



# **Réalités et actualités sur les agents inotropes positifs et vaso-actifs**

Professeur Jean-Luc Fellahi, M.D., Ph.D.

[jean-luc.fellahi@chu-lyon.fr](mailto:jean-luc.fellahi@chu-lyon.fr)

*Service d'Anesthésie-Réanimation, Hôpital cardiologique Louis Pradel, Lyon, France*

*IHU OPERA, Inserm U1060, UFR de Médecine Lyon Est, UCBL1, Lyon, France*

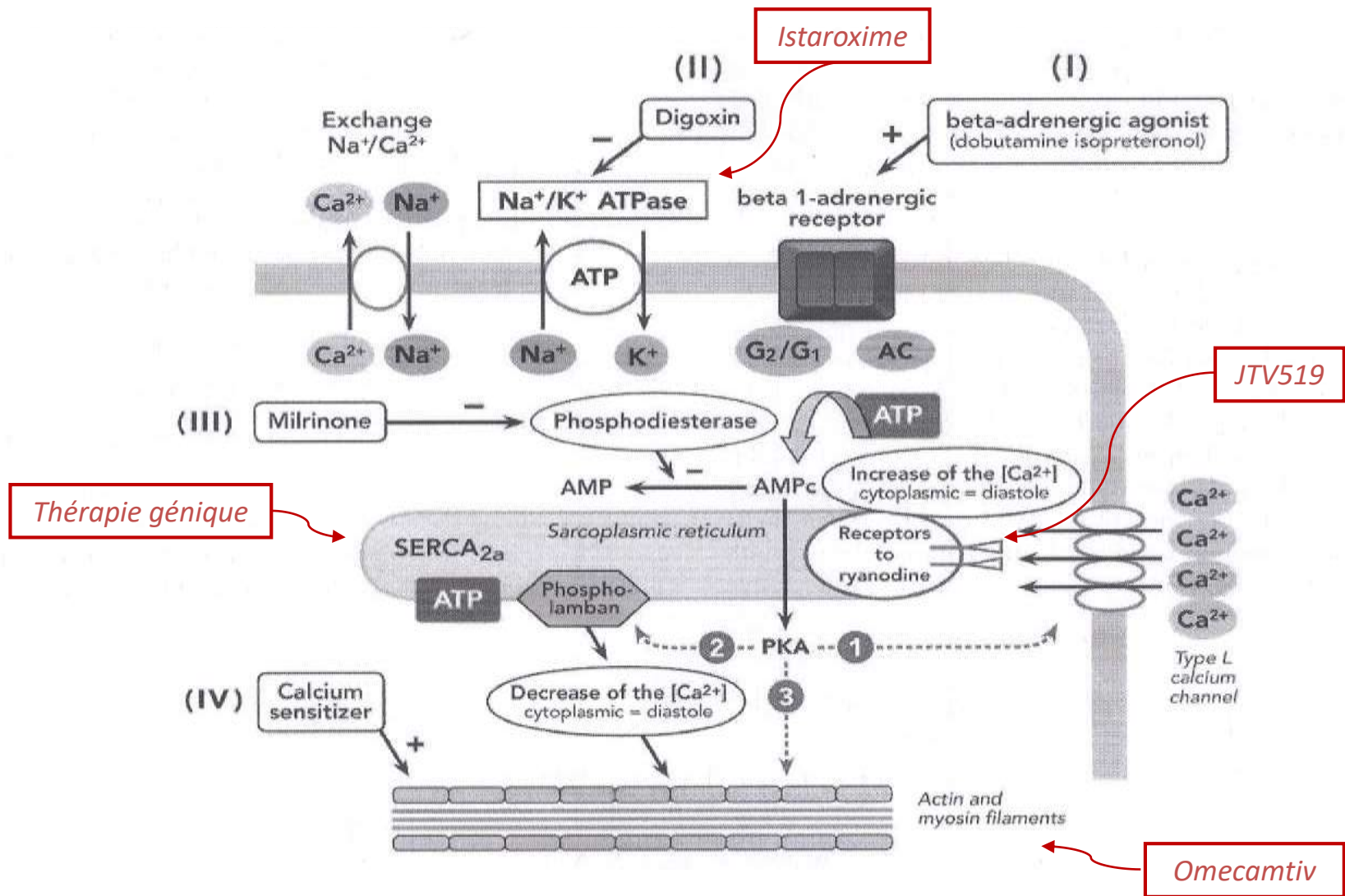
## Déclaration de liens d'intérêt – art. L.4113-13 CSP

**X** Pour cet enseignement, je déclare les liens d'intérêt suivants avec des organismes produisant ou exploitant des produits de santé ou avec des organismes de conseil intervenant sur ces produits :

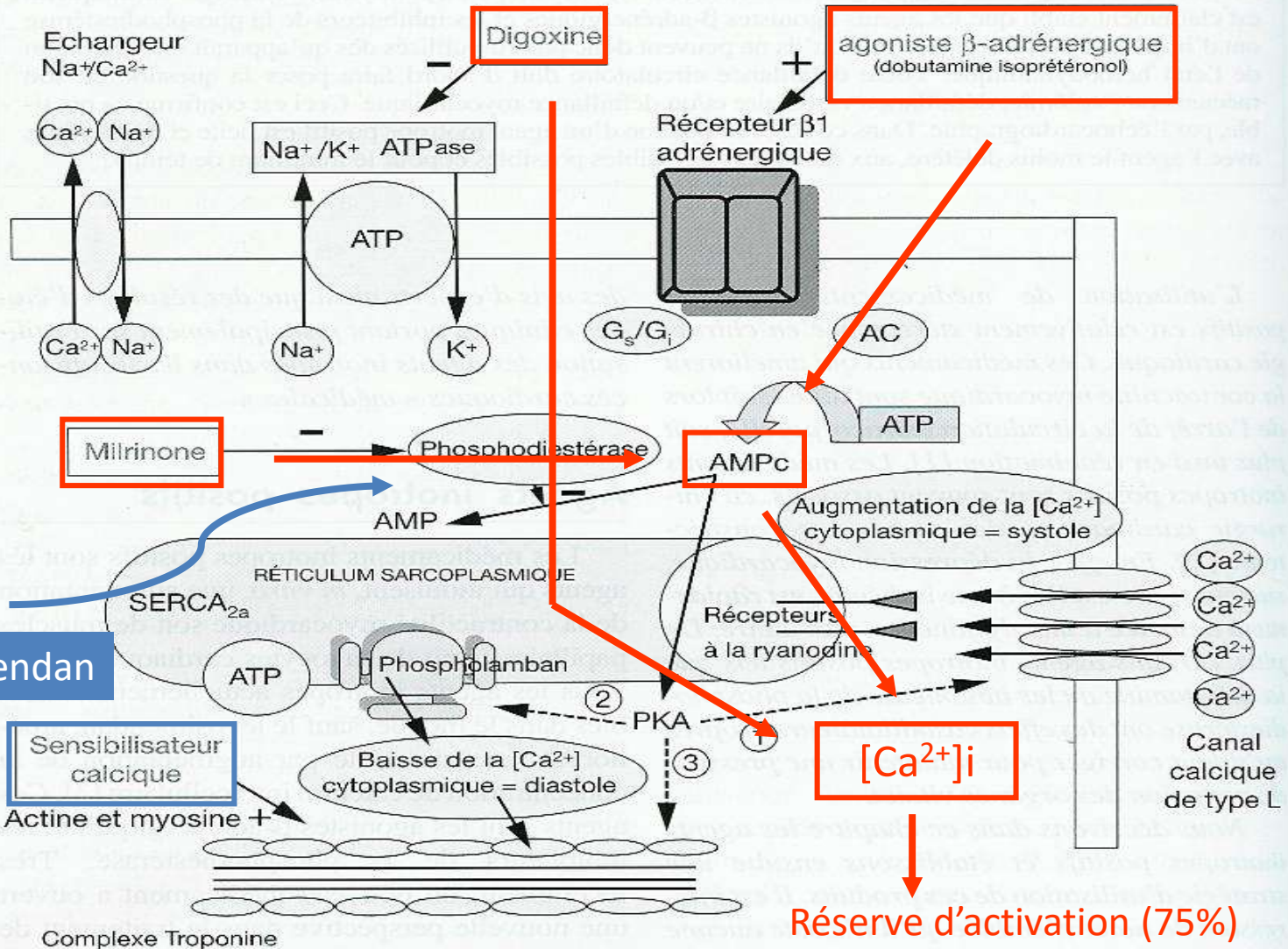
Nom de l'organisme	Nature du lien	Année
Orion Pharma	Consultant	2019

Pour cet enseignement, je déclare n'avoir aucun lien d'intérêt avec des organismes produisant ou exploitant des produits de santé ou avec des organismes de conseil intervenant sur ces produits.

