



Investigator-Meeting  
Freitag, 11.10.2019

Prof. Dr. med. Udo Bavendiek  
Klinik für Kardiologie & Angiologie  
Medizinische Hochschule  
Hannover

GEFÖRDERT VOM



Bundesministerium  
für Bildung  
und Forschung

MHH  
Medizinische Hochschule  
Hannover

# Studienzentren

Initiiert 44  
(D, AUT)

Rekrutierend 41

In Vorbereitung 12  
(SRB)

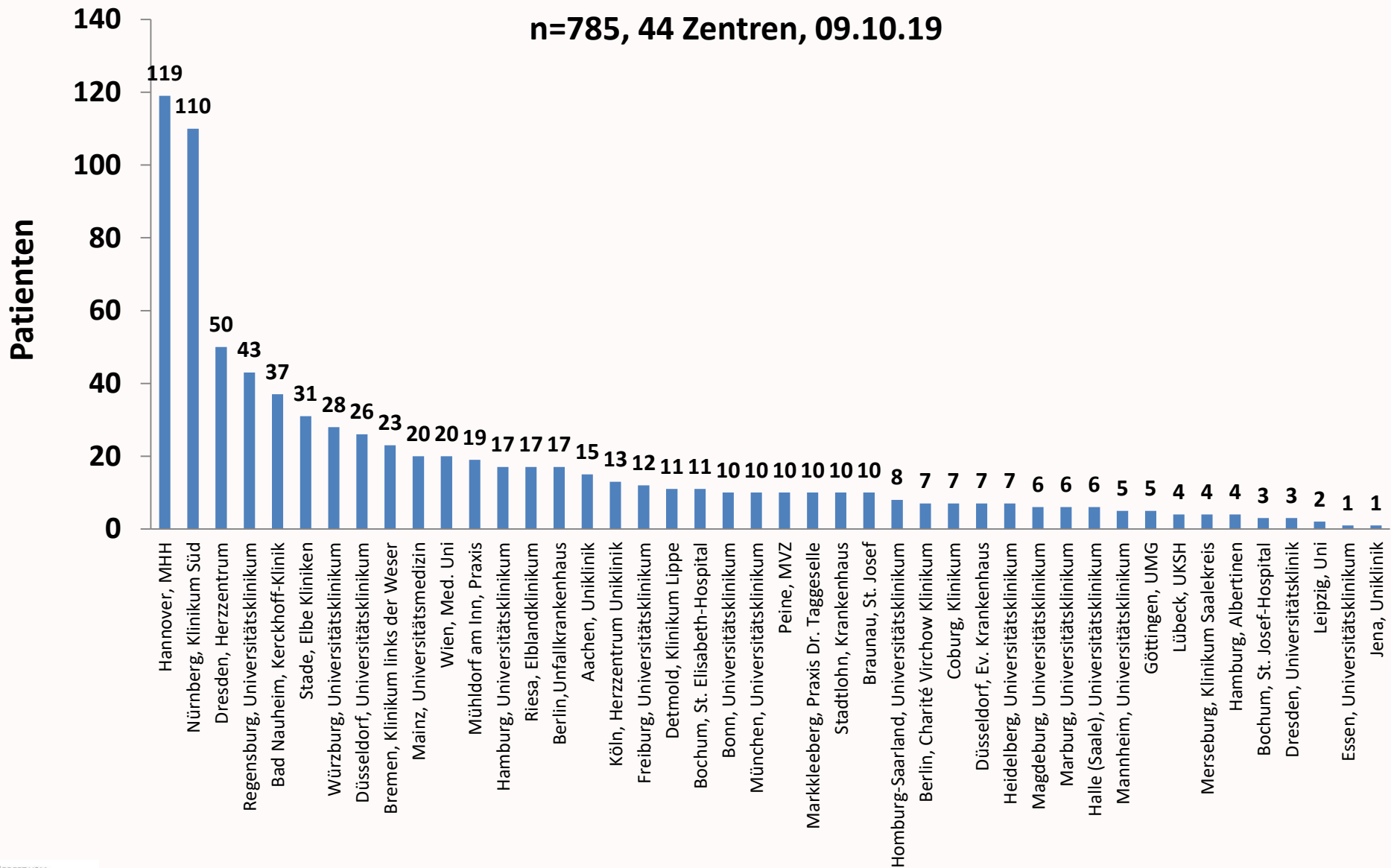


GEFÖRDERT VOM



Bundesministerium  
für Bildung  
und Forschung

# Rekrutierung

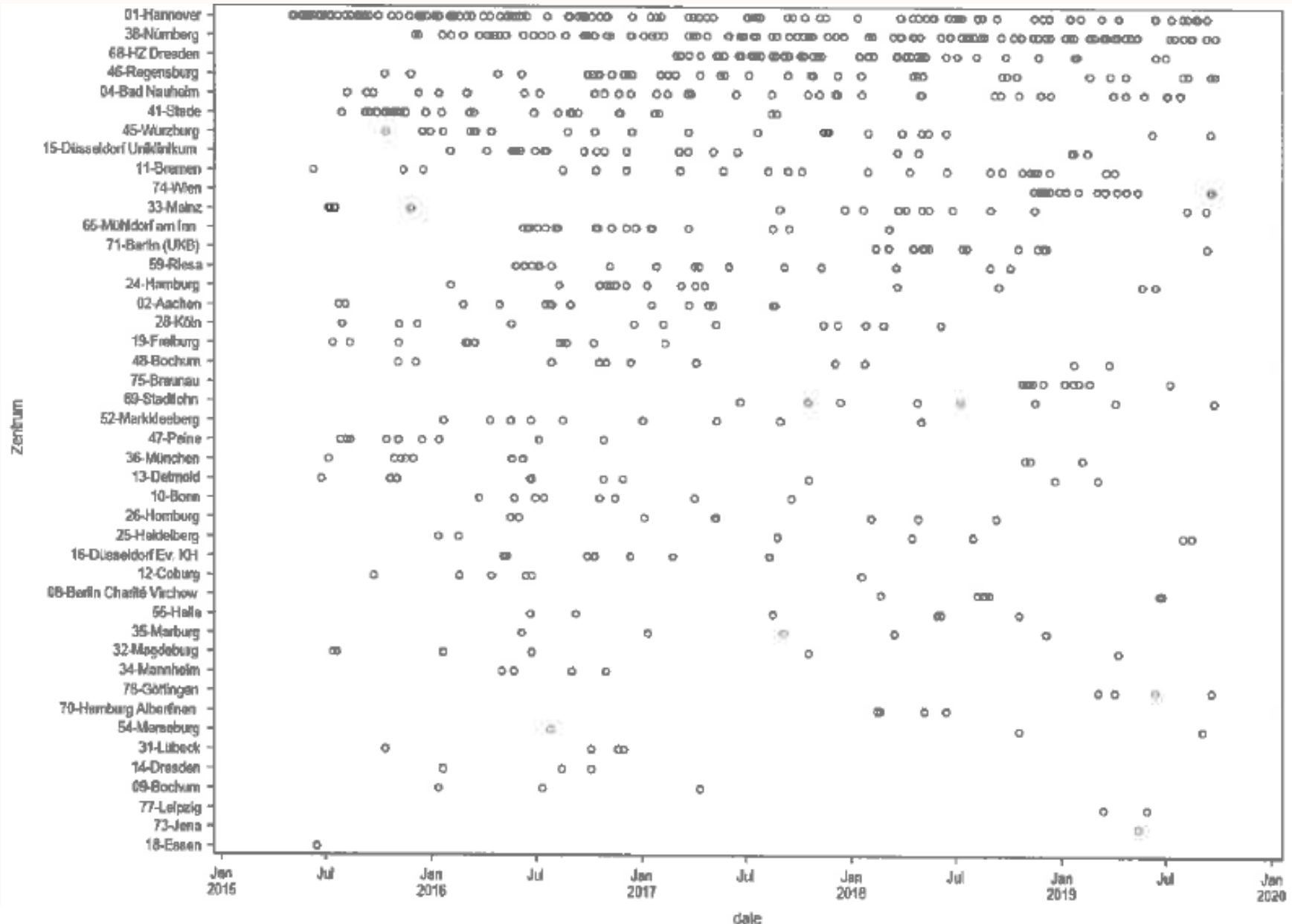


GEFÖRDERT VOM



Bundesministerium  
für Bildung  
und Forschung

# Rekrutierung



GEFÖRDERT VOM

# Patientencharakteristika I (Baseline)



**N=702**

**Alter (J.)** 66 ± 11

**Männer (%)** 80

**BMI (kg/m<sup>2</sup>)** 29 ± 6

**RR syst.** 122 ± 19

**RR diast.** 73 ± 11

**Herzfrequenz** 73 ± 11

**Erstdiagnose HI**

**LV-EF (%)** 29 ± 6

**NYHA II (%)** 31

**NYHA III (%)** 64

**NYHA IV (%)** 6

(%)

