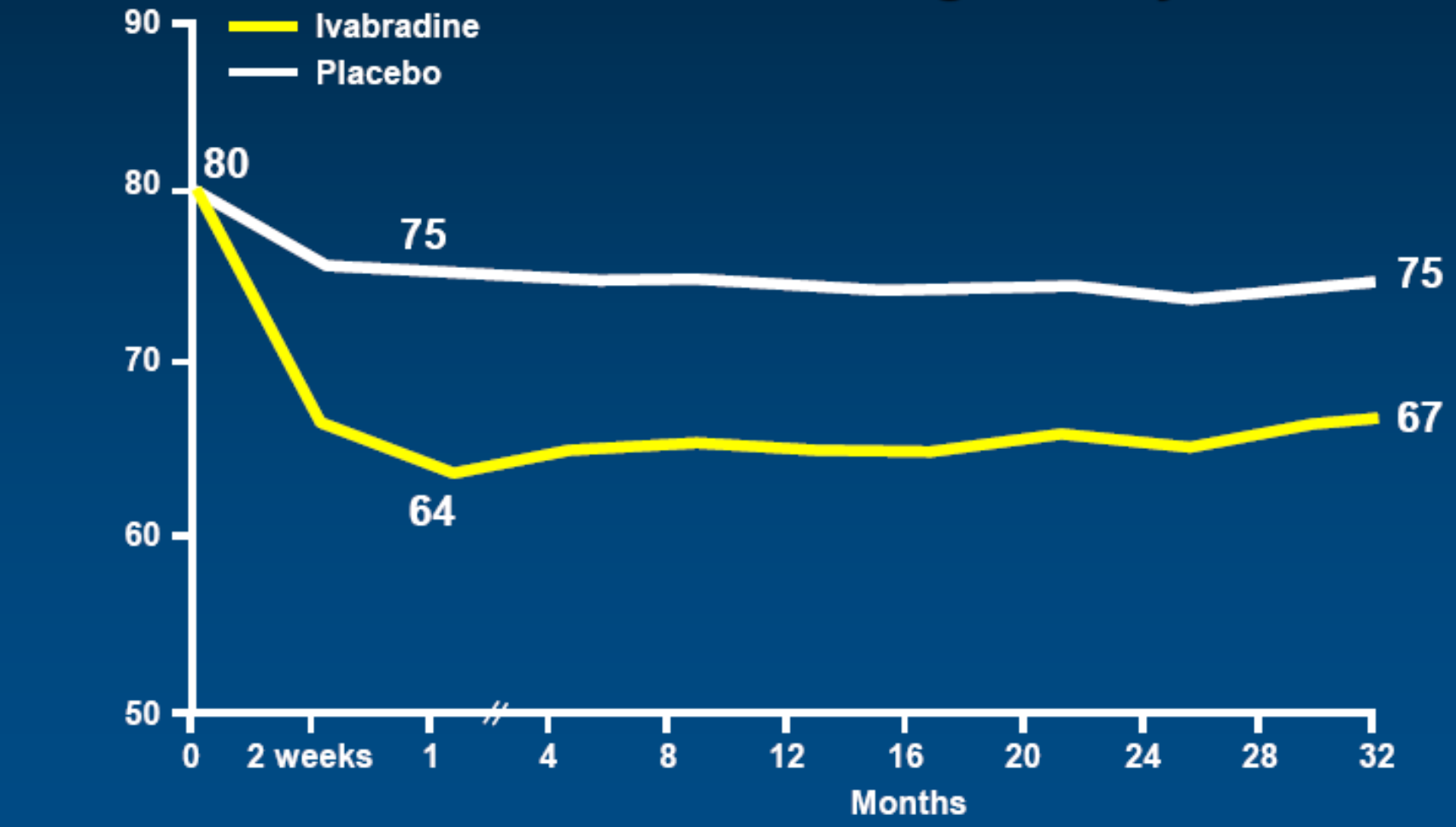


Background beta-blocker treatment



Mean heart rate reduction

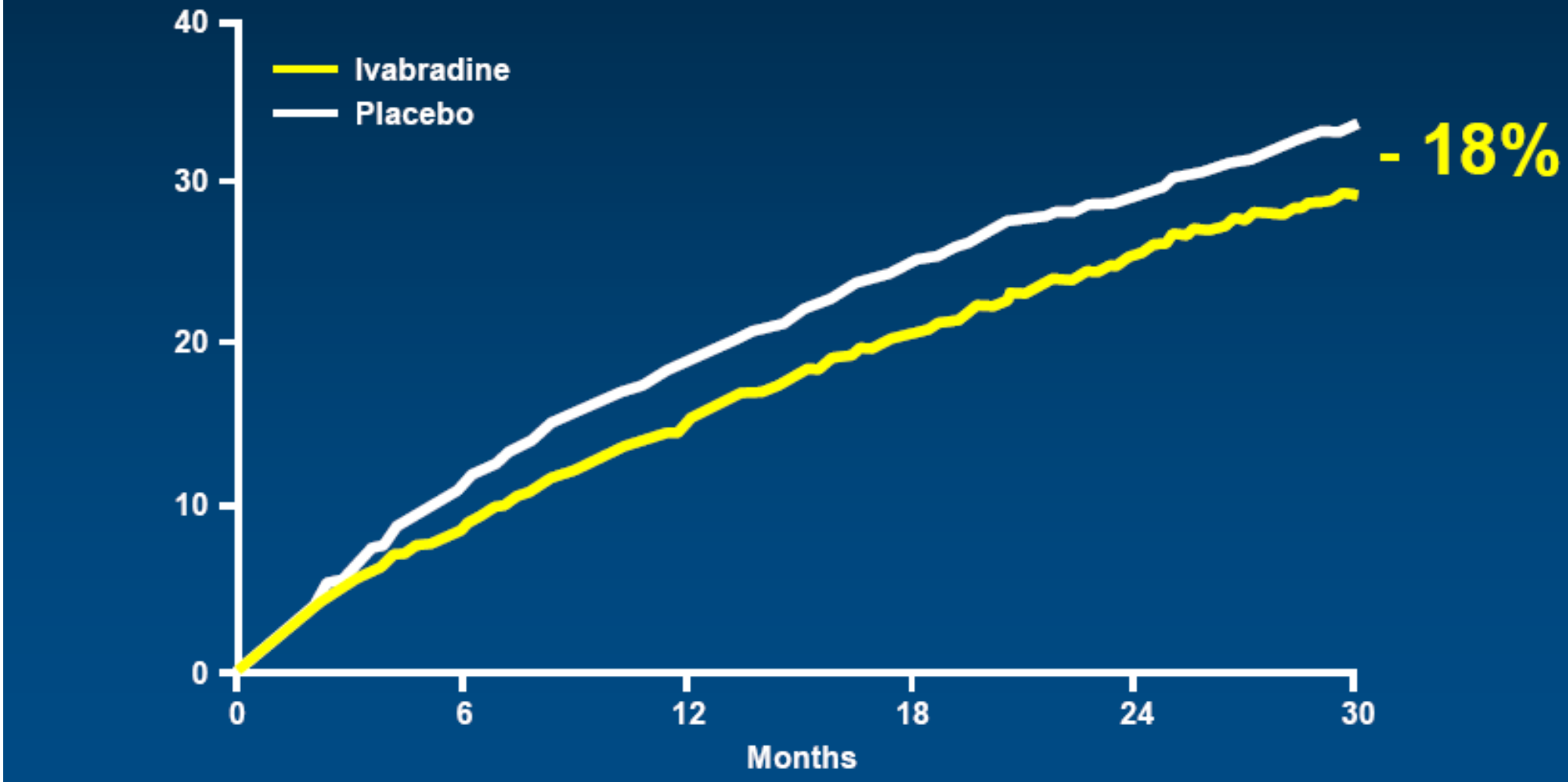
Mean ivabradine dose: 6.4 mg bid at 1 month
6.5 mg bid at 1 year



Primary composite endpoint

Ivabradine n=793 (14.5%PY) Placebo n=937 (17.7%PY)