# Agents inotropes positifs : mécanismes d'action



# Agents inotropes positifs et $[Ca^{2+}]_i$



# Classification des catécholamines

Agonistes	Récepteurs			
	$\alpha 1$	$\beta 1$	$\beta 2$	DA1
<b>Inoconstricteurs</b>				
<i>Noradrénaline</i>	+++	+	0	0
<i>Adrénaline</i>	+++	+++	++	0
<i>Dopamine</i>	++	++	+	++
<b>Inodilatateurs</b>				
<i>Dobutamine</i>	+	+++	++	0
<i>Dopexamine</i>	0	+	+++	+
<i>Isoprotérénol</i>	0	+++	+++	0

# Recommandations européennes pour la prise en charge d'une insuffisance cardiaque aiguë périopératoire en chirurgie cardiaque

- ✦ Trois options éventuellement combinables :
  - ▶ DOBUTAMINE (dose faible ou modérée)  $\pm$  ADRENALINE
  - ▶ MILRINONE
  - ▶ LEVOSIMENDAN
- ✦ La NORADRENALINE est indiquée en cas de dysfonction vasculaire
- ✦ La volémie doit être optimisée dans tous les cas

*Le choix définitif de l'agent inotrope et vaso-actif demeure controversé*

## Theoretical clinical characteristics of the ideal positive inotropic agent

- Easy titration for rapid on/off effect
- Myocardial oxygen supply/demand balance
- Steady effect in time (no tachyphylaxis)
- Direct positive inotropic effect
- $\beta$ -independent positive inotropic stimulation
- Few or no arrhythmogenic
- No increase in intracellular calcium overload
- Maintenance of the coronary perfusion pressure
- Beneficial effects on regional vascular beds
- Reasonable benefit/risk balance

*None RCT proved the superiority of any positive inotropic agent*

*Fellahi, Anesthesiology 2013;118:1460-1465.*

# La place privilégiée des agents inotropes positifs

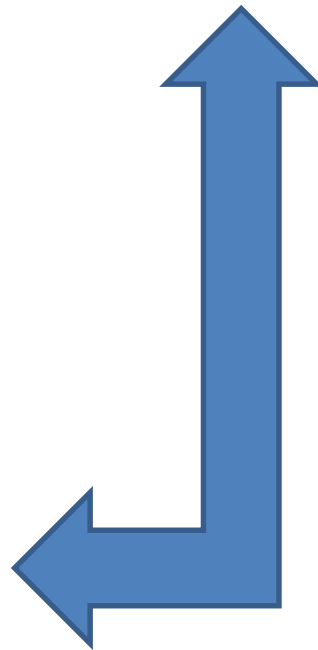
Insuffisance cardiaque aiguë	Choc cardiogénique	Choc cardiogénique réfractaire
Oxygénothérapie/VNI	<b>Inodilatateur</b> <i>(Dobutamine, IPDE III, Levosimendan)</i>	<b>IABP</b> <i>(IDM non revascularisé, CIV, IM)</i>
<b>Vasodilatateurs</b> <i>(Dérivés nitrés)</i>	<b>Vasopresseur</b> <i>(Noradrénaline)</i>	<b>ECMO/ECLS</b> <i>(Impella, TandemHeart, iVAC)</i>
<b>+/- Furosémide</b> <i>(0,5 mg/kg à renouveler)</i>	<b>Remplissage vasculaire prudent</b> <i>(Monitoring)</i>	
	<b>Resynchronisation ?</b> <i>(si BBGC associé)</i>	



# Comment prescrire un agent inotrope positif ?

1.

Réalités des  
dangers



2.

Réalités des  
pratiques

# Les agents inotropes positifs en routine

## *Une analyse bénéfices/risques individuelle*

- Améliorent transitoirement la fonction VD/VG et la symptomatologie des patients
- Au prix de nombreux effets indésirables, **en particulier au cours de l'ischémie aiguë myocardique**
- Sans bénéfice démontré à court et long terme sur la survie

Surcharge cellulaire en  $\text{Ca}^{2+}$

```
graph TD; A[Surcharge cellulaire en Ca2+] --> B[Désensibilisation des myofilaments]; A --> C[Vasoconstriction]; A --> D[Arythmies malignes]; B --> E[Sidération myocardique]; C --> F[Aggravation de la dysfonction endothéliale];
```

Désensibilisation des  
myofilaments

Vasoconstriction

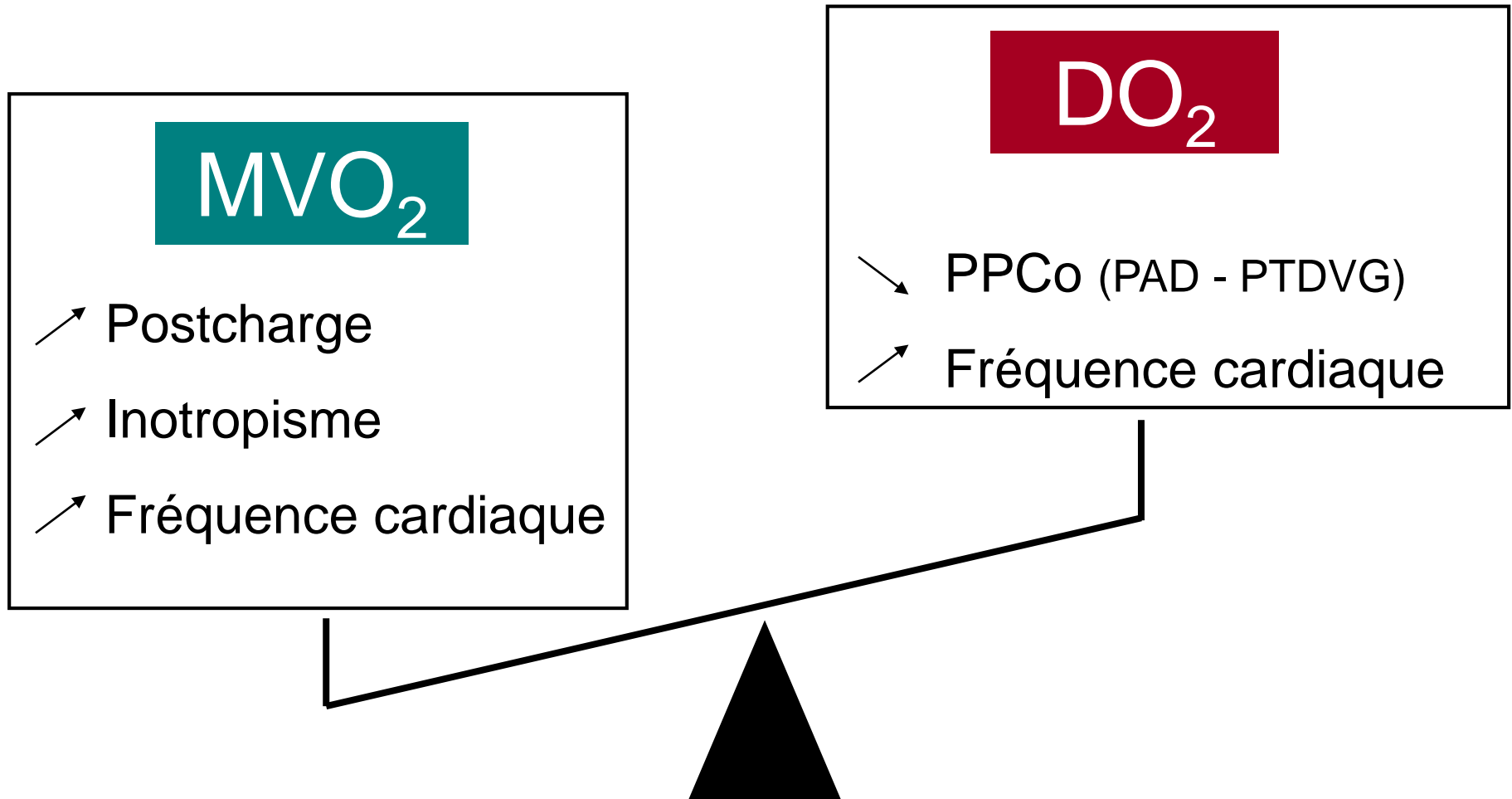
Arythmies malignes

Sidération myocardique

Aggravation de la  
dysfonction endothéliale

# BE du myocarde et agents inotropes positifs

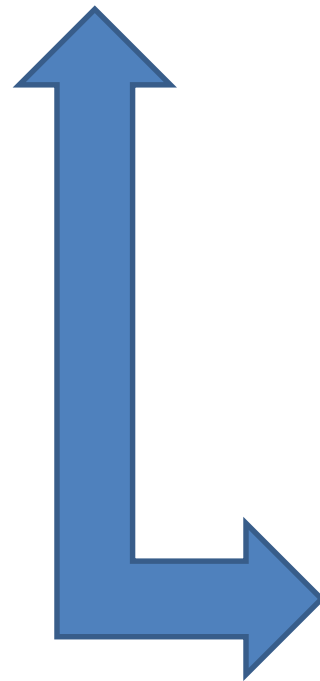
JL Fellahi: Les agents inotropes positifs dans l'insuffisance circulatoire aiguë postopératoire.  
In: Cœur et Anesthésie, 2<sup>ème</sup> Ed, 2012: pp739-748



# Comment prescrire un agent inotrope positif ?

1.

Réalités des  
dangers



2.