**Vorhofflimmern** 25

**Diabetes** 36

**Hypertension** 79

**HLP** 58

**Rauchen**

niemals 38

ja 18

Ex-Raucher 40

**Z. n. Herzinfarkt** 42

**Kreatinin (microg/l)** 137 ± 58

GEFÖRDERT VON



Bundesministerium  
für Bildung  
und Forschung

# Patientencharakteristika II (Baseline)



	(%)
ACE-inhibitor	47
AT-1-Blocker	28
Beta-Blocker	96
MRA	72
Ivabradin	8
ARNI	19
Schleifendiuretikum	83
Thiaziddiuretikum	17
Andere Diuretika	9
ICD	48
CRT-D	26
CRT-P	2
CCM	2

	(%)
Hauptursache Herzinsuffizienz	
KHK	53
Hypertonie	5
Kardiomyopathie	31
andere	5
unsicher	5

GEFÖRDERT VOM



Bundesministerium  
für Bildung  
und Forschung

# Endpunktereignisse

**N=702**

	<b>Planung (SHIFT)</b>	<b>geschätzte 2-Jahresrate (DIGIT-HF)</b>
<b>Primärer Endpunkt (Tod oder HF-Hosp.)</b>	<b>26 vs. 31% (28.5)</b>	<b>27%</b>
<b>Tod</b>	<b>16 vs. 17% (16.5)</b>	<b>13 %</b>
<b>HF-Hospitalisierung</b>	<b>16 vs. 21% (18.5)</b>	<b>21 %</b>

GEFÖRDERT VOM



Bundesministerium  
für Bildung  
und Forschung

# Digitoxin-Dosistitration

	Visite 1 (6 Wochen)	Visite 3 (12 Monate)
<b>Digitoxin-Spiegel:</b> <b>(Digitoxin-Zielspiegel:</b>	<b>23 ± 8 nM</b> <b>11 – 24 nM</b>	<b>19 ± 9 nM</b>

## Titration Digitoxindosis

	(%)
low (0.05 mg)	35
medium (0.07 mg)	55
high (0.1 mg)	6
change to placebo	1
unblinding	4
(digitoxin > 33 nM)	



## 2. Förderperiode ab 01.11.2019

- BMBF 3.75 Mill. €
- Braukmann-Wittenberg-Herz-Stiftung 694 Tsd. €

## Faktoren für erfolgreichen Studienverlauf

1.) Drop-Out-Rate minimieren = möglichst lange Studienteilnahme aller Pat.