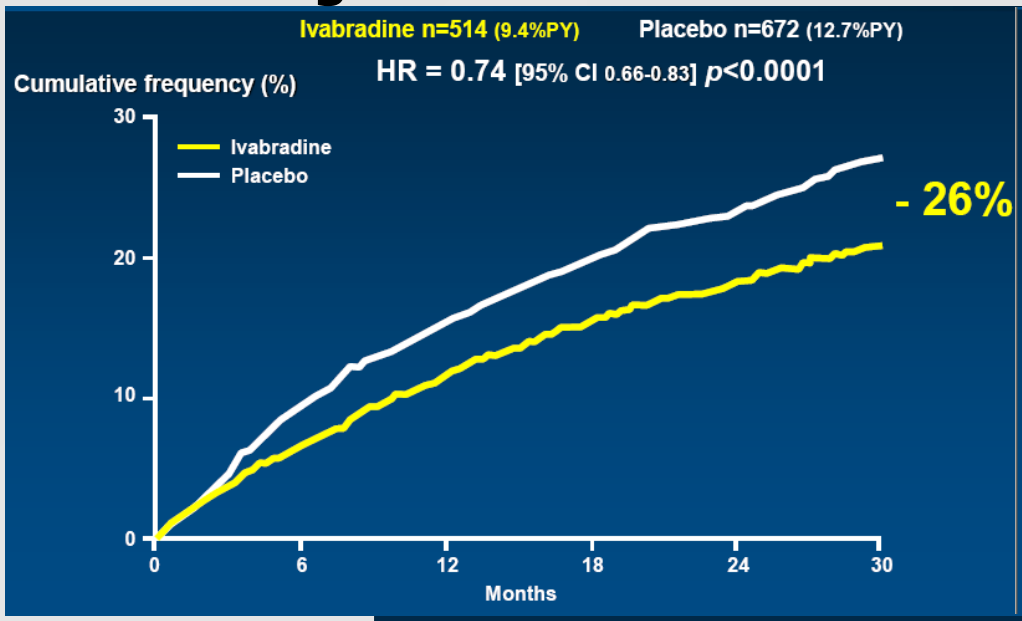
HR = 0.82 [95% CI 0.75-0.90] $p<0.0001$



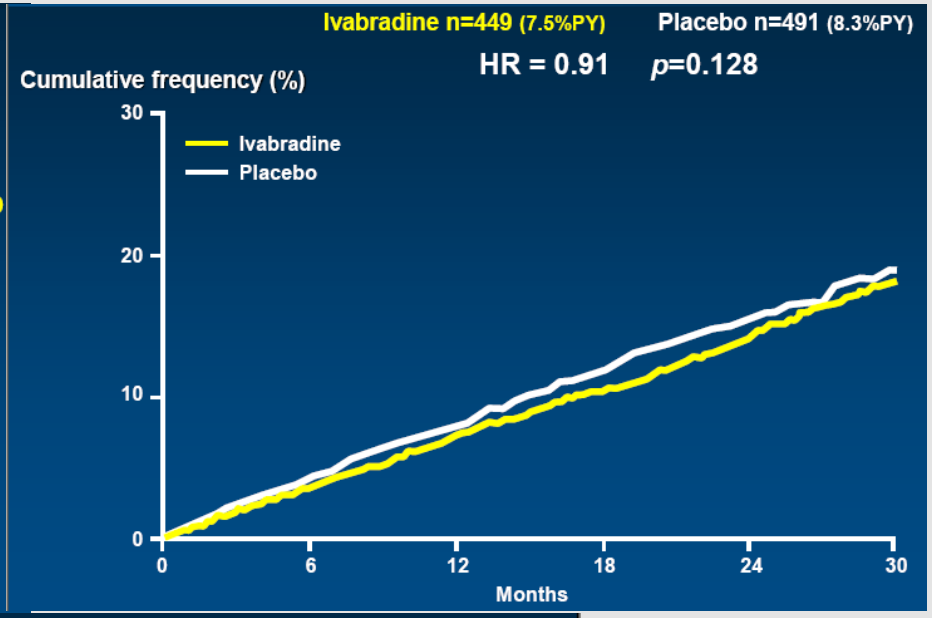
Sekundäre Endpunkte

klinikumbielefeld
unsere kompetenz für ihre gesundheit

Hospitalisierung wg. Herzinsuffizienz

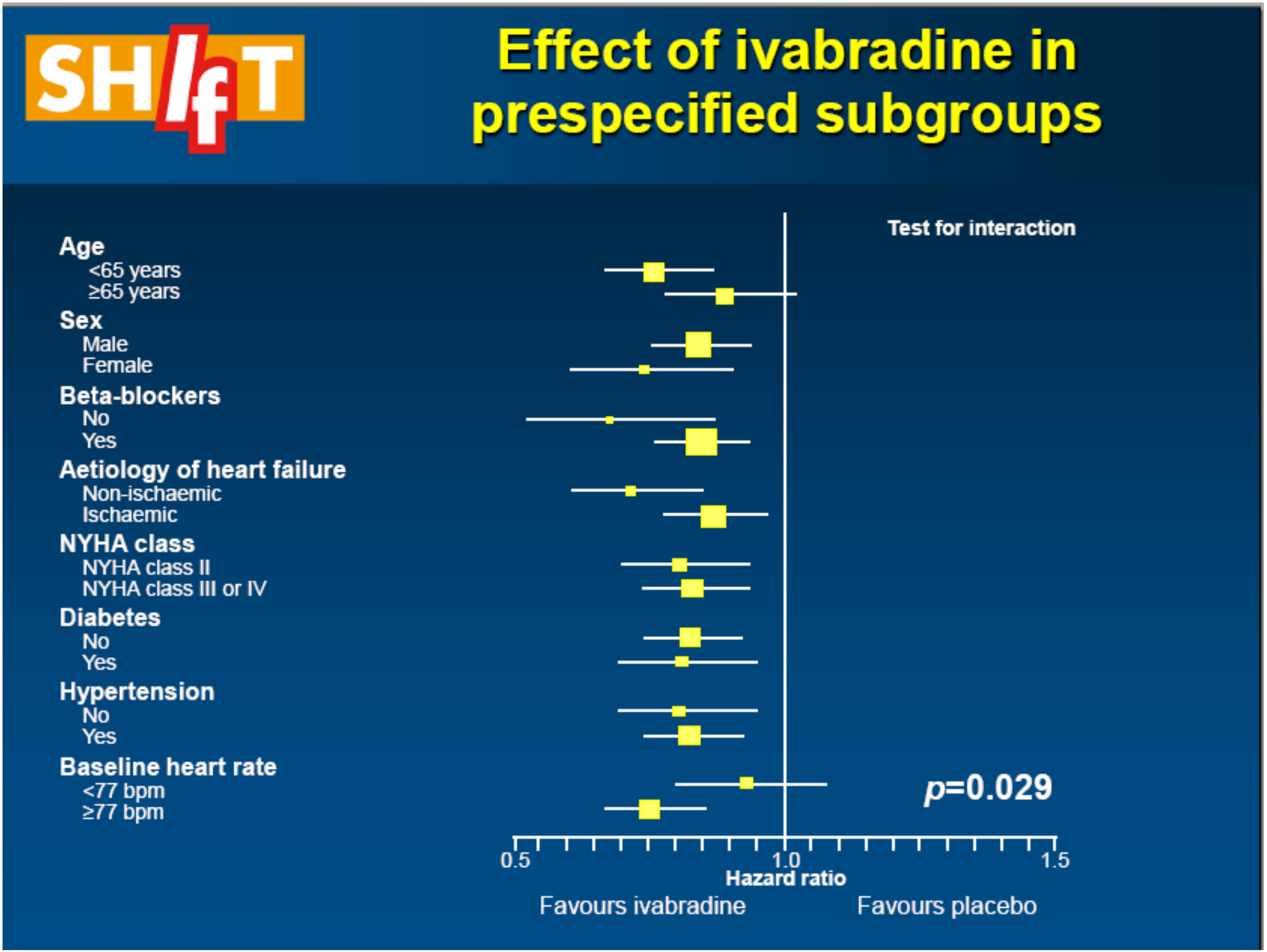


Kardiovaskulärer Tod



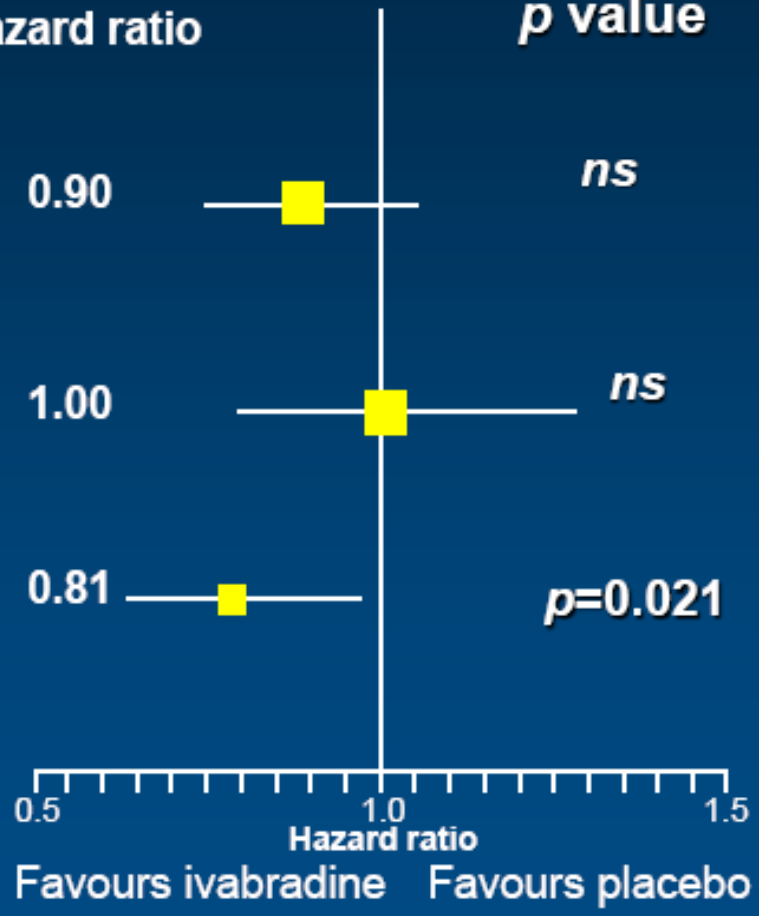
Endpoints	Hazard ratio	95% CI	*p* value
Primary composite endpoint	0.82	[0.75;0.90]	*p*<0.0001
All-cause death	0.90	[0.80;1.02]	*p*=0.092
Death from HF	0.74	[0.58;0.94]	*p*=0.014
Hospitalisation for any cause	0.89	[0.82;0.96]	*p*=0.003
Hospitalisation for CV reason	0.85	[0.78;0.92]	*p*=0.0002
CV death/hospitalisation for HF or non-fatal MI	0.82	[0.74;0.89]	*p*<0.0001

Effect of ivabradine in prespecified subgroups



Patients with at least 50% BB target dose (n=3181)

	Ivabradine	Placebo	Hazard ratio	*p* value
Primary composite endpoint	330 (11.9 PY)	362 (13.3 PY)	0.90	*ns*
Cardiovascular death	176 (5.9 PY)	175 (5.9 PY)	1.00	*ns*
Hospitalisation for worsening HF	213 (7.7 PY)	260 (9.6 PY)	0.81	*p*=0.021



Incidence of selected adverse events (N = 6492)

	Patients with an event		
	Ivabradine N=3232, % (n)	Placebo N=3260, % (n)	*p* value
All serious adverse events	**45%** (1450)	**48%** (1553)	**0.025**
All adverse events	**75%** (2439)	**74%** (2423)	**0.303**
Heart failure	**25%** (804)	**29%** (937)	**0.0005**
Symptomatic bradycardia	**5%** (150)	**1%** (32)	**<0.0001**
Asymptomatic bradycardia	**6%** (184)	**1%** (48)	**<0.0001**
Atrial fibrillation	**9%** (306)	**8%** (251)	**0.012**
Phosphenes	**3%** (89)	**1%** (17)	**<0.0001**
Blurred vision	**1%** (17)	**< 1%** (7)	**0.042**

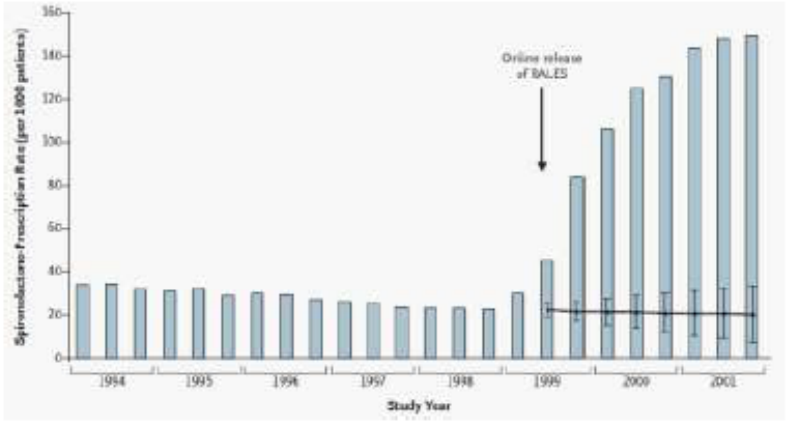
SHIFT: Zusammenfassung

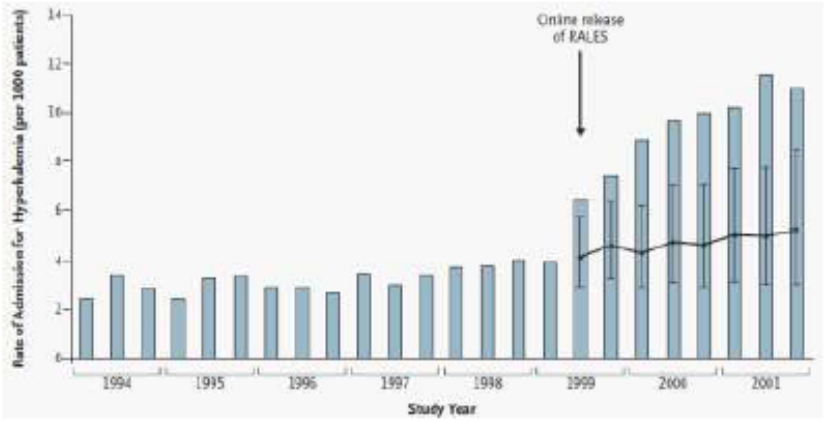
klinikumbielefeld
unsere kompetenz für ihre gesundheit

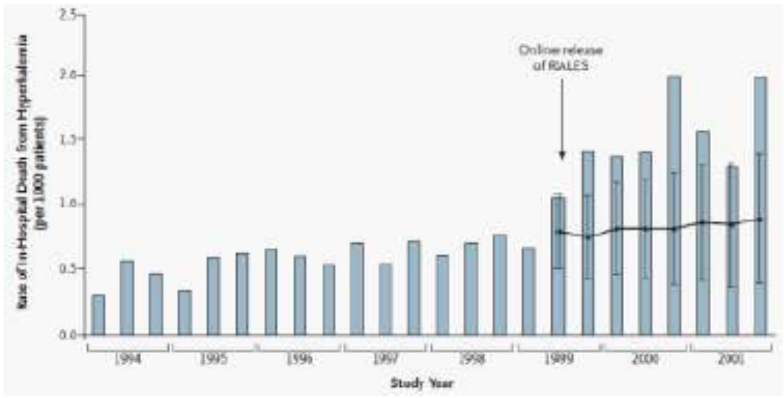
- **Herzfrequenzreduktion als therapeutisches Prinzip bei der Herzinsuffizienz bestätigt:**
  - rel. Risikoreduktion 18%, absolt 4,2%
    (CV Tod + Hospitalisierung wg. Herzinsuff.)
- **Ivabradin kann allerdings nicht bei VHF eingesetzt werden (ca. 25% d. Pat.)**
- **Betablocker-Dosistitration schlechter als in anderen (Betablocker-)Studien, aber besser als im klinischen Alltag**
- **Wenig Einsatz von CRT/ICD (weltweite Studie!)**