Réalités des  
pratiques

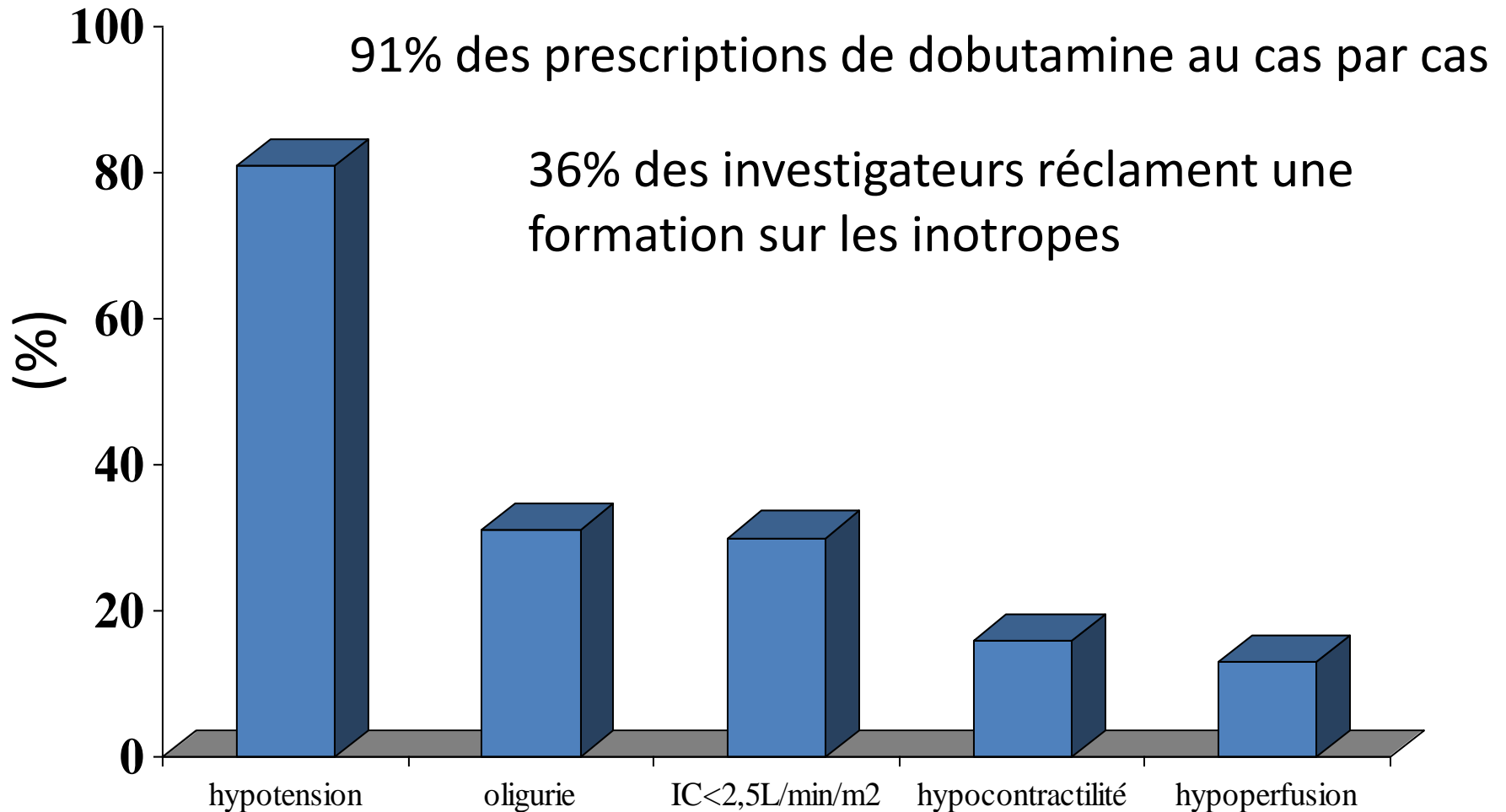
# Facteurs prédisant le recours aux agents inotropes positifs en chirurgie cardiaque

- ▶ Facteurs liés au patient : âge avancé, FEVG altérée
- ▶ Facteurs liés à la chirurgie : urgence, redux, combinée, CEC prolongée

## ▶ Facteurs liés au Médecin Anesthésiste +++

l'expérience personnelle l'emporte sur le rationnel scientifique  
(*Kastrup, Acta Anaesthesiol Scand 2007*)

# AGIR : les indications du recours aux catécholamines



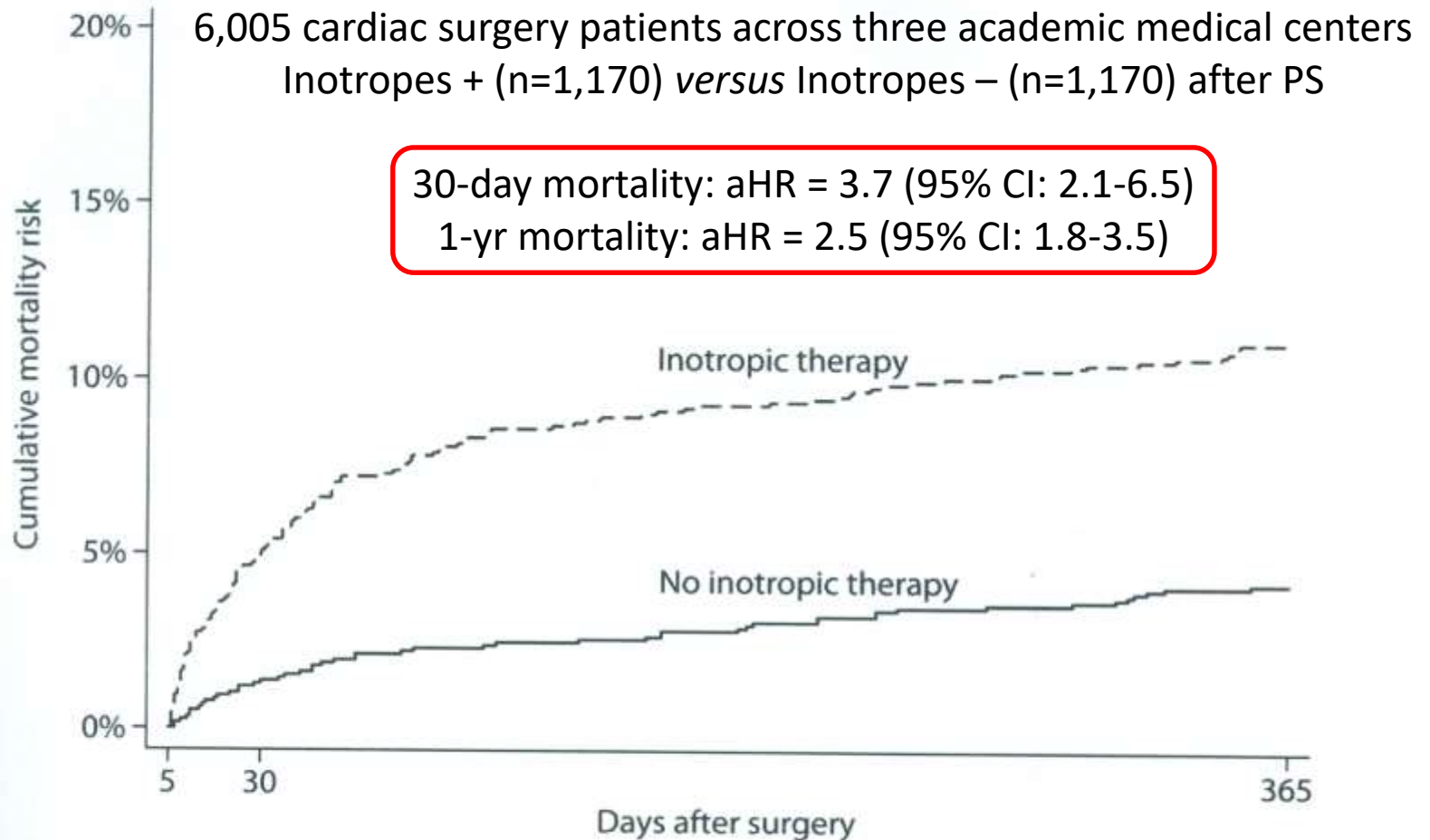
<b>Method</b>	<b>Odds Ratio</b>	<b>95% Confidence Interval</b>	<b>P value</b>
<i>Major cardiac morbidity</i>			
Crude	4.2	[2.5-7.3]	<0.001
Stratifying on PS quartiles	2.1	[1.0-4.4]	<0.05
Covariate adjustment using PS	2.3	[1.0-5.0]	<0.05
Marginal Structural Models	1.8	[1.3-2.5]	<0.001
PS Matching	3.0	[1.2-7.3]	<0.02
<i>In-hospital mortality</i>			
Crude	12.9	[3.7-45.2]	<0.001
Stratifying on PS quartiles	-	-	-
Covariate adjustment using PS	2.7	[0.4-20.5]	0.33
Marginal Structural Models	-	-	-
PS Matching	2.0	[0.1-32.0]	0.63

PS = propensity score

*Fellahi, Anesthesiology 2008*



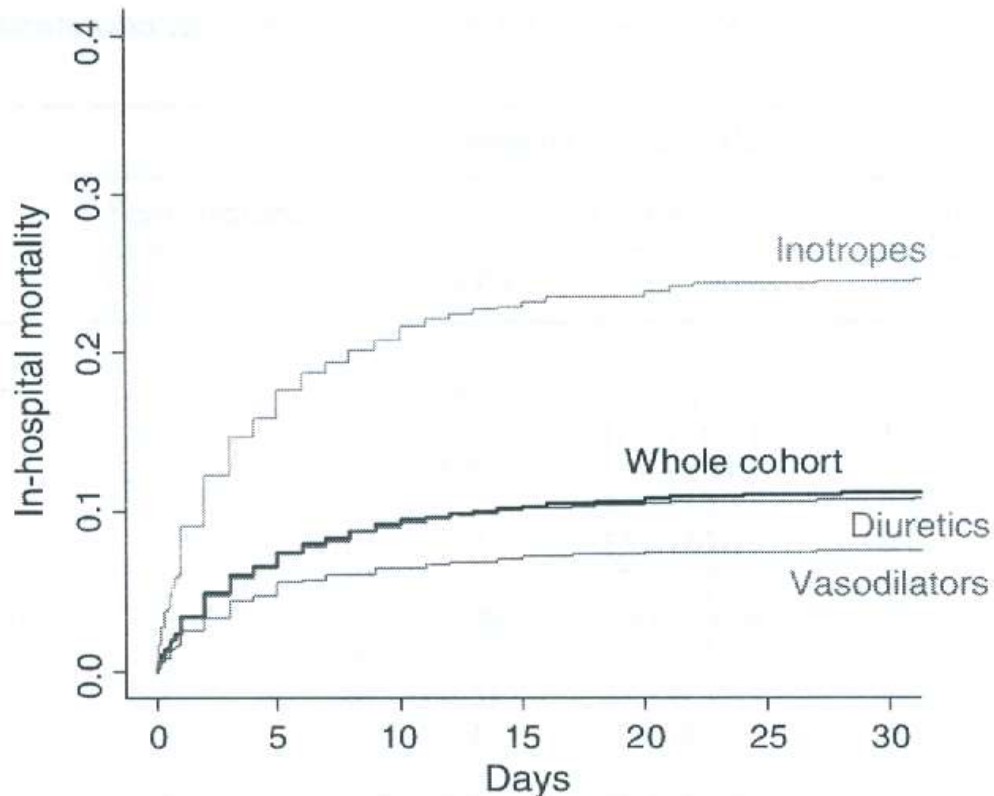
# Health outcomes with and without use of inotropic therapy in cardiac surgery



Nielsen, *Anesthesiology* 2014;120:1098-108.