### Studiendauer Endpunkt-getrieben

- jegliche Möglichkeit zur Bestimmung der Studienendpunkte wahrnehmen!
- Telefonvisiten-/Follow-up bei Ablehnung Einnahme Studienmedikation:  
Endpunkte, AEs, Medikation, NYHA-Klasse, HI-Symptome, EKG, Labor

2.) Gewinn weiterer Zentren zur Steigerung Rekrutierung

## **Substudie Arrhythmiebelast (genehmigt)**

- Effekt von Digitoxin auf atriale/ventrikuläre Arrhythmien (Deviceabfragen)

## **Substudie endotheliale Dysfunktion (genehmigt)**

- Effekt von Digitoxin auf Endothelfunktion (EndoPAT®)

## **Substudie Belastungskapazität (genehmigt)**

- Effekt von Digitoxin auf  $VO_2$ -Peak in CPET

## **Substudie Echokardiographie (genehmigt)**

- Effekt von Digitoxin auf LV-Remodeling und LV-/RV-Funktion

# Substudie – Arrhythmiebelast



## Effekt von Digitoxin auf die atriale und ventrikuläre Arrhythmiebelast

### Einschlusskriterien

- Pat. Hauptstudie mit Z.n. Implantation eines DDD-SM, DDD-ICD, CRT-P oder CRT-D (Implantation einer Vorhofelektrode)

### Ausschlusskriterien

- Keine

### Studienziel

- Einfluss von Digitoxin auf Auftreten von atrialen o. ventrikulären Tachyarrhythmien