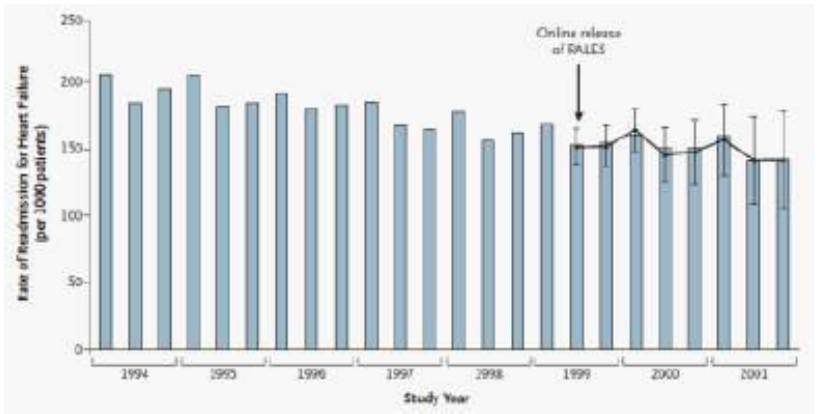
Einfluß der RALES-Studie

klinikumbielefeld
unsere kompetenz für ihre gesundheit







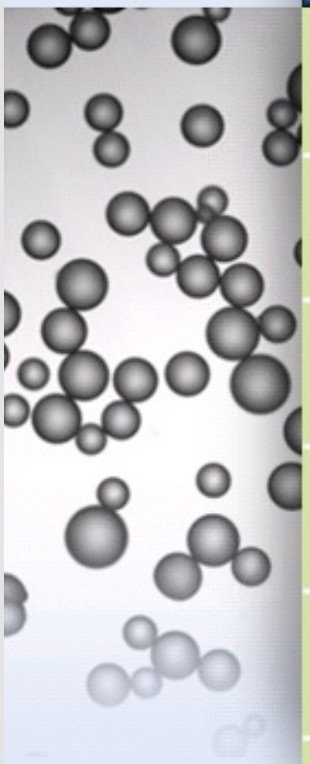


Juurlink DN et al NEJM 2004; 543-51

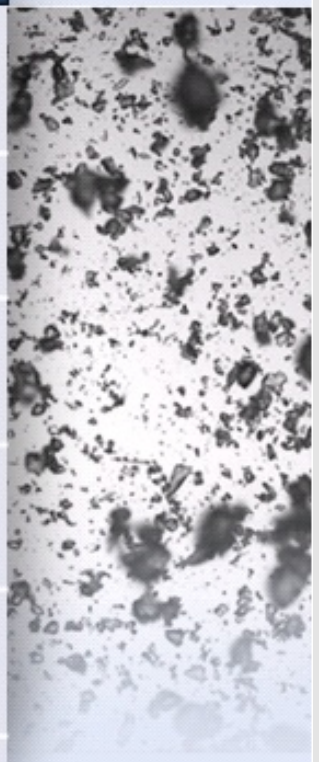
PEARL-HF-Studie
Hintergrund

klinikumbielefeld
unsere kompetenz für ihre gesundheit

RLY5016: A Novel, Non-Absorbed, Polymeric Potassium Binder with Advanced Properties



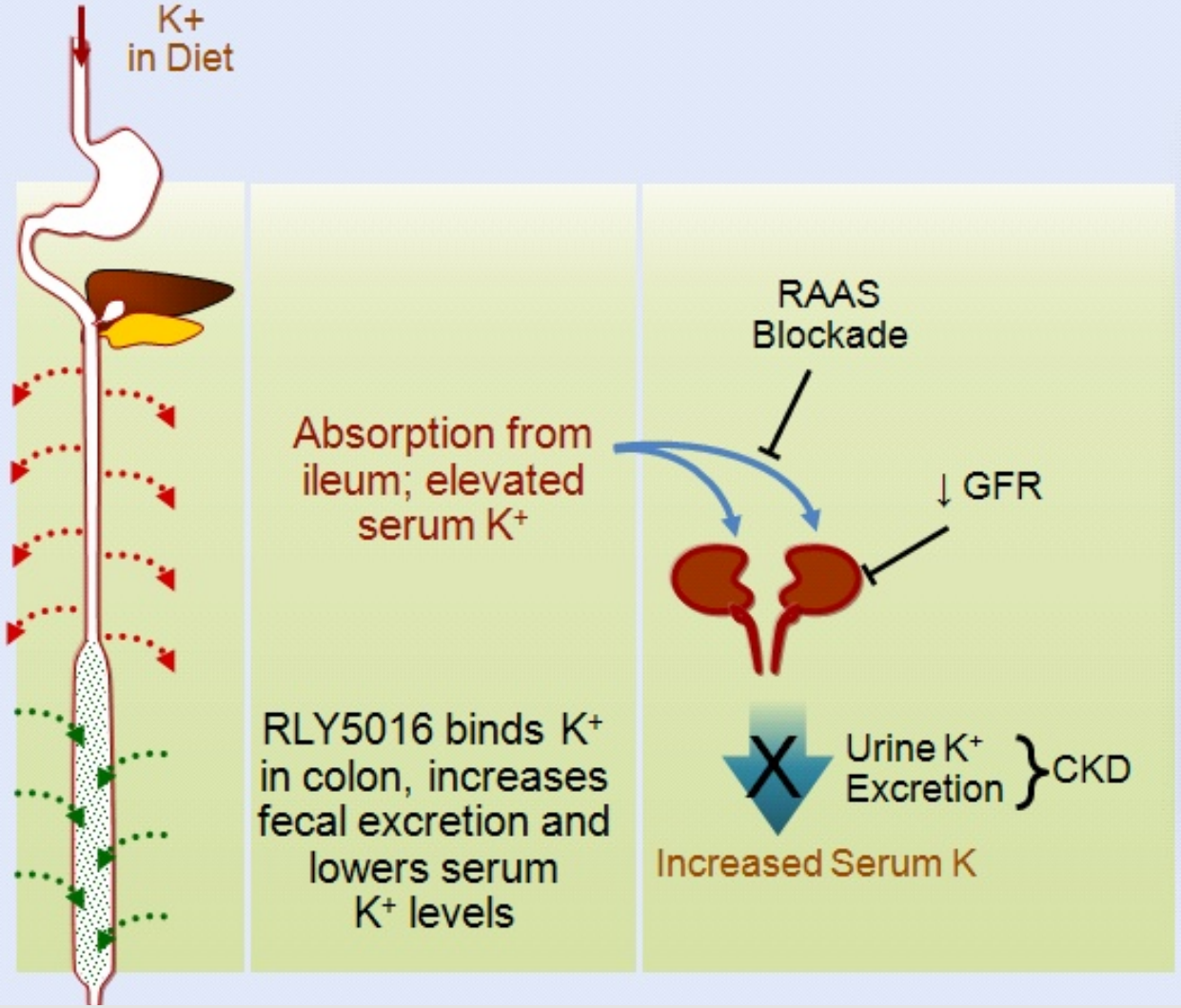
RLY5016	Property	Kayexalate
Non absorbed, well tolerated	Safety	Colonic Necrosis (black box warning) GI side effects
Spheres of uniform size/free flowing beads	Design/API	Irregular, sharp edges and fines/clay-like
No Na^+	Counterion	Na^+ loaded
Twice Kayexalate	Binding *in vitro*	Low binding
4 clinical studies with proven K^+ binding	Data/Dev Path	Grandfathered-in
Lower dose, non-gritty/neutral taste sachet (QD possible)	Dosing/ Compliance	Gritty, bad taste, up to 60 g TID



Wirkprinzip

klinikumbielefeld
unsere kompetenz für ihre gesundheit

RLY5016 Mechanism of Action: Reduction of Serum Potassium in Hyperkalemia

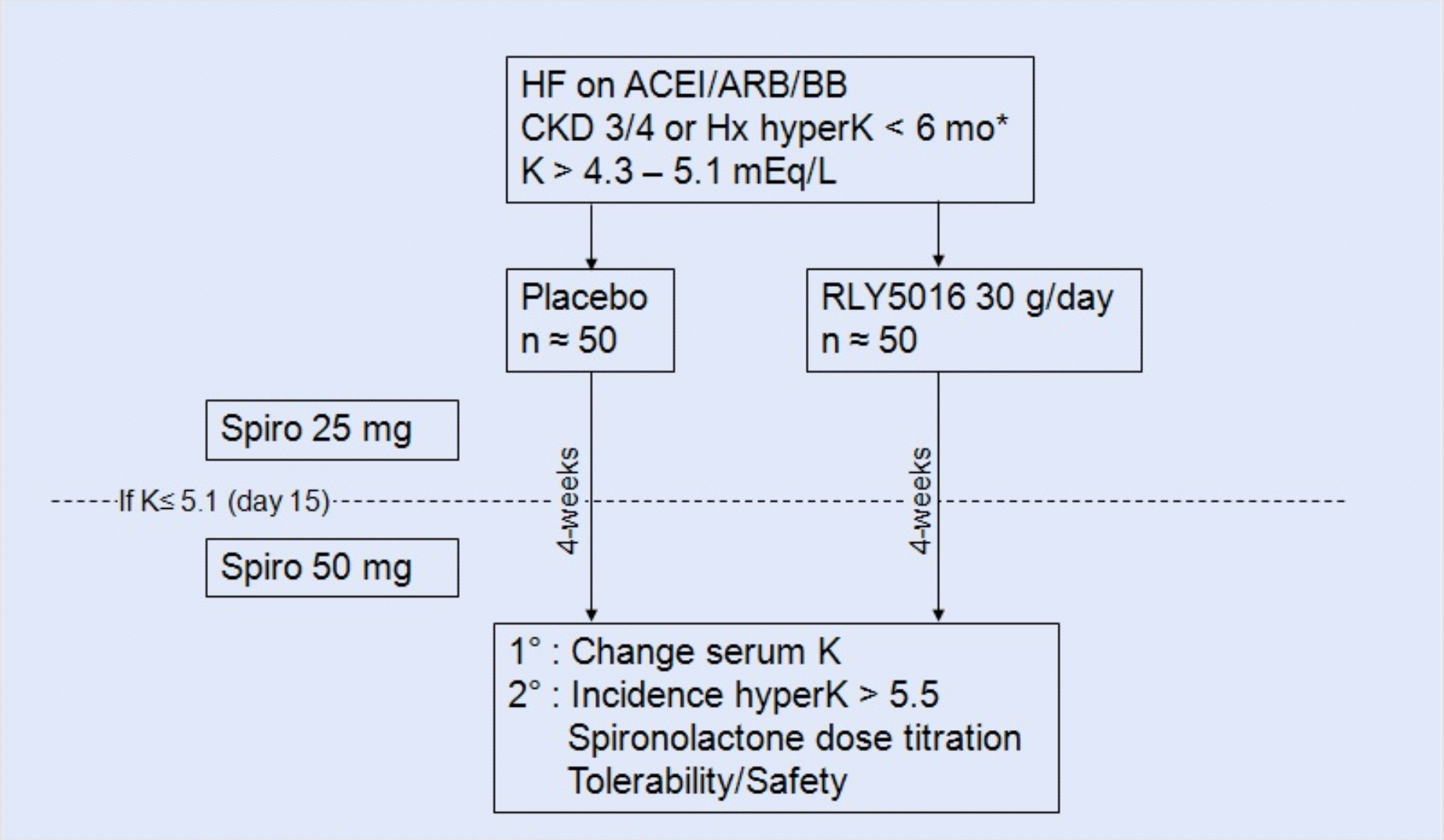


RLY5016

- RLY5016 does not bind dietary potassium
- RLY5016 acts as a "lumen sink", pulling more potassium into the colon, thereby treating/ preventing hyperkalemia