# Survie dans l'ICC décompensée : résultats de l'étude ALARM-HF

Mebazaa, ICM 2011



Après ajustement par PS

Dobutamine : OR = 1.6 (1.1-2.5)

Adrénaline : OR = 2.8 (1.3-6.0)

Noradrénaline : OR = 2.1 (1.2-3.8)

Levosimendan : OR = 0.9 (0.4-2.2)

**Fig. 1** Effect of the main intravenous (IV) drugs administered during first 48 h in acute heart failure (AHF) patients on in-hospital mortality. Whole cohort ( $n = 4,953$ ), IV diuretics ( $n = 4,167$ ), IV vasodilators (mostly nitrates,  $n = 1,930$ ), IV inotropes and/or IV vasopressors ( $n = 1,617$ )

Pour une utilisation individuelle, vigilante, raisonnable  
et raisonnée des agents inotropes positifs

*Less is more: a superior clinical strategy*

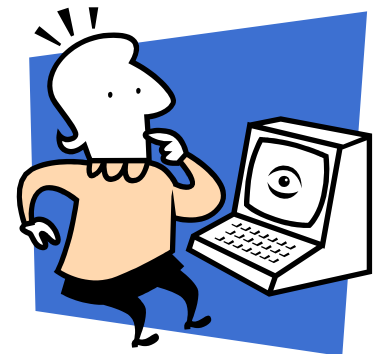
*S Kheterpal and JL Fellahi, Anesthesiology 2014;120:1067-8.*



Parcimonie

Rigueur

Monitorage



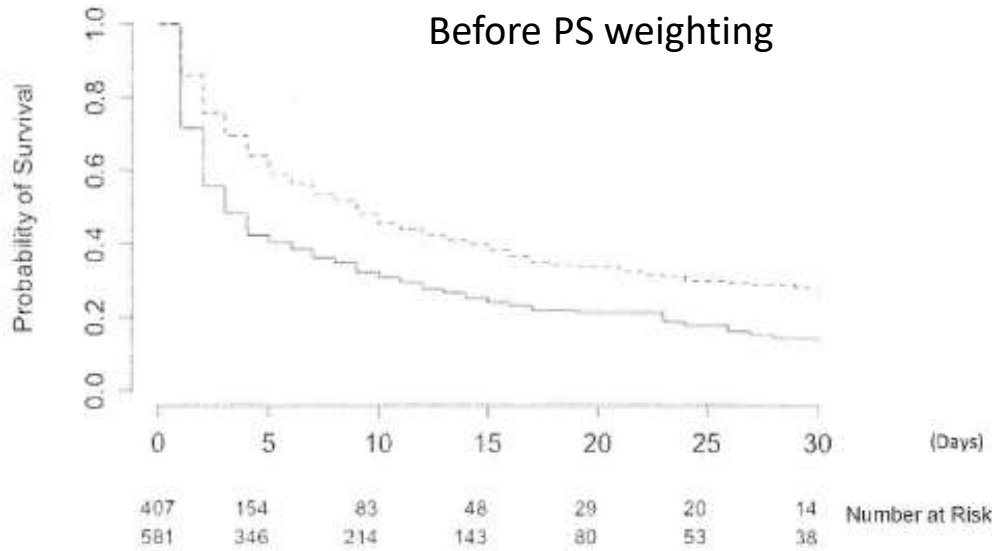
# **Actualités sur les agents inotropes positifs et vaso-actifs**



# The effectiveness of inodilators in reducing short term mortality among patients with severe cardiogenic shock: A propensity-based analysis

A.

Before PS weighting



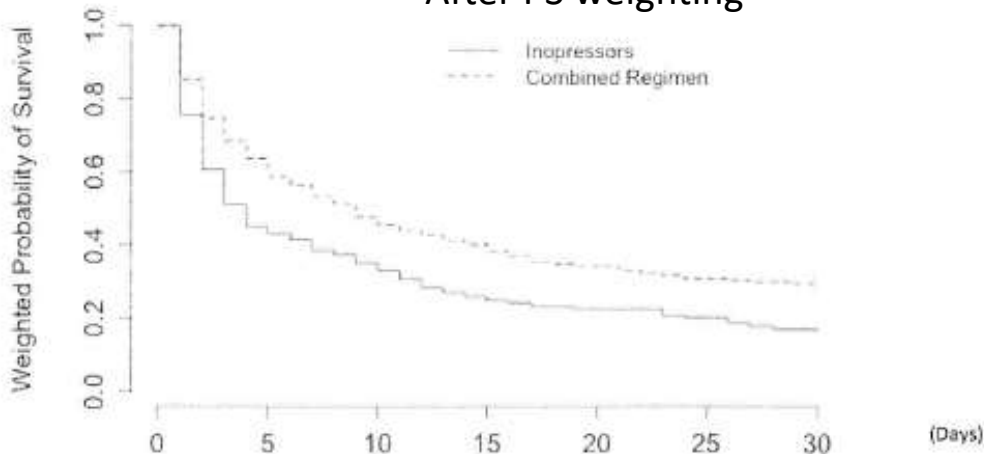
**1272 patients en choc cardiogénique issus de 3 cohortes (ALARM-HF, EFICA, AHEAD)**

Inoconstricteur seul (*E, NE, Dopamine*) ou combiné avec un Inodilatateur (*Dobutamine, Levosimendan, IPDE III*)

643 (65%) décès à J30  
 Inoconstricteur 72% vs. Combinaison 60%  
 HR: 0.66 [0.55-0.80]

B.

After PS weighting



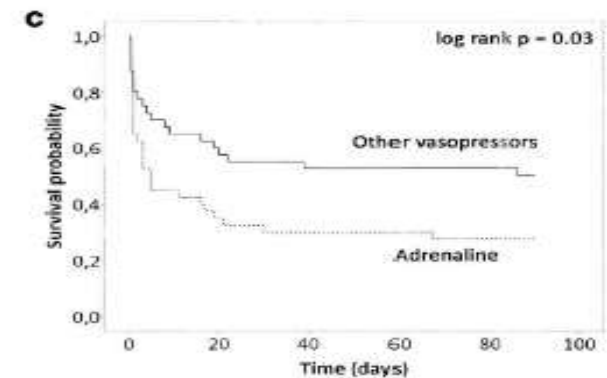
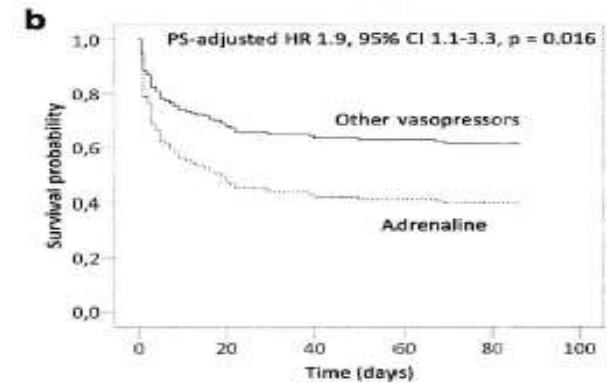
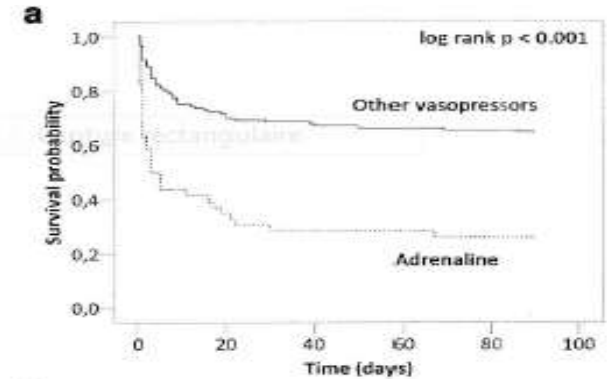
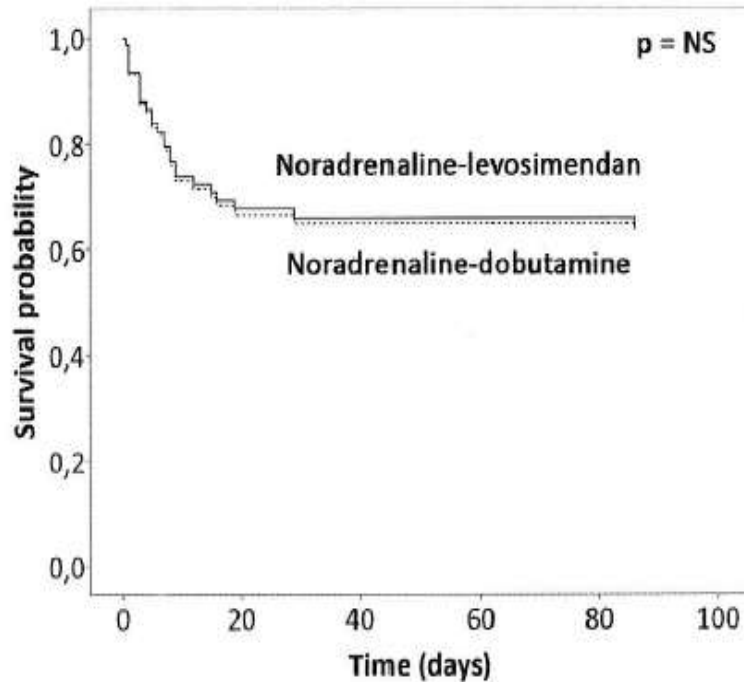
# CardShock study: 219 patients, 9 hôpitaux, 8 pays européens

Tarvasmaki et al. Crit Care 2016;20:208.