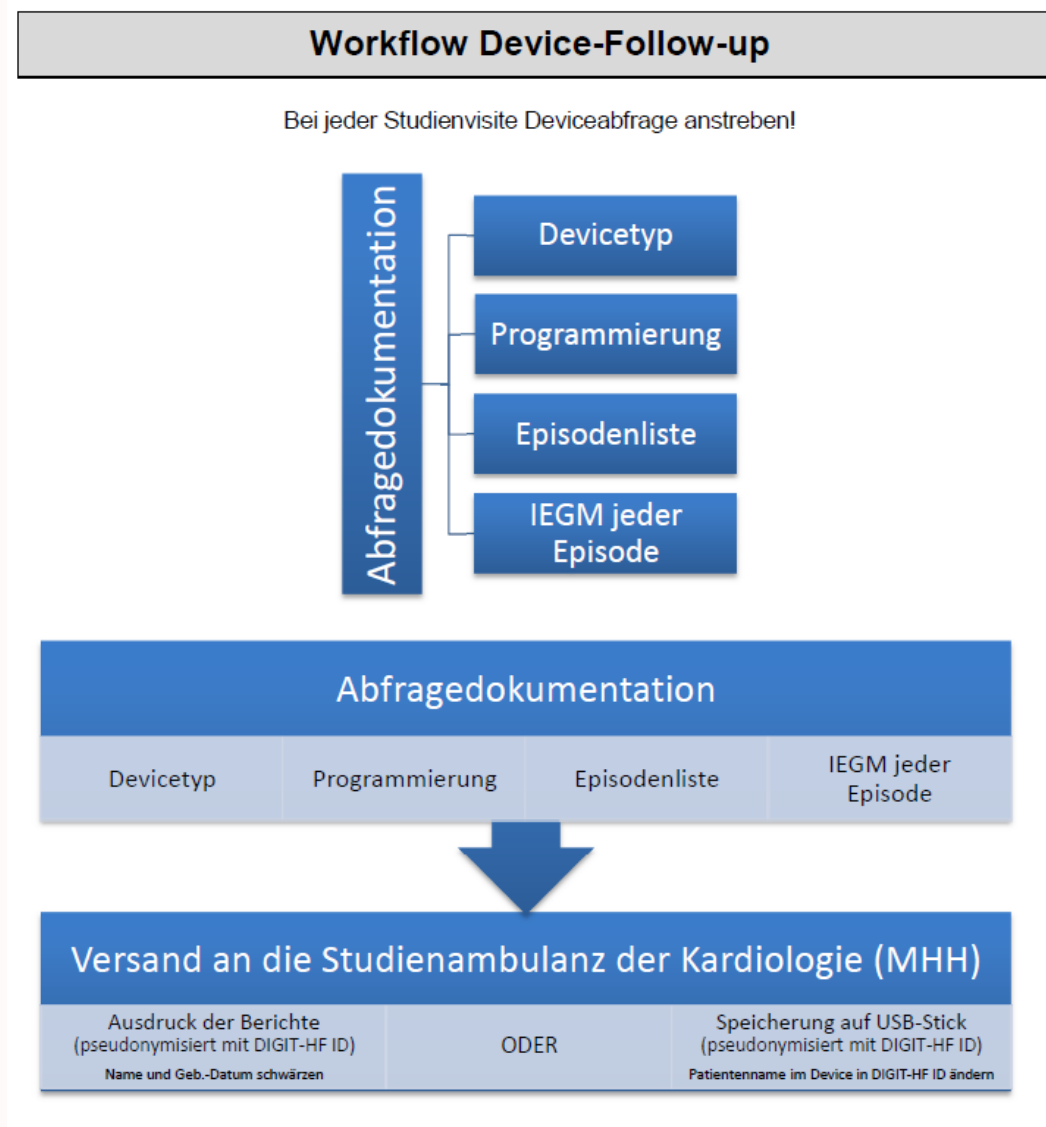
GEFÖRDERT VOM



Bundesministerium  
für Bildung  
und Forschung

# Substudie – Arrhythmiebelast

## Effekt von Digitoxin auf die atriale und ventrikuläre Arrhythmiebelast



GEFÖRDERT VOM



Bundesministerium  
für Bildung  
und Forschung

# Substudie – endotheliale Dysfunktion



## Einfluss von Digitoxin auf endotheliale Dysfunktion bei Herzinsuffizienz

### - Endopath-Analyse

#### **Einschlusskriterien**

- alle Patienten Hauptstudie

#### **Ausschlusskriterien**

- Pat. mit hämodynamisch relevanten Stenosen obere Extremität

#### **Studienziel**

- Einfluss von Digitoxin auf endotheliale Dysfunktion bei Herzinsuffizienz

GEFÖRDERT VOM



Bundesministerium  
für Bildung  
und Forschung

# Substudie – Spiroergometrie

## Effekt von Digitoxin auf die Belastungskapazität

### Einschlusskriterien

- Patienten Hauptstudie mit Spiroergometrie (Regelversorgung/Studienvisiten)
- max. Sauerstoffaufnahme  $\leq 14$  ml/min/kg
- Atemäquivalent  $\text{CO}_2 > 35$

### Ausschlusskriterien

Unfähigkeit Durchführung Spiroergometrie

### Studienziel

Nachweis einer Verbesserung der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit durch Digitoxin