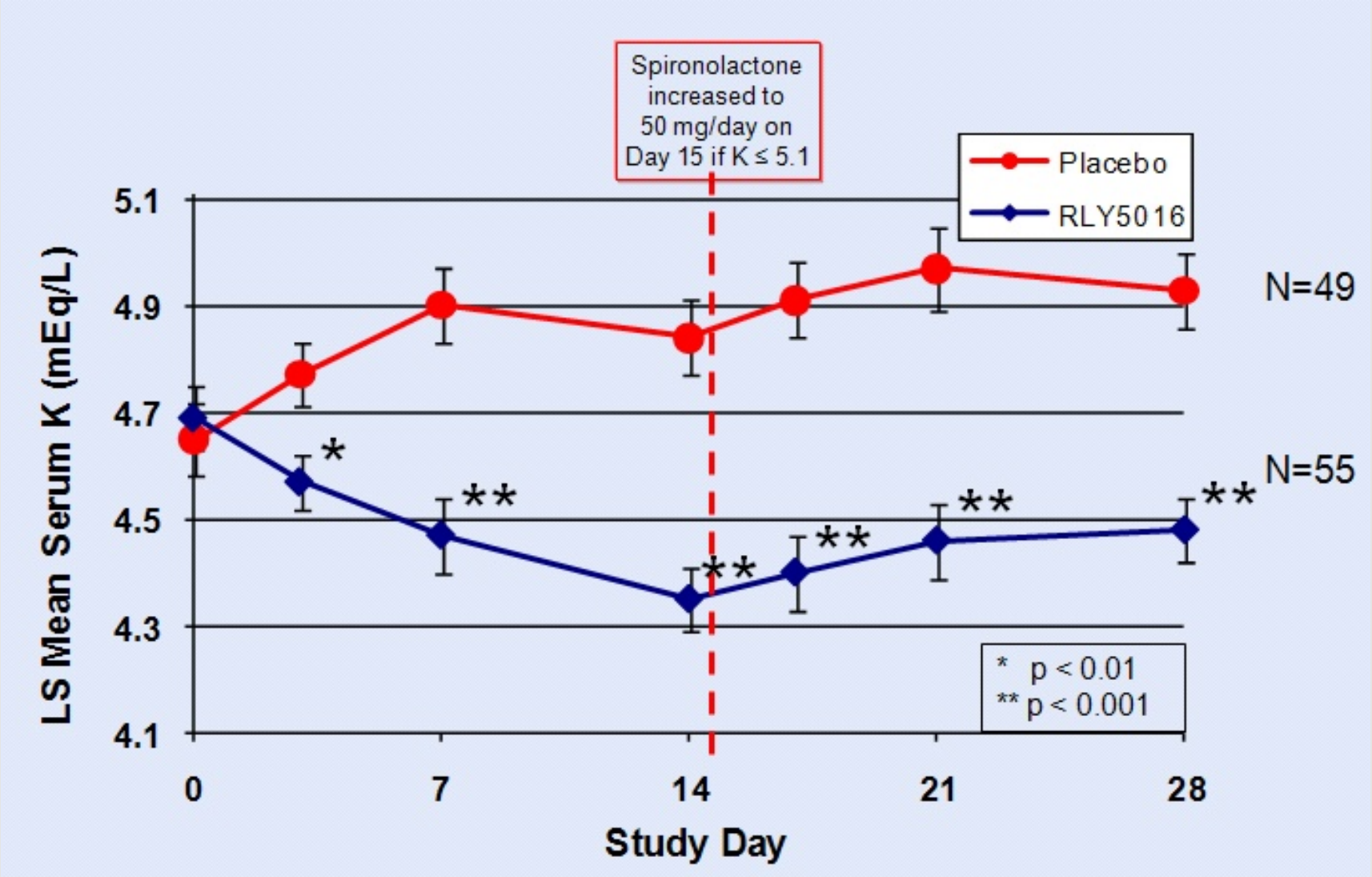
PEARL-HF: Studiendesign

klinikumbielefeld
unsere kompetenz für ihre gesundheit



I° Endpunkt: Veränderung des Kalium-Spiegels

klinikumbielefeld
unsere kompetenz für ihre gesundheit



Pitt et al., ESC 2010

Nebenwirkungen

klinikumbielefeld
unsere kompetenz für ihre gesundheit

- **Gastrointestinal**
  - Flatulenz, Diarrhoe, Obstipation, Erbrechen
- **Hypokaliämie**
- **aber: keine höhere Absetzrate als unter Placebo**

Herzinsuffizienz + „Devices“ Was gab´s Neues?

klinikumbielefeld
unsere kompetenz für ihre gesundheit

- **Neue Medikamente zur Therapie der Herzinsuffizienz**
  - Ivabradin (SHIFT-Studie)
  - Beeinflussung der Hyperkaliämie (PEARL-HF-Studie)
- **Schrittmachertherapie**
  - DANPACE-Studie
  - neue CRT-Guidelines
- **Antithrombotische Therapie**
  - EINSTEIN-DVT-Studie

DANPACE: The Danish multicenter randomised trial on AAIR versus DDDR pacing in sick sinus syndrome

Jens Cosedis Nielsen,
Aarhus University Hospital
on behalf of the DANPACE investigators

DANPACE: Hintergrund

klinikumbielefeld
unsere kompetenz für ihre gesundheit

- Bei Patienten mit SSS kann prinzipiell mit AAIR-, VVIR- und DDDR-SM behandelt werden.
- VVIR-Stimulation erhöht die Inzidenz von VHF gegenüber physiologischer Stimulation (DDDR, AAIR) und erhöhte in einer kleinen Studie die Mortalität[1].
- Eine ventrikuläre Stimulation kann zu LV-Desynchronisation, LA-Dilatation, erhöhter Inzidenz von VHF und Herzinsuffizienz führen.

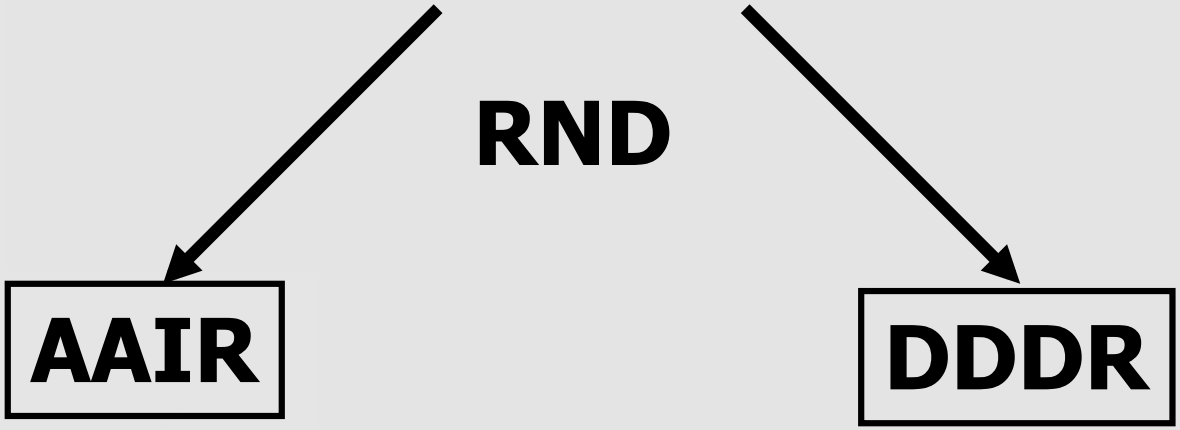
[1]Andersen HR et al., Lancet 1997

Studiendesign

klinikumbielefeld
unsere kompetenz für ihre gesundheit

1900 Patienten mit SSS

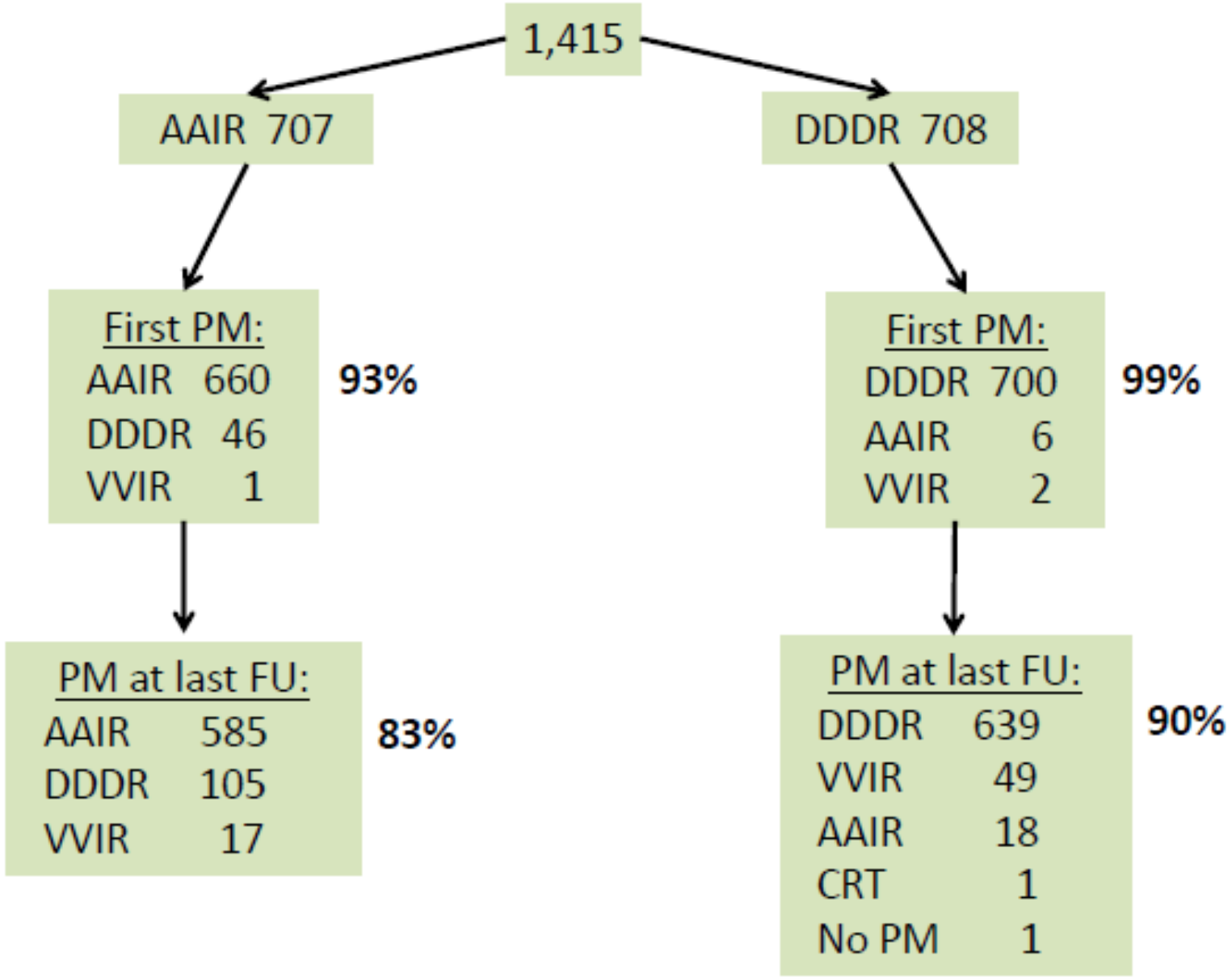
kein AV-Block, kein QRS>120 ms, kein VHF



FU 5,5 J.