Etude prospective et observationnelle avec ajustement par PS

**CJP** : mortalité globale à 90 jours = 41%

L'adrénaline augmentait la mortalité : aOR = 5.2 (95% CI: 1.9-14.7)



# Adrénaline : toujours un traitement privilégié de l'IVD ?

- Lutter contre la VPH (acidose, hypoxie, hypercapnie)
- Limiter les effets de la ventilation mécanique
- Vasodilatateurs artériels pulmonaires (NO inhalé)
- Inodilatateurs (IPDE III et/ou levosimendan)
- Remplissage vasculaire prudent et monitoré
- Vasopresseur pour augmenter la PPCo (noradrénaline)

# Les avantages théoriques du levosimendan ...

- Pas ou peu d'augmentation du  $[Ca^{2+}]_i$
- Peu d'effet sur la fréquence cardiaque
- Pas d'effet délétère sur la relaxation
- Effet anti-ischémique *via* les canaux  $K_{ATP}$
- Réduction du recours aux autres agents inotropes

**... ne sont actuellement pas confirmés par les RCT**

SURVIVE (75 centres, 9 pays) - N = 1327 patients présentant une décompensation aiguë d'une ICC nécessitant un agent inotrope : Levosimendan (n=664) vs Dobutamine (n=663)



**Mortalité à 6 mois = 173 (26%) vs. 185 (28%), HR: 0.91 [0.74-1.13]; P=0.40**

*Mebazaa, JAMA 2007*

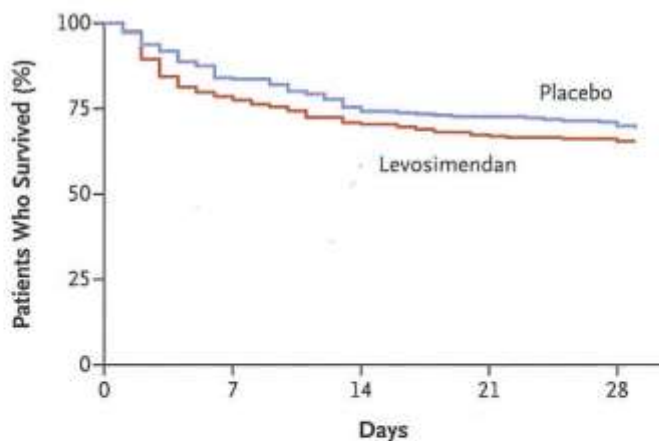


# Levosimendan for the prevention of acute organ dysfunction in sepsis



## dysfunction in sepsis

### *The LeoPARDS trial*



No. at Risk	0	7	14	21	28
Levosimendan	258	203	183	174	171
Placebo	257	216	194	186	182

**Figure 2.** Kaplan–Meier Estimates of the Probability of Survival to Day 28.

The adjusted hazard ratio for death in the levosimendan group, as compared with the placebo group, was 1.24 (95% CI, 0.91 to 1.67;  $P=0.17$ ).

- 516 patients (34 centres) en choc septique

- Levosimendan (259) vs. Placebo (257)

- **CJP**: score SOFA quotidien

**$6.68 \pm 3.96$  vs.  $6.06 \pm 3.89$ ; MD: 0.61 (95%CI, -0.07 to 1.29),  $P=0.053$**

- Plus d'effets indésirables dans le groupe Levosimendan

# Utilisation prophylactique du levosimendan en chirurgie cardiaque



## LEVO-CTS

- 882 patients (70 centres) adressés pour chirurgie cardiaque avec CEC (FEVG < 35%)
- Levosimendan (428) vs. Placebo (421)
- **CJP**: mortalité J30 – EER – IDMPO – ECLS

**24.5% vs. 24.5%; OR: 1.0 (95%CI, 0.66-1.54), P=0.98**

*Mehta et al., NEJM March 20, 2017*



## LICORN

- 340 patients (13 centres) adressés pour chirurgie cardiaque avec CEC (FEVG < 40%)
- Levosimendan (167) vs. Placebo (168)
- **CJP**: LCOS (Inotropes > H48 – EER – ECLS)

**52% vs. 61% (-13%); OR: 0.7 (95%CI, 0.45-1.08), P=0.108**

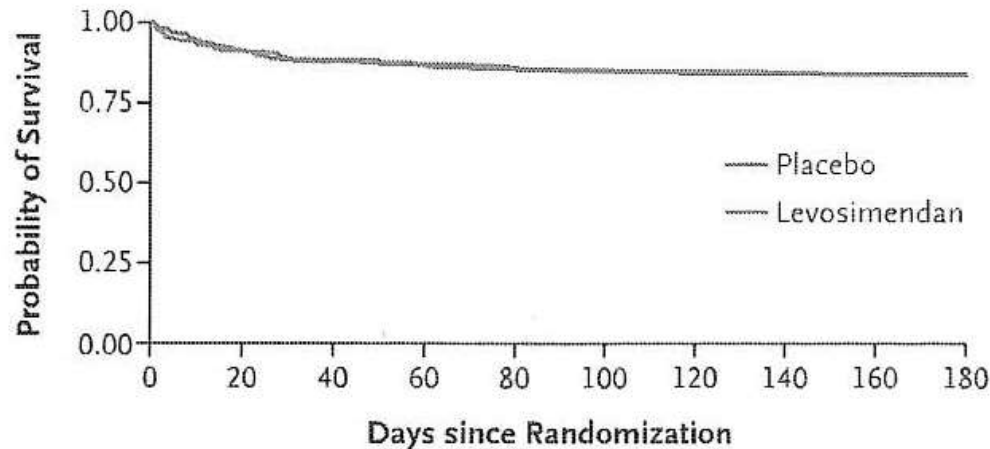
*Cholley et al., JAMA August 8, 2017*

# Levosimendan for hemodynamic support after cardiac surgery (CHEETAH Study Group)



RCT 1000 patients, 14 centres (Italie, Russie, Brésil), stoppé pour futilité à N=506 patients  
Levosimendan (N=248) vs. Placebo (N=258) en plus du traitement standard pré-per-postopératoire

**CJP** = Mortalité à J30: 12.9% vs. 12.8%, ARR 0.1% (95%CI: -5.7 to 5.9),  $P=0.97$



#### No. at Risk

Placebo	258	237	229	225	222	221	219	219	219	219
Levosimendan	248	227	219	217	214	212	212	211	210	210

Figure 2. Kaplan–Meier Survival Estimates of All-Cause Mortality.

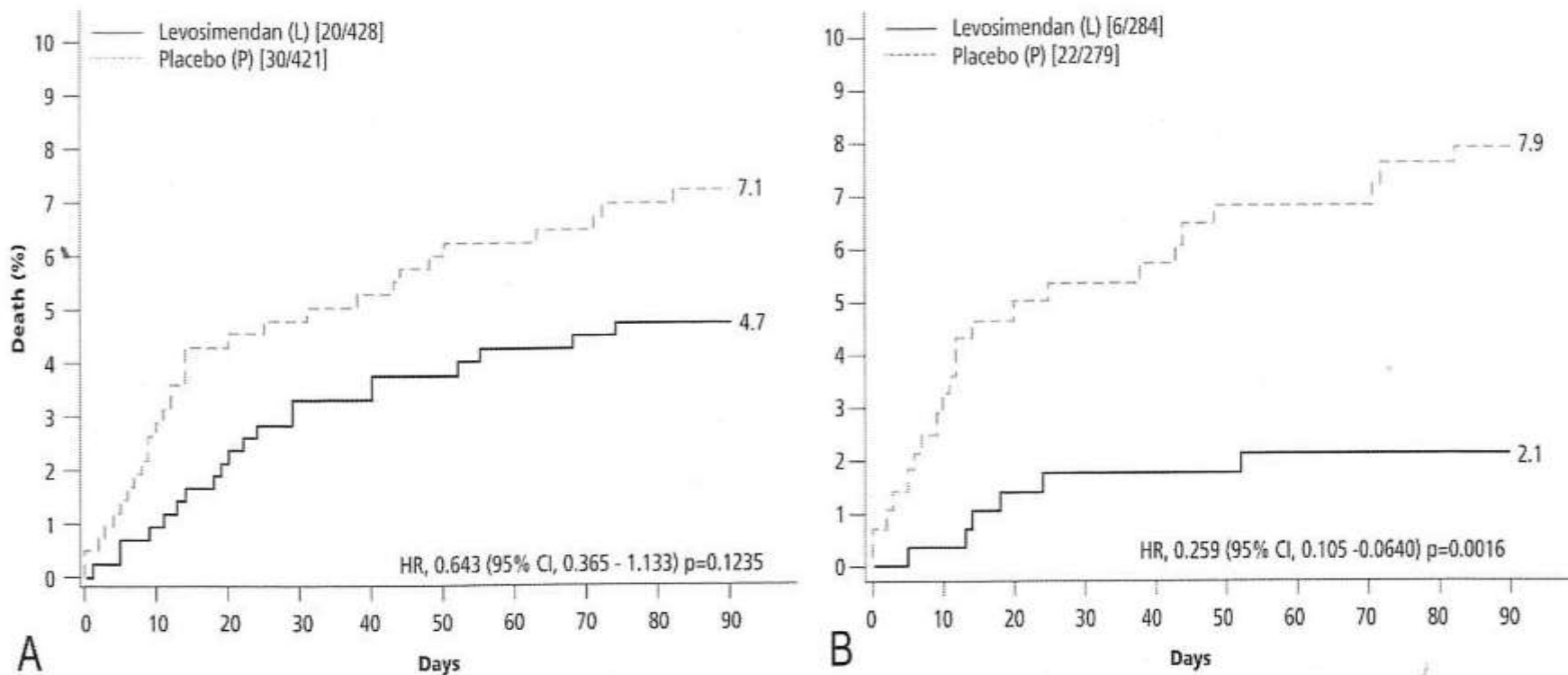
Dose moyenne de levosimendan:  
0.07  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$