# Substudie – Echokardiographie



## Effekt von Digitoxin auf kardiale Funktion und Remodelling

### Einschlusskriterien

Alle Patienten Hauptstudie mit Echokardiographie

### Ausschlusskriterien

Unfähigkeit Durchführung Echokardiographie

### Studienziel

Nachweis einer Verbesserung des linksventrikulären Remodellings durch Digitoxin

GEFÖRDERT VOM



Bundesministerium  
für Bildung  
und Forschung

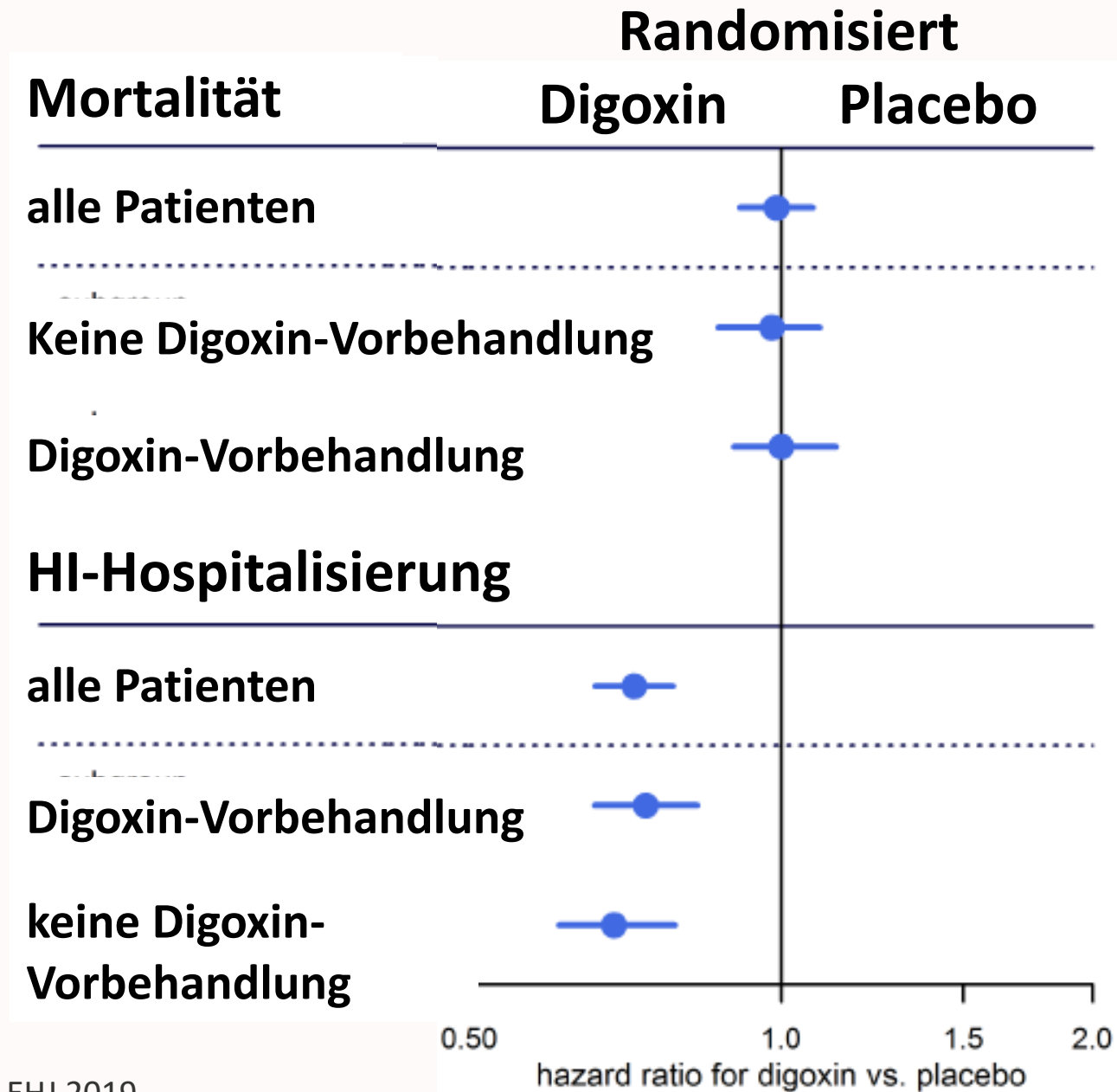
## Dospaper

- Korrelation Baseline-Parameter mit Digitoxinspiegeln
- Dosisfindungsformel für Zielspiegel
- Auswertung im Rahmen Datenanalyse für DMC-Meeting 11/19