Endpunkte:	**I°**	**Mortalität**
	II°	**PAF, CAF, Schlaganfall, Herzinsuff., Re-OP**

Randomisation and pacing mode



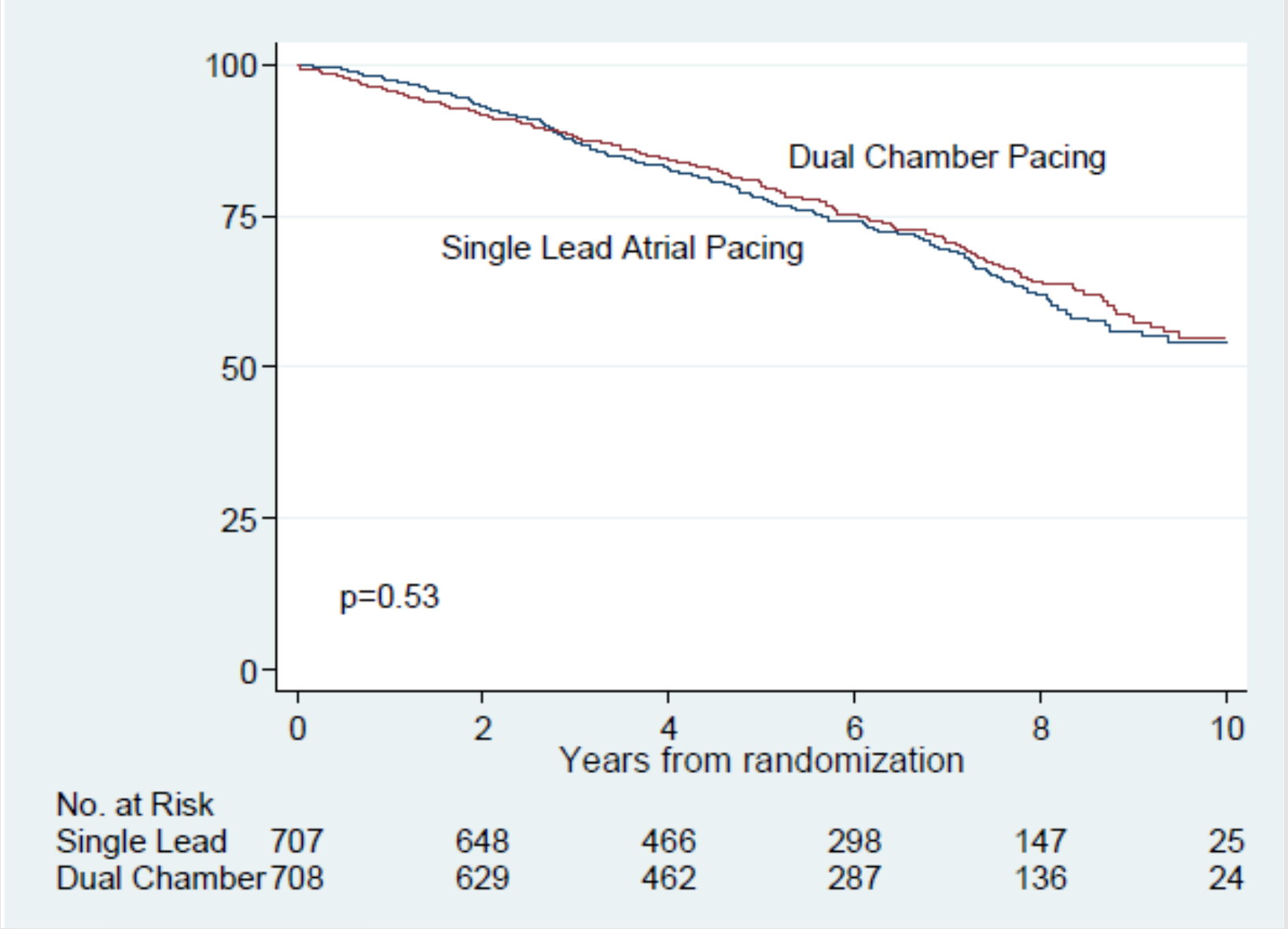
DANPACE: Ergebnisse I

klinikumbielefeld
unsere kompetenz für ihre gesundheit

- **ähnliche Baseline-Charakteristika der Gruppen**
  - AAIR-Gruppe tendenziell älter (73,5 vs. 72,4 J., p=0,054)
  - mehr Diuretika in AAIR-Gruppe 43 vs. 37,2%, p=0,03
  - mehr Patienten in der DDD-Gruppe tatsächlich wie randomisiert behandelt (98,9 vs. 93,4%, p<0,001)
- **% atriales Pacing identisch (58 vs. 59%)**
- **65% ventrikuläres Pacing in der DDD-Gruppe**

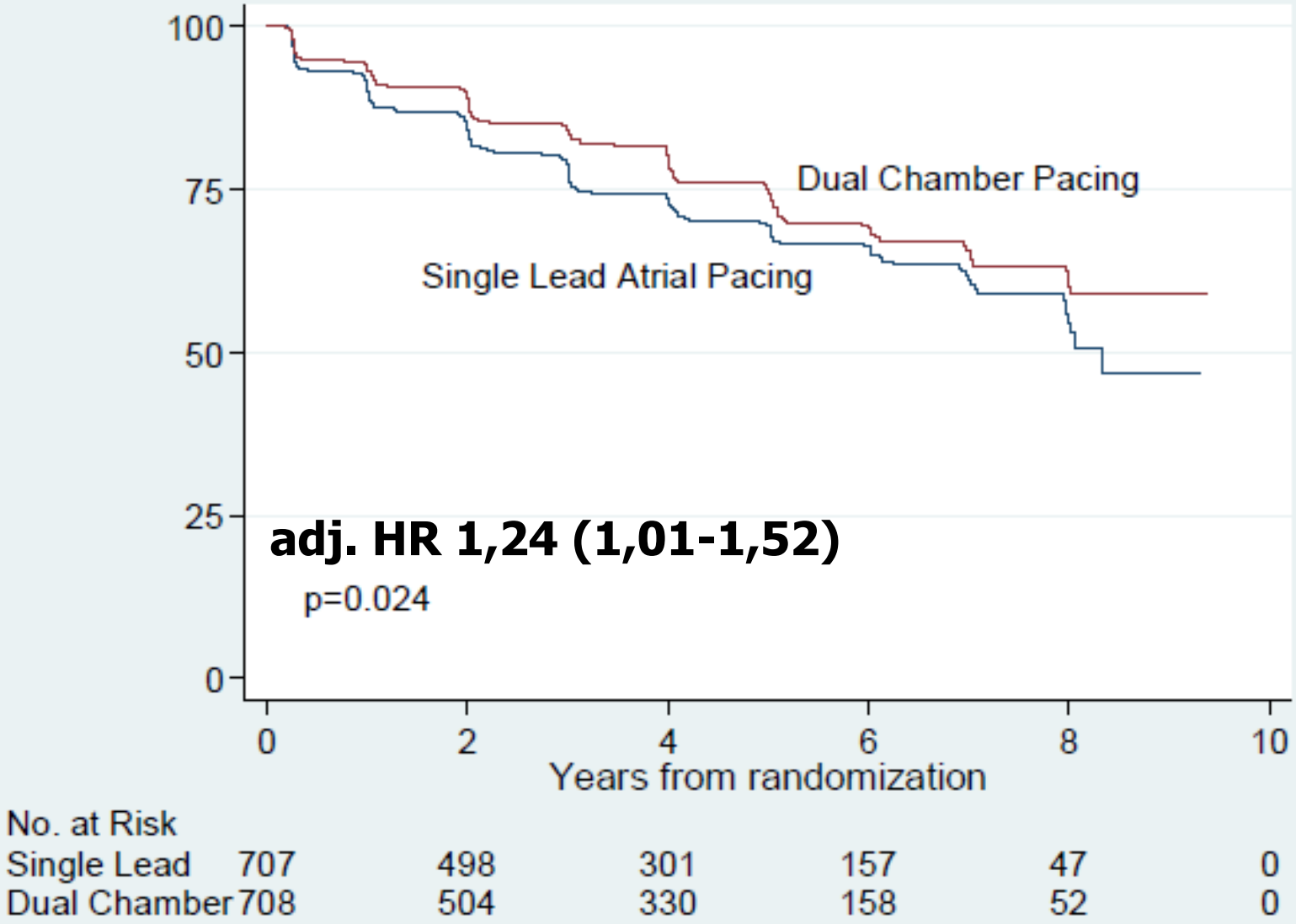
Überlebensrate nach Stimulationsmodus

klinikumbielefeld
unsere kompetenz für ihre gesundheit



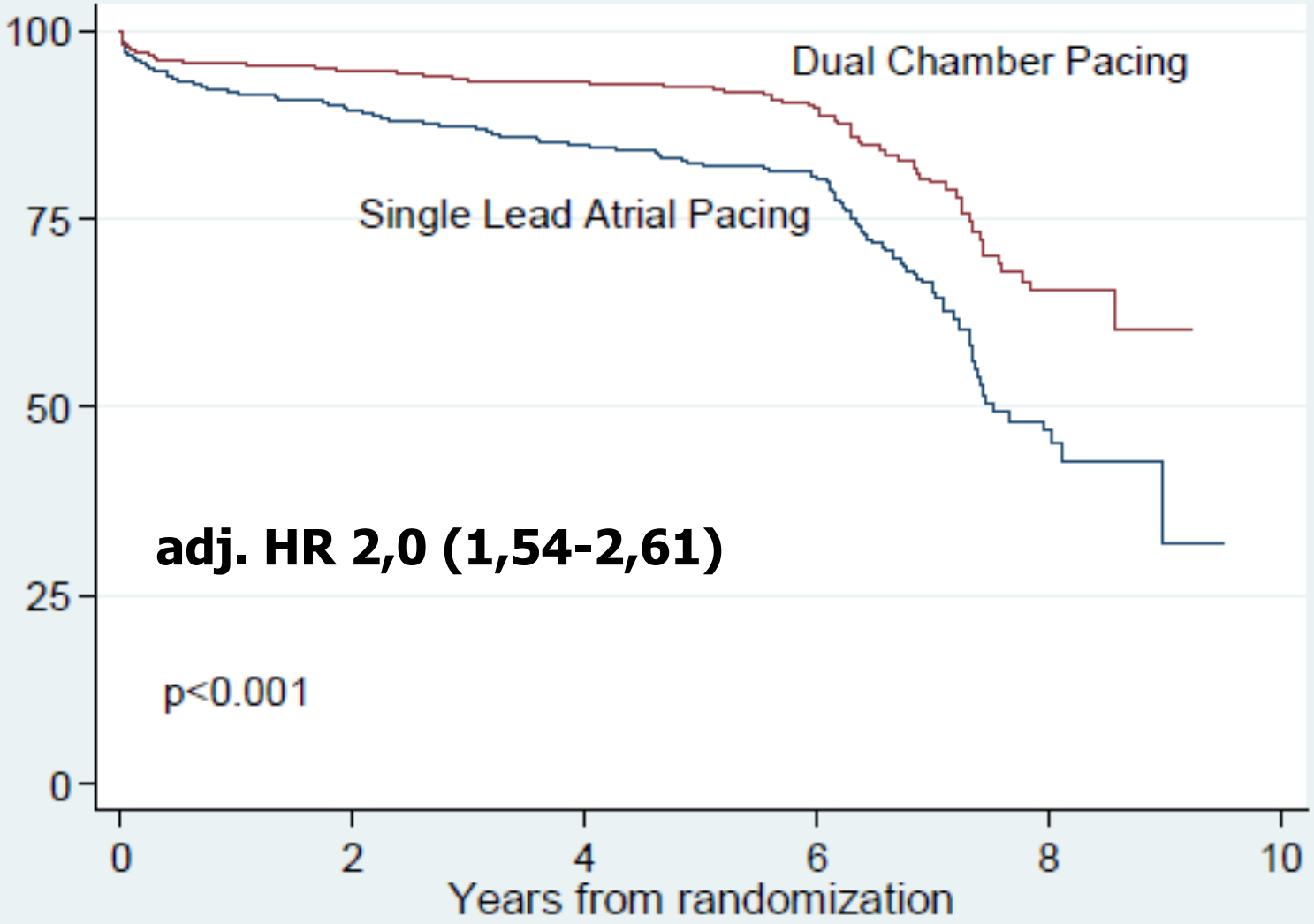
Inzidenz von VHF nach Stimulationsmodus

klinikumbielefeld
unsere kompetenz für ihre gesundheit



Inzidenz von Re-OPs nach Stimulationsmodus

klinikumbielefeld
unsere kompetenz für ihre gesundheit



No. at Risk						
Single Lead	707	527	340	196	33	0
Dual Chamber	708	534	377	198	44	0