#### Critères secondaires:

- Séjour hospitalier = NS
- Séjour en réanimation = NS
- Durée de ventilation = NS

# Use of Levosimendan in Cardiac Surgery: An Update After the LEVO-CTS, CHEETAH, and LICORN Trials in the Light of Clinical Practice

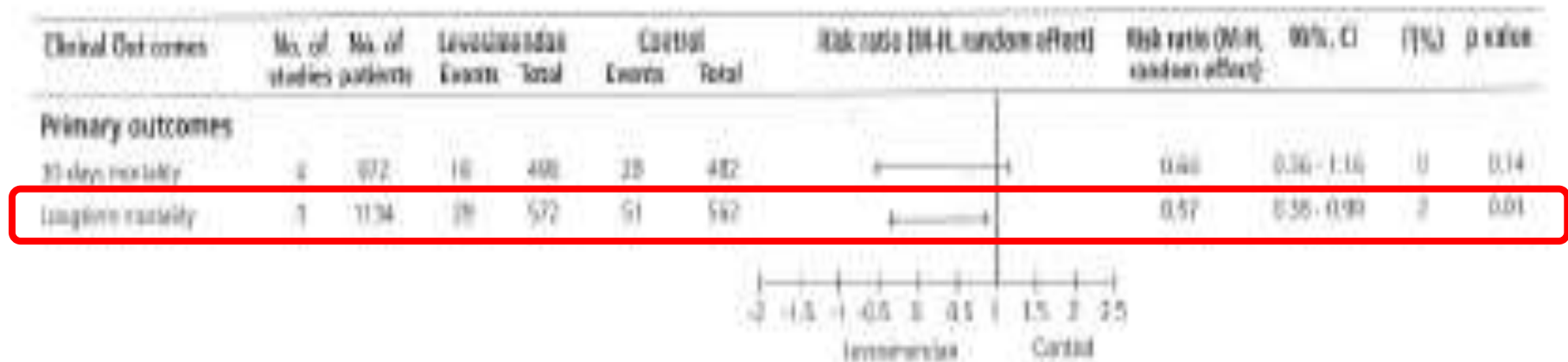
Fabio Guarracino, MD, PhD,\* Matthias Heringlake, MD, PhD,† Bernard Cholley, MD, PhD,‡§  
Dominique Bettex, MD, PhD,¶|| Stefaan Bouchez, MD, PhD,|| Vladimir V. Lomivorotov, MD, PhD,\*\*  
Angela Rajek, MD,†† Matti Kivikko, MD, PhD,‡‡§§ and Piero Pollesello, PhD‡‡



**FIGURE 2.** Ninety-day mortality among patients in the LEVO-CTS trial in (A) the whole study (n = 849) and (B) the subgroup of isolated CABG patients (n = 563). In the latter, mortality was significantly lower in the levosimendan arm than in the placebo arm, from supplemental materials in Mehta et al.<sup>16</sup> HR, hazards ratio.

# Use of Levosimendan in Cardiac Surgery: An Update After the LEVO-CTS, CHEETAH, and LICORN Trials in the Light of Clinical Practice

*Fabio Guarracino, MD, PhD,\* Matthias Heringlake, MD, PhD,† Bernard Cholley, MD, PhD,‡§ Dominique Bettex, MD, PhD,¶ Stefaan Bouchez, MD, PhD,|| Vladimir V. Lomivorotov, MD, PhD,\*\* Angela Rajek, MD,†† Matti Kivikko, MD, PhD,‡‡§§ and Piero Pollesello, PhD‡‡*



**FIGURE 3.** Meta-analysis of clinical trials on levosimendan versus control in cardiac surgery patients with long-term and thirty-day mortality as primary outcome: Effects of levosimendan when used in case of severe perioperative cardiovascular dysfunction (LVEF  $\leq$  30%). Sensitivity analysis as in the supplemental material of Lee et al.<sup>47</sup>

# Levosimendan en chirurgie cardiaque

17 RCTs incluant 2756 patients

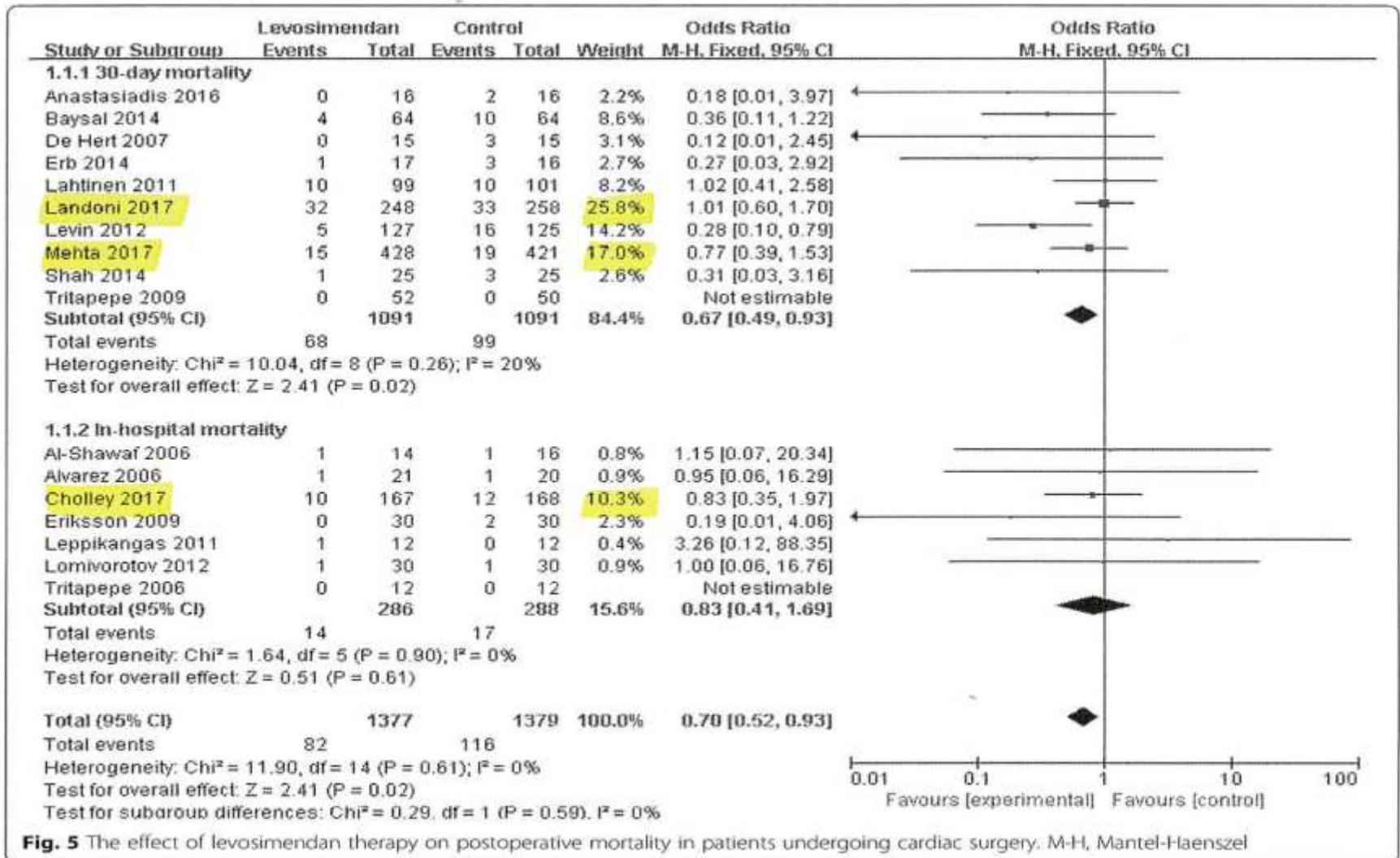
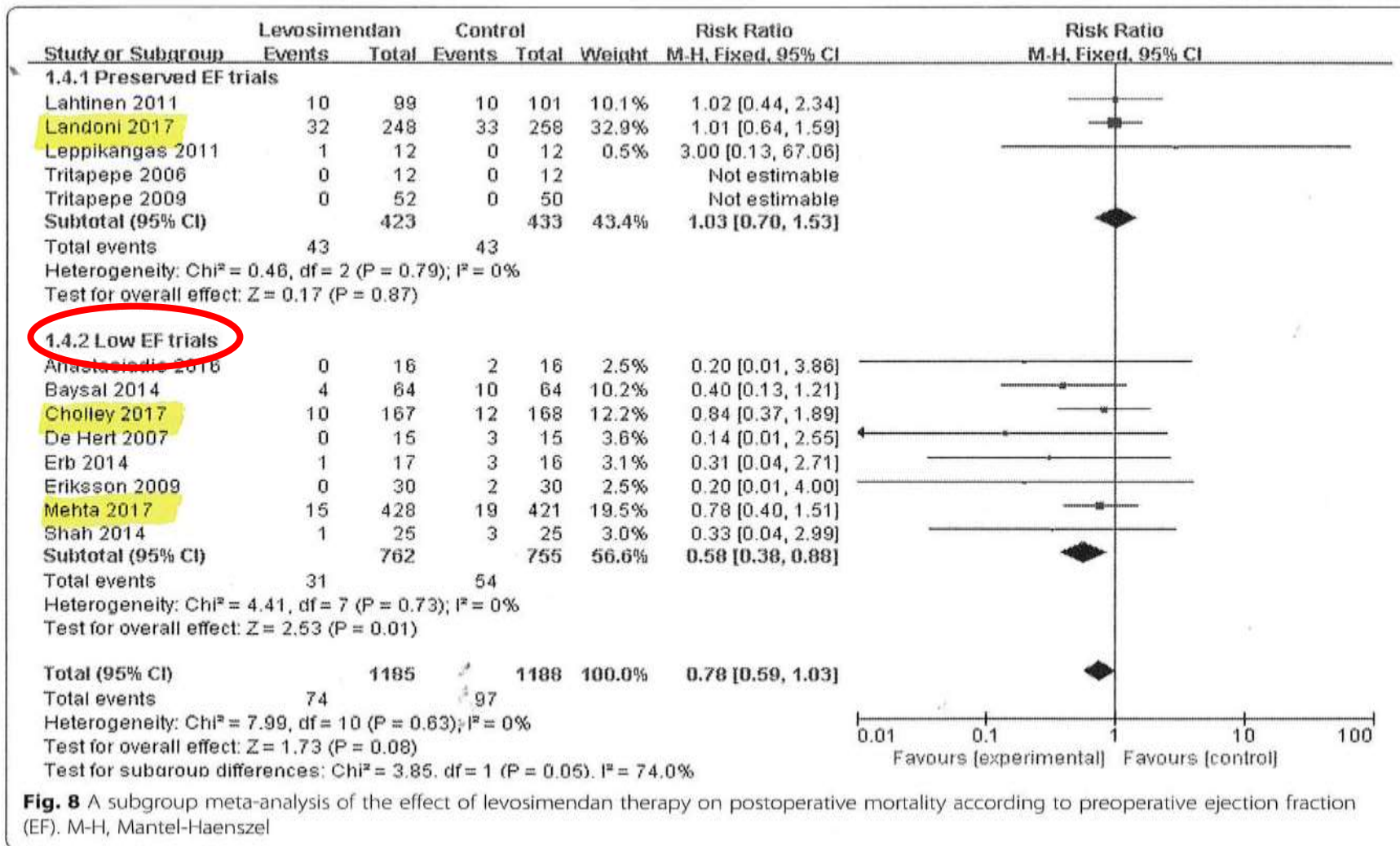