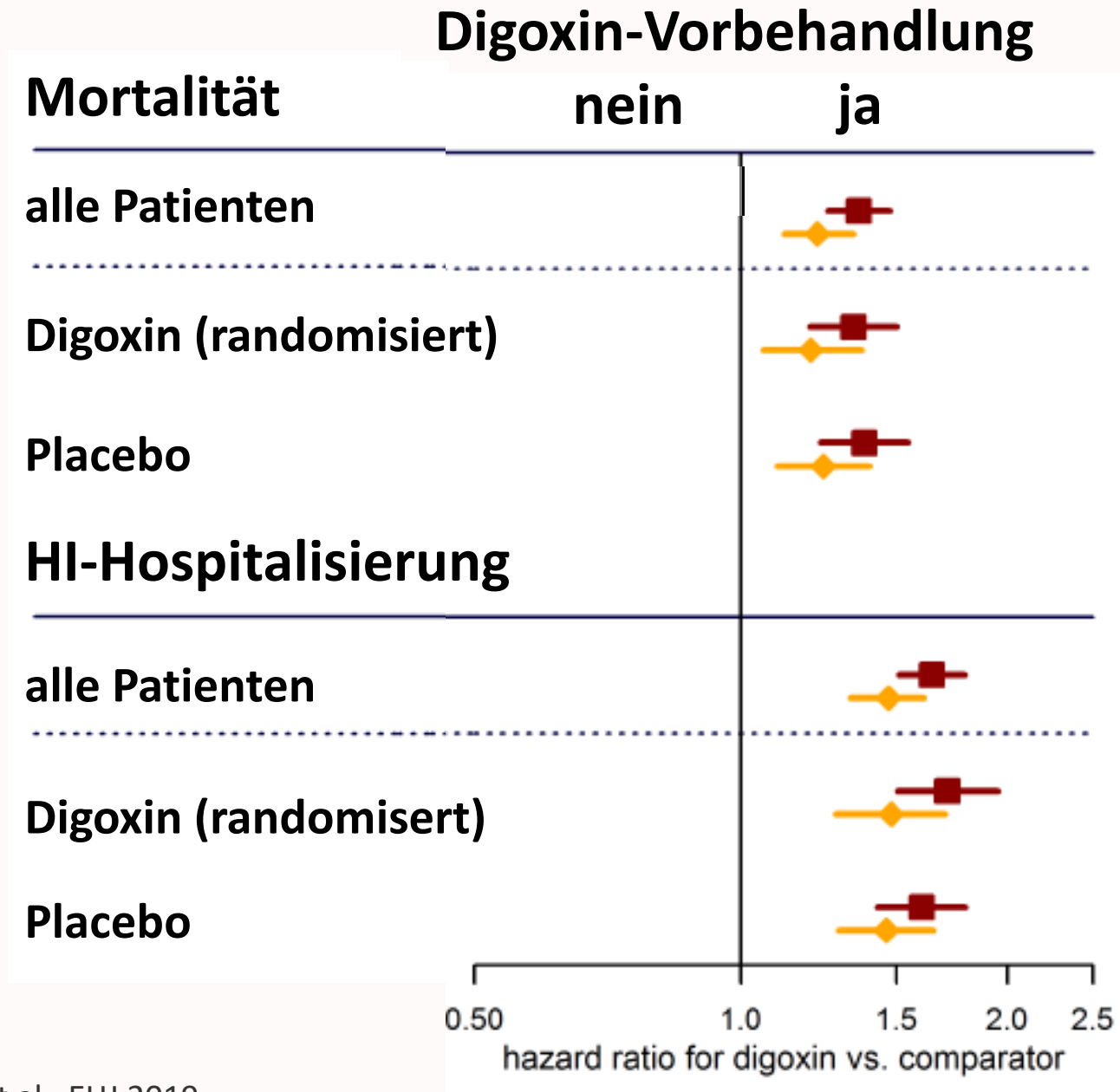
## Weitere ....



# Randomisierung vs. Beobachtung in DIG-Studie



# Randomisierung vs. Beobachtung in DIG-Studie



„Save the date“

**Investigator-Meeting DGK-Jahrestagung**  
17.04.2020

**Investigator-Meeting Hannover**  
18.06.2020

GEFÖRDERT VOM



Bundesministerium  
für Bildung  
und Forschung