DANPACE: Kritikpunkte

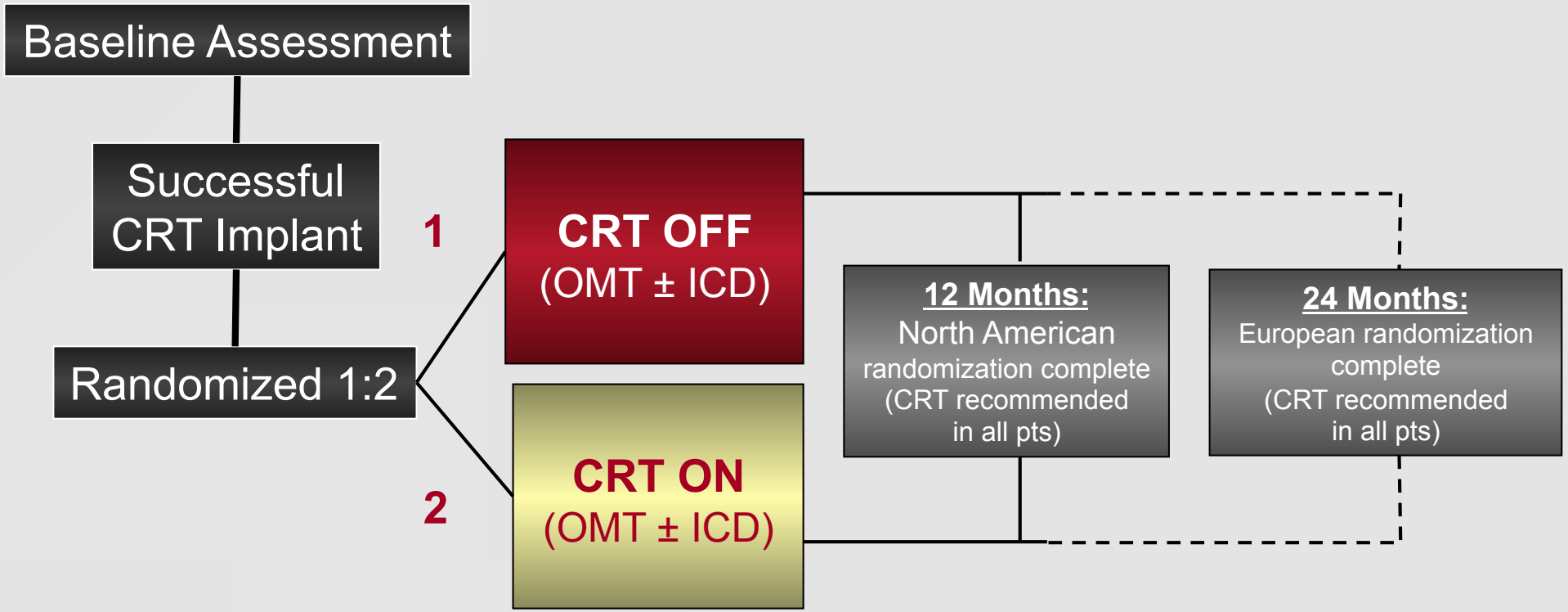
klinikumbielefeld
unsere kompetenz für ihre gesundheit

- keine rigorose Abklärung der AV-Leitung vor Randomisierung
- keine gute Erfassung von VHF-Episoden
- weniger ventrikuläre Stimulation als in früheren Studien, in denen die AAI-Stimulation überlegen war (z.B. SAVE-PACE)

CRT bei milder Herzinsuffizienz: Die REVERSE - Studie

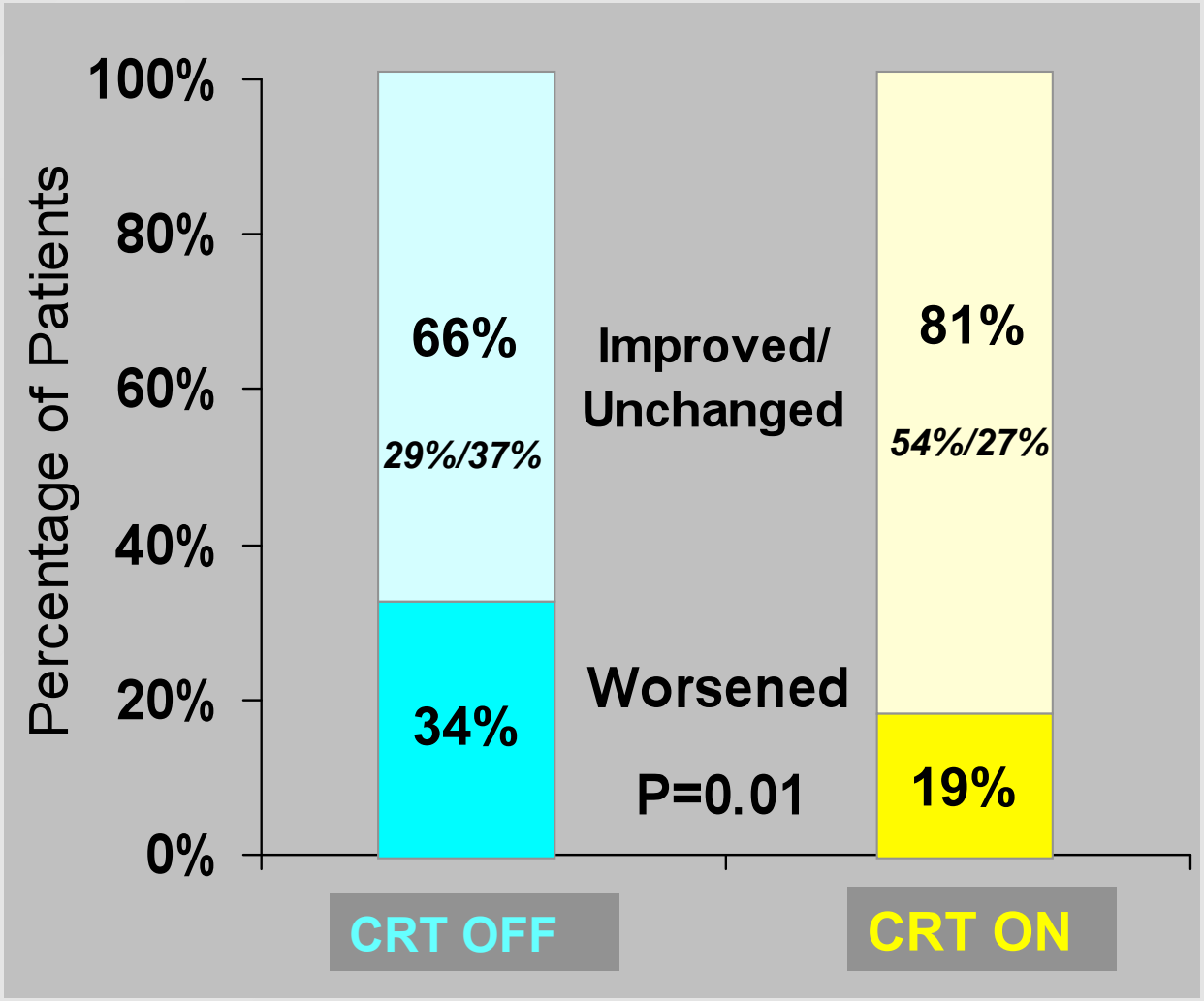
klinikumbielefeld
unsere kompetenz für ihre gesundheit