Fig. 5 The effect of levosimendan therapy on postoperative mortality in patients undergoing cardiac surgery. M-H, Mantel-Haenszel

# Levosimendan en chirurgie cardiaque

17 RCTs incluant 2756 patients

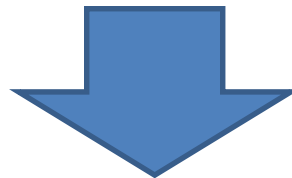


**Fig. 8** A subgroup meta-analysis of the effect of levosimendan therapy on postoperative mortality according to preoperative ejection fraction (EF). M-H, Mantel-Haenszel

# Cost-benefits of incorporating levosimendan into cardiac surgery practice: German base case

*Mardiguian et al., J Med Econ 2015*

Evaluation du rapport coût/bénéfice levosimendan *versus* dobutamine en chirurgie cardiaque chez des patients nécessitant un agent inotrope positif  
*Analyse de la littérature existante*



Le levosimendan est associé à une économie de **4787€** par patient  
*base tarifs 2014 en Allemagne*



- Diminution des effets indésirables observés
- Diminution de la durée de séjour hospitalier
- Augmentation de la capacité en lits
- Augmentation des revenus de l'hôpital



# Quelles perspectives pour le levosimendan ?

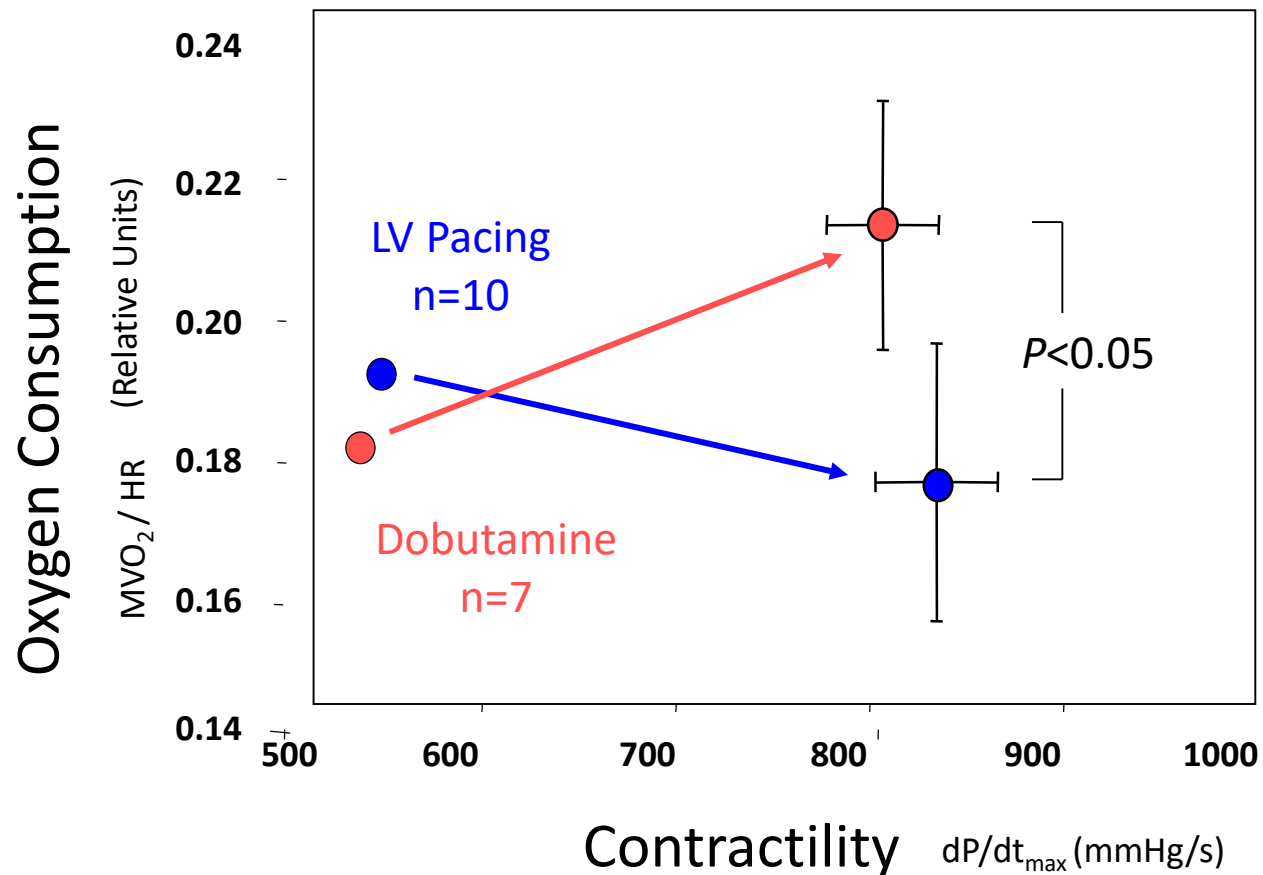
- Dysfonction myocardique liée au sepsis
- Prévention et/ou sevrage de l'ECMO
- Traitement chronique par bêtabloquants
- Désensibilisation  $\beta_1$  aiguë/chronique
- Cures itératives en attente de greffe
- Protection systémique d'organes
- Schéma optimal d'administration à définir (timing et dose, variables d'ajustement)

**Quelles alternatives aux agents  
inotropes positifs et vaso-actifs ?**

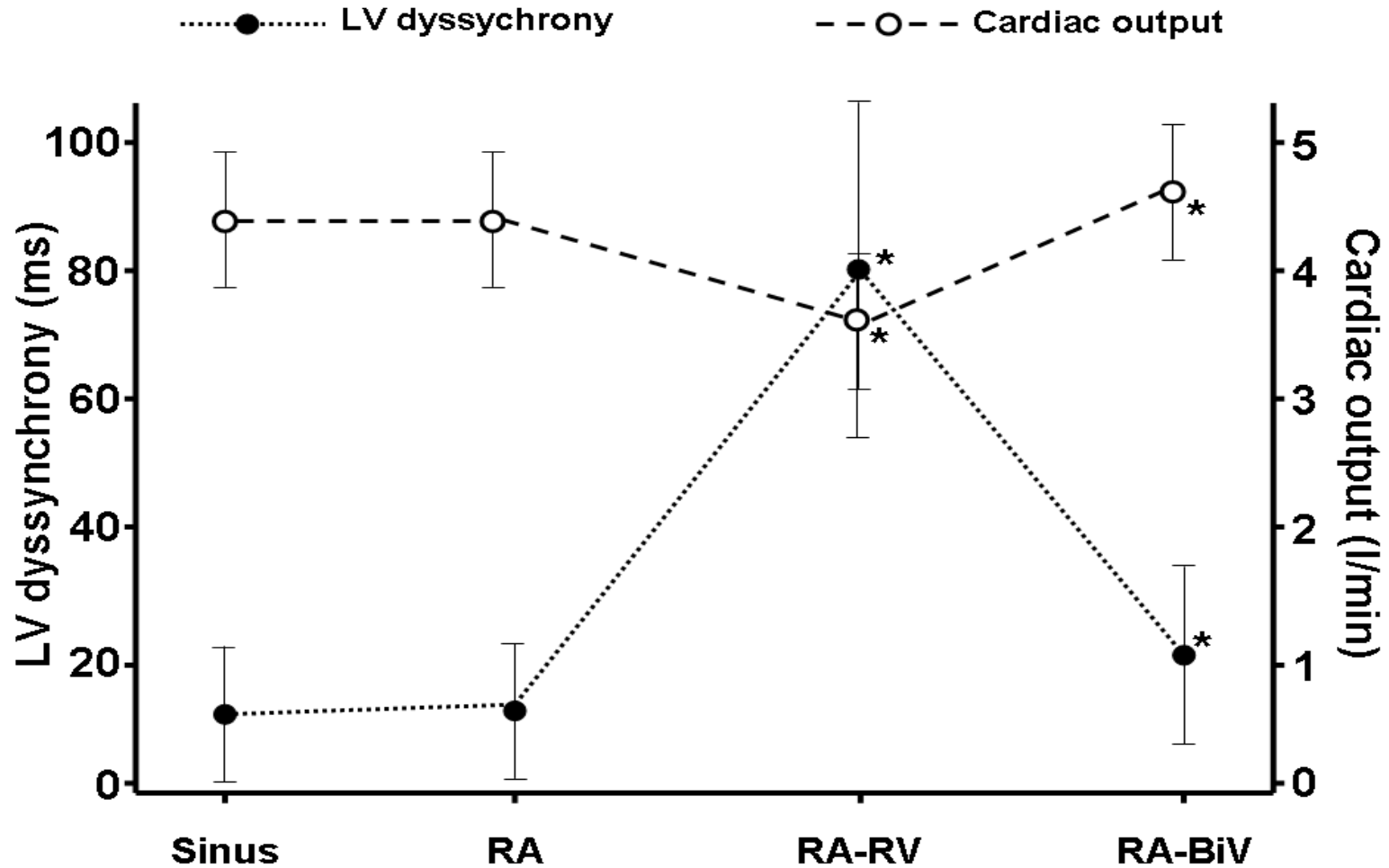
Insuffisance cardiaque aiguë	Choc cardiogénique	Choc cardiogénique réfractaire
Oxygénothérapie/VNI	<b>Inodilatateur</b> <i>(Dobutamine, IPDE III, Levosimendan)</i>	<b>IABP</b> <i>(IDM non revascularisé, CIV, IM)</i>
<b>Vasodilatateurs</b> <i>(Dérivés nitrés)</i>	<b>Vasopresseur</b> <i>(Noradrénaline)</i>	<b>ECMO/ECLS</b> <i>(Impella, TandemHeart, iVAC)</i>
<b>+/- Furosémide</b> <i>(0,5 mg/kg à renouveler)</i>	<b>Remplissage vasculaire prudent</b> <i>(Monitoring)</i>	
	<b>Resynchronisation ?</b> <i>(si BBGC associé)</i>	