620 Pat. mit Herzinsuff. NYHA I-II, QRS>120 ms, EF<40%



REVERSE: 2-Jahresergebnisse
262 europäische Patienten

klinikumbielefeld
unsere kompetenz für ihre gesundheit



Daubert JC, JACC 2009

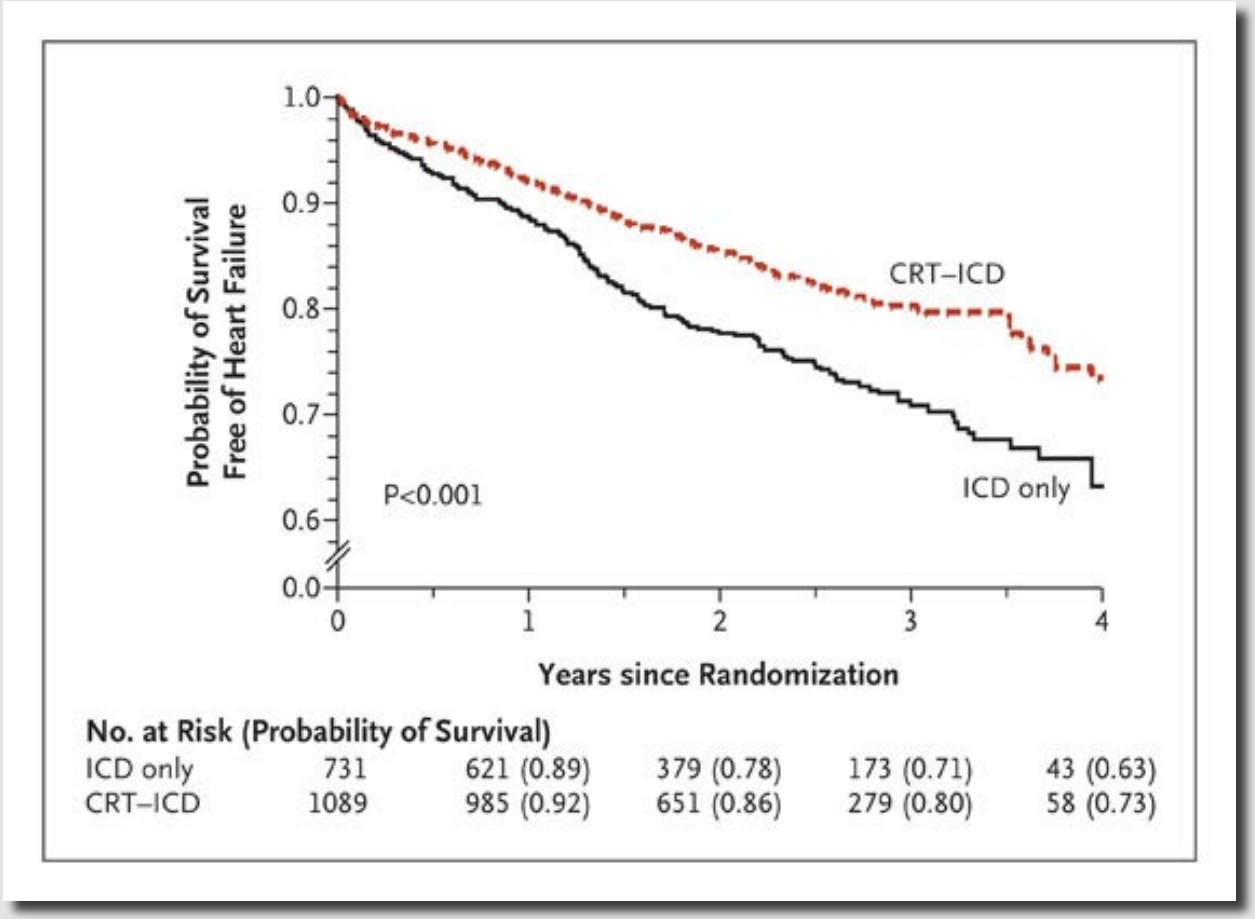
MADIT-CRT

klinikumbielefeld
unsere kompetenz für ihre gesundheit

n=1820 Pat. mit

- ICM (NYHA I-II) oder NICM (NYHA II); EF ≤ 30% und QRS≥ 130 ms; ICD-Indikation

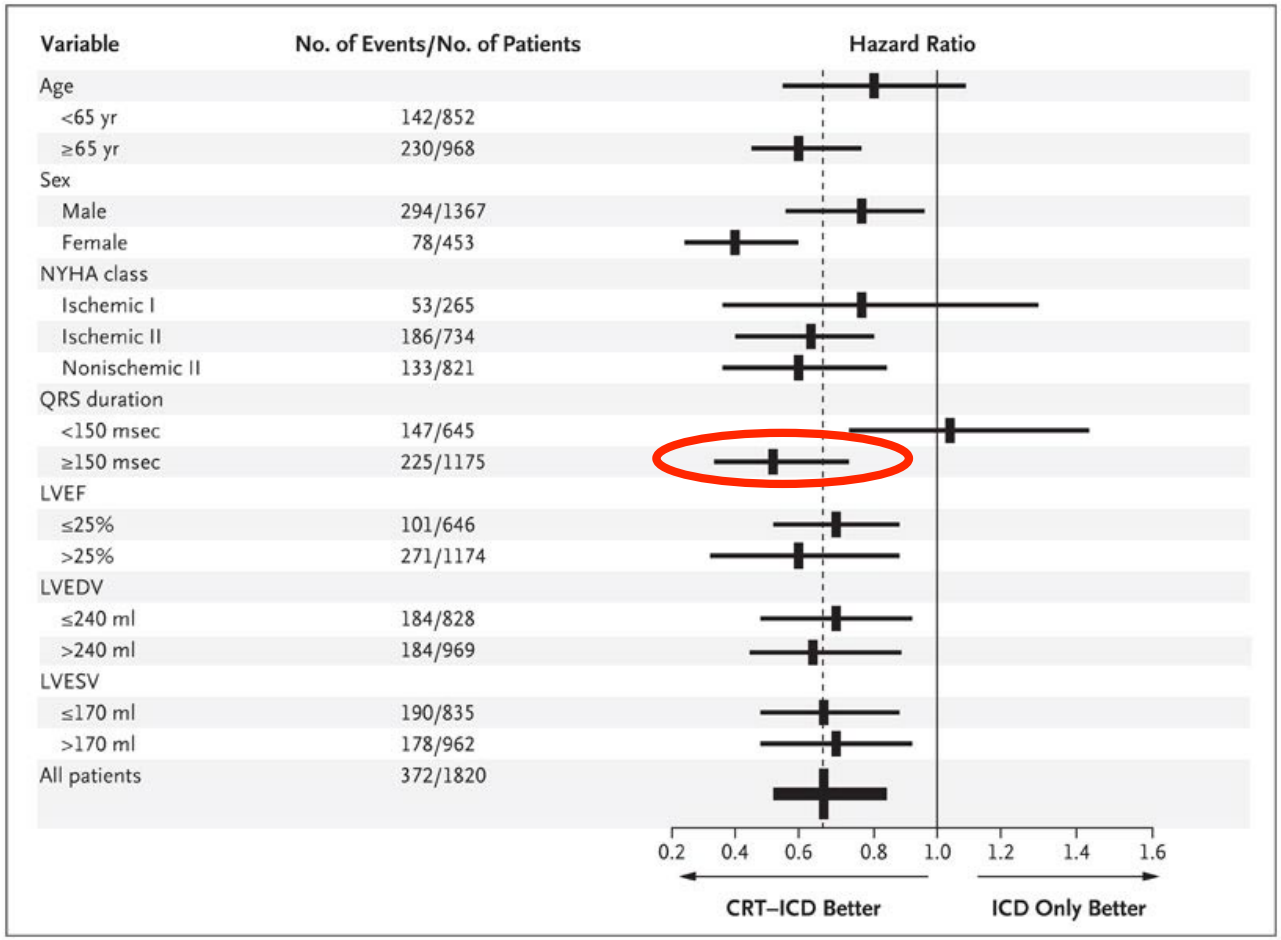
- **randomisiert 3:2 auf**
  - CRT-D (n=1089) vs. ICD (n=731)
- **I° Endpunkt: Tod oder Herzinsuffizienz-Ereignisse**
- **mittl. Follow-Up 2,4 Jahre**



Moss AJ, et al., NEJM 2009

MADIT-CRT
Post-hoc Subgruppenanalyse

klinikumbielefeld
unsere kompetenz für ihre gesundheit



Keine Senkung der Mortalität durch CRT! (II° Endpunkt)

Moss AJ, et al., NEJM 2009

Ergänzung der CRT-Indikationen bei Herzinsuffizienz

klinikumbielefeld
unsere kompetenz für ihre gesundheit

CRT-P, CRT-D recommendation	Patient population	Class of recommendation, level of evidence
Recommended for morbidity/mortality reduction	NYHA class 3 and ambulatory class 4, LVEF ≤35%, QRS ≥120 ms, sinus rhythm, optimal meds	I A
Recommended for morbidity reduction, prevention of disease progression	NYHA class 2, LVEF ≤35%, QRS ≥150 ms, sinus rhythm, optimal meds	I A
Consider for morbidity reduction	Permanent atrial fibrillation, AV-nodal ablation-induced pacemaker dependence, NYHA class 3-4, LVEF ≤35%, QRS ≥130 ms, optimal meds	IIa B

Dickstein K et al. *Eur Heart J* 2010

Ergänzung der CRT-Indikationen bei Herzinsuffizienz

klinikumbielefeld
unsere kompetenz für ihre gesundheit

CRT-P, CRT-D recommendation	Patient population	Class of recommendation, level of evidence
Consider for morbidity reduction	Permanent atrial fibrillation, slow ventricular rate and ≥95% pacing frequency, NYHA class 3-4, LVEF ≤35%, QRS ≥130 ms, optimal meds	IIa C
Recommended for morbidity reduction	Class I pacemaker indication, NYHA class 3-4, LVEF ≤35%, QRS ≥120 ms	I B
Consider for morbidity reduction	Class I pacemaker indication, NYHA class 3-4, LVEF ≤35%, QRS <120 ms	IIa C
Consider for morbidity reduction	Class I pacemaker indication, NYHA class 2, LVEF ≤35%, QRS <120 ms	IIb C

Dickstein K et al. *Eur Heart J* 2010

Weitere Änderungen

klinikumbielefeld
unsere kompetenz für ihre gesundheit

- LV-Dilatation nicht mehr gefordert
- Lebenserwartung > 1 J. für CRT-D
- Betonung der Evidenz v.a. bei LSB

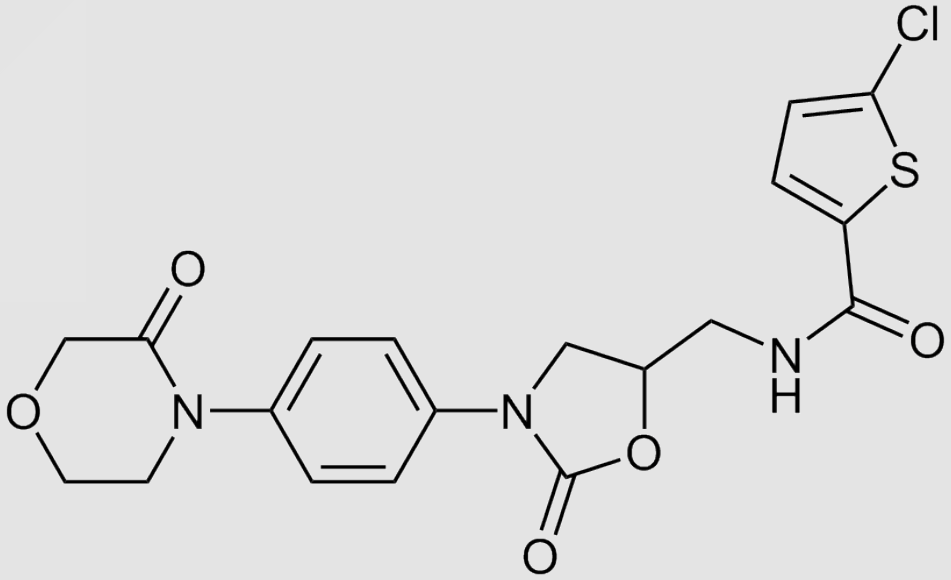
Herzinsuffizienz + „Devices“ Was gab´s Neues?

klinikumbielefeld
unsere kompetenz für ihre gesundheit

- **Neue Medikamente zur Therapie der Herzinsuffizienz**
  - Ivabradin (SHIFT-Studie)
  - Beeinflussung der Hyperkaliämie (PEARL-HF-Studie)
- **Schrittmachertherapie**
  - DANPACE-Studie
  - neue CRT-Guidelines
- **Antithrombotische Therapie**
  - EINSTEIN-DVT-Studie

EINSTEIN DVT: Rivaroxaban

klinikumbielefeld
unsere kompetenz für ihre gesundheit

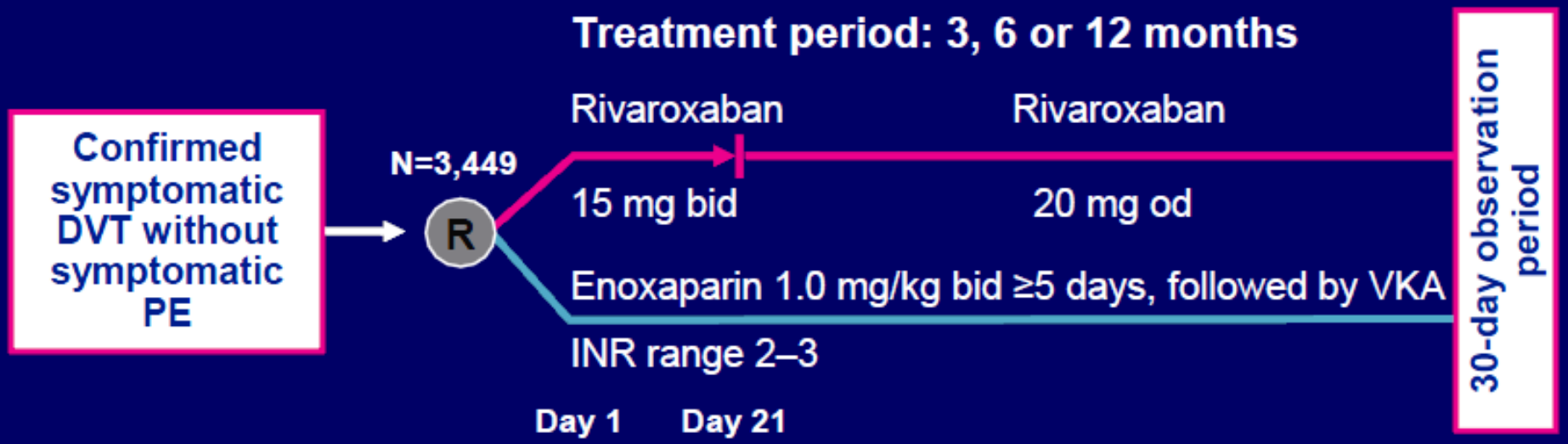


- spezifischer, oraler Faktor Xa-Inhibitor
- hohe orale Bioverfügbarkeit
- HWZ 7-11 h
- Elimination 1/3 renal, 2/3 hepatobiliär

EINSTEIN DVT: study design

Randomized, open-label, event-driven, non-inferiority study

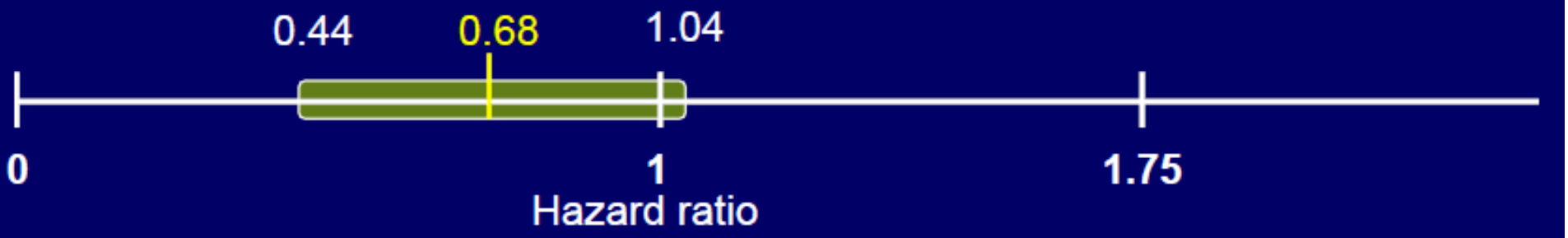
- 48 hours' treatment with heparins/fondaparinux permitted before study entry
- 88 primary efficacy outcomes needed; non-inferiority margin 1.75; 90% power



N = 3,449:	3429 safety population, 3096 per protocol population ⟶ 9.7% missing
Mean age:	56 yrs
Creatinin Clearance < 50/min:	7 %
Pretreatment LMWH/Fonda:	73 and 71 % (clinical convenience for outpatients = no pretreatment)
Statistics:	very wide confidence margin for non-inferiority 1.75
Treatment regimen:	3 wks 15 mg bid continued 20 mg od: Really necessary?