# La resynchronisation améliore le couplage mécano-énergétique chez l'insuffisant cardiaque

*Nelson, Circulation 2000*



# Stimulation triple chambre en chirurgie cardiaque



# Conclusions

- Aucun agent inotrope positif n'a fait la preuve définitive de sa supériorité
- L'adrénaline pourrait s'avérer délétère et doit probablement être évitée en dehors d'une situation de sauvetage
- La place définitive du levosimendan reste à préciser
- Les agents inotropes positifs n'ont pas démontré de bénéfice sur la survie à moyen et long terme et doivent être utilisés avec parcimonie et sous couvert d'un monitoring hémodynamique adapté

**Back-up**

# Levosimendan en chirurgie cardiaque

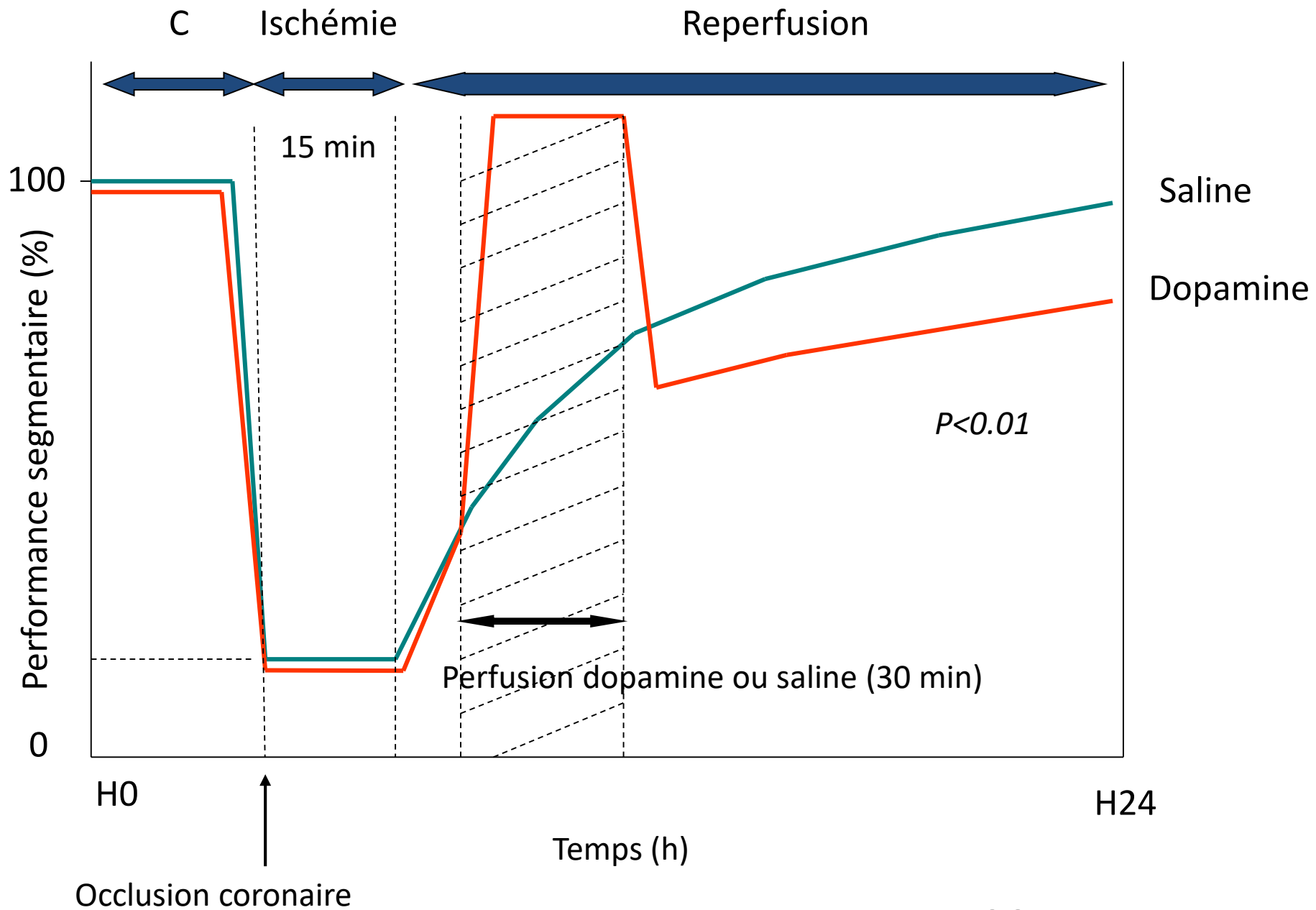
6 RCTs incluant *LEVO-CTS* et *CHEETAH* chez des patients à FEVG < 35% et/ou BDC

Outcome analyzed	Studies	Patients	OR or SMD (95% CI)	p Value	Heterogeneity	
					I <sup>2</sup> Statistic	p Value
Mortality overall	6	1728	OR 0.64 (0.37, 1.11)	0.11	42%	0.12
<b>Mortality in low LVEF</b>	<b>5</b>	<b>1224</b>	<b>OR 0.51 (0.32, 0.82)</b>	<b>0.005</b>	<b>0%</b>	<b>0.66</b>
<b>Need for RRT overall</b>	<b>6</b>	<b>1728</b>	<b>OR 0.63 (0.42, 0.94)</b>	<b>0.02</b>	<b>0%</b>	<b>0.91</b>
<b>Need for RRT in low LVEF</b>	<b>5</b>	<b>1224</b>	<b>OR 0.55 (0.31, 0.97)</b>	<b>0.04</b>	<b>0%</b>	<b>0.90</b>
AF and SVT overall	5	1695	OR 0.62 (0.32, 1.18)	0.15	79%	0.0007
AF and SVT in low LVEF	4	1141	OR 0.52 (0.19, 1.40)	0.20	84%	0.0003
Myocardial damage overall	4	1645	OR 0.89 (0.52, 1.53)	0.68	29%	0.24
Myocardial damage in low LVEF	3	1141	OR 0.60 (0.15, 2.41)	0.47	53%	0.12
<b>Mechanical support overall</b>	<b>6</b>	<b>1728</b>	<b>OR 0.38 (0.13, 1.10)</b>	<b>0.07</b>	<b>82%</b>	<b>&lt;0.0001</b>
<b>Mechanical support in low LVEF</b>	<b>5</b>	<b>1224</b>	<b>OR 0.29 (0.09, 1.00)</b>	<b>0.05</b>	<b>85%</b>	<b>&lt;0.0001</b>
Hypotension overall	5	1695	OR 1.41 (0.92, 2.18)	0.12	0%	0.54
Hypotension in low LVEF	4	1191	OR 1.31 (0.82, 2.08)	0.26	0%	0.52
<b>LCOS in low LVEF</b>	<b>4</b>	<b>1191</b>	<b>OR 0.55 (0.38, 0.79)</b>	<b>0.001</b>	<b>9%</b>	<b>0.35</b>
<b>AKI (risk, injury, failure of RIFLE criteria)</b>	<b>3</b>	<b>817</b>	<b>OR 0.64 (0.44, 0.94)</b>	<b>0.02</b>	<b>9%</b>	<b>0.33</b>
Duration of MV overall	3	567	SMD -0.11 (-0.28, 0.05)	0.18	0%	0.61
<b>ICU LOS overall</b>	<b>4</b>	<b>1419</b>	<b>SMD -0.41 (-0.83, 0.02)</b>	<b>0.06</b>	<b>89%</b>	<b>&lt;0.0001</b>
ICU LOS in low LVEF	3	962	SMD -0.78 (-1.90, 0.34)	0.17	92%	<0.0001
Hospital LOS overall	3	567	SMD -0.73 (-1.89, 0.43)	0.22	93%	<0.0001

Abbreviations: AF Atrial fibrillation, AKI Acute kidney injury, ICU