Primary efficacy outcome analysis

	Rivaroxaban (n=1,731)		Enoxaparin/VKA (n=1,718)	
	n	(%)	n	(%)
First symptomatic recurrent VTE	**36**	**(2.1)**	**51**	**(3.0)**
Recurrent DVT	14	(0.8)	28	(1.6)
Recurrent DVT + PE	1	(<0.1)	0	(0)
Non-fatal PE	20	(1.2)	18	(1.0)
Fatal PE/unexplained death where PE cannot be ruled out	4	(0.2)	6	(0.3)



Rivaroxaban superior | Rivaroxaban non-inferior | Rivaroxaban inferior

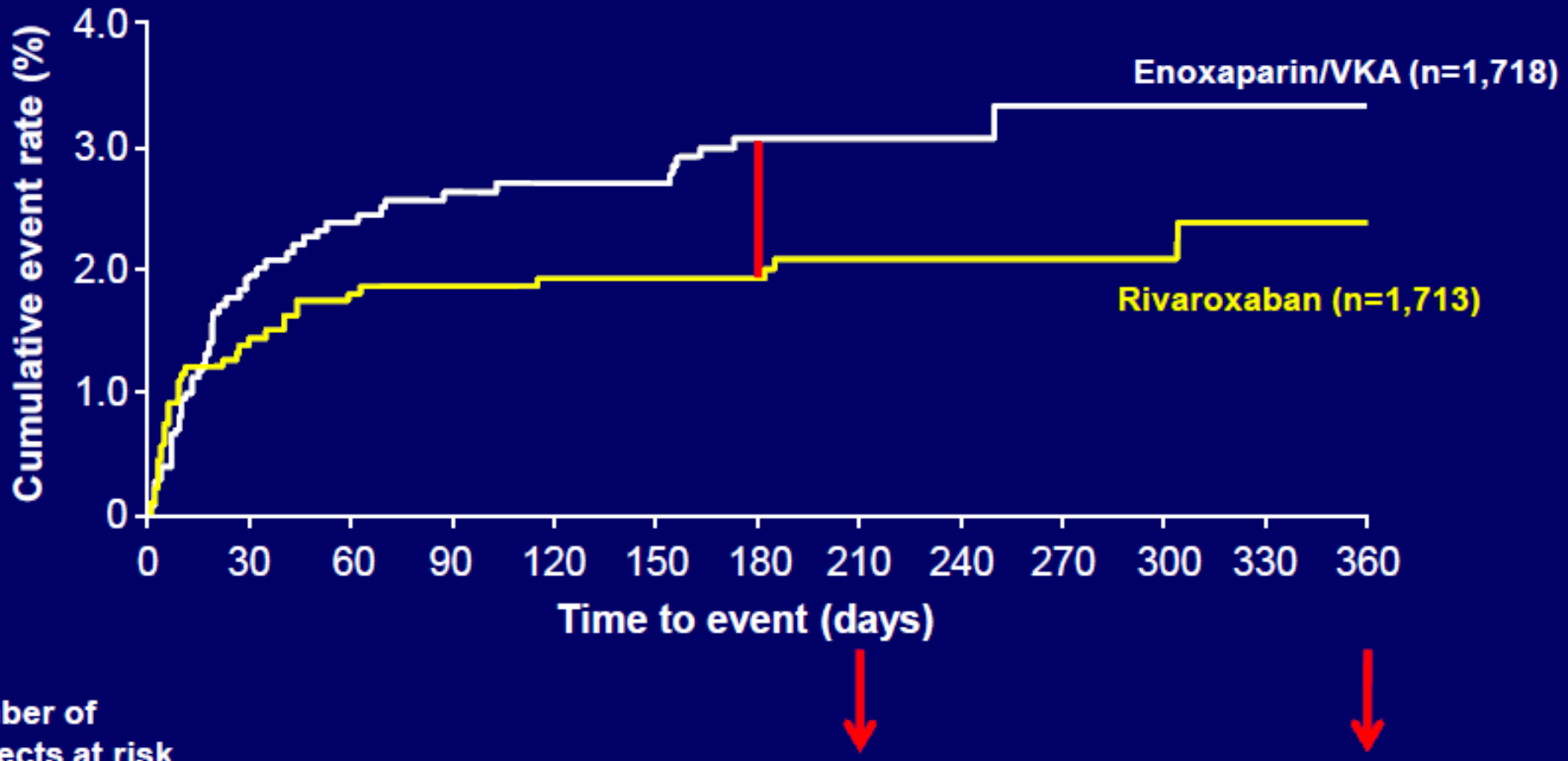
p=0.076 for superiority (two-sided)

p<0.0001 for non-inferiority (one-sided)

ITT population **Results of the per protocol cohort ?**

Primary efficacy outcome: time to first event

Quality of OAC: INR 57.7% in target range !
Were I°EP events associated with poor INR control ?



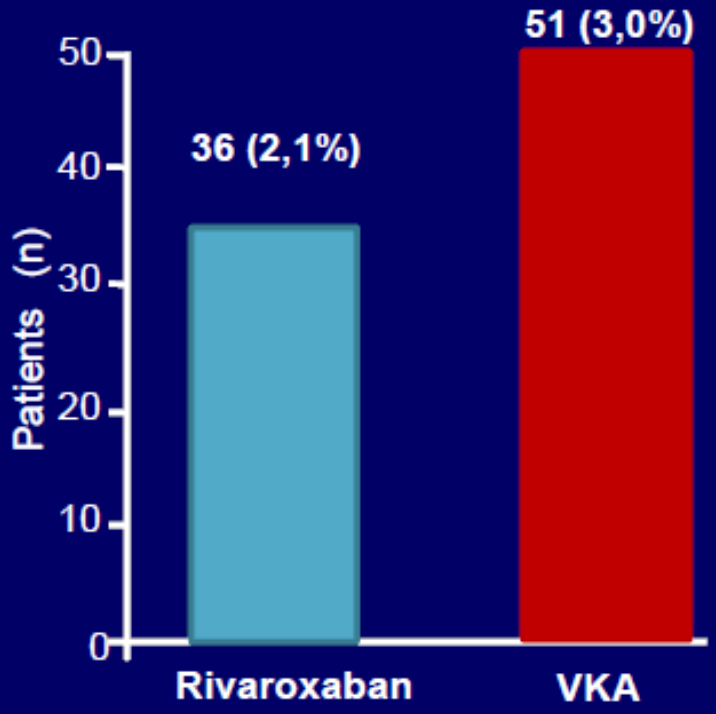
Number of subjects at risk												
Rivaroxaban	1,731	1,668	1,648	1,621	1,424	1,412	1,220	400	369	363	345	309	266
Enox/VKA	1,718	1,616	1,581	1,553	1,368	1,358	1,186	380	362	337	325	297	264

EINSTEIN DVT

Rivaroxaban 15 mg bid / 3wks
20 mg od for 3, 6, 12 mo
Max. 2 days pretreatment LMWH/Fonda

I°EP: Sympt. rec. VTE =
rec. DVT + non-fatal PE + fatal PE

HR 0.68; 95% CI: 0.44 – 1.04
p < 0.0001 for non-inferiority



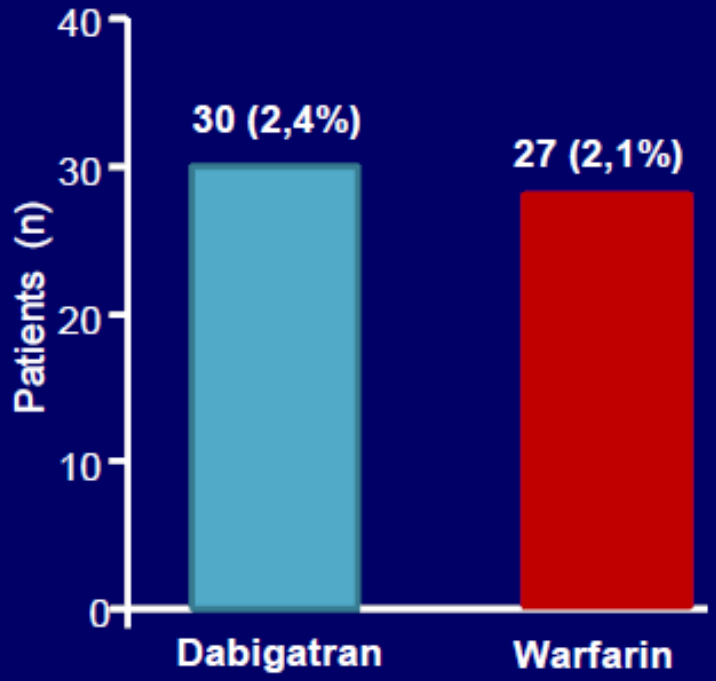
N=3449 Pat.

RECOVER™
Study of treatment of venous thromboembolism

Dabigatran 150 mg bid / 6mo
5-10 days pretreatment LMWH/Fonda

I°EP: Rec. sympt. VTE + VTE assoc. death

HR 1.10; 95% CI: 0.65 – 1.84
p < 0.001 for non-inferiority



N=2539 Pat.

Data from Schulman (2009) N Engl J Med 361: 2342-2352

Rivaroxaban 15 mg bid / 3wks
20 mg od for 3, 6, 12 mo
Max. 2 days pretreatment LMWH/Fonda

Dabigatran 150 mg bid / 6mo
5-10 days pretreatment LMWH/Fonda

	Rivaroxaban	VKA	Dabigatran	Warfarin
I° Safety EP:	First major or CRNMB		ISTH severe	
	139 8.1 %	138 8.1 %	20	24
	HR 0.97; 95%CI 0.76-1.22; P=0.77		HR 0.82; 95%CI 0.45-1.48; n.s.	
II° Safety EP:	Major bleeding		All bleedings	
	14 0.8 %	20 1.2 %	205	277
			HR 0.71; 95%CI 0.59-0.85; p<0.001	
	CRNMB			
	129 7.5 %	122 7.1 %		

CRNMB: clinically relevant non-major bleeding

Data from Schulman (2009) N Engl J Med 361: 2342-2352

Orale Thrombininhibitoren

klinikumbielefeld
unsere kompetenz für ihre gesundheit

- **eine neue Ära der antithrombotischen Therapie**
- **keine Überprüfung der Therapie-Effektivität mehr möglich**
  - Problem der Compliance
- **Frage der Therapie-Initiierung**
  - Beginn mit sc NMH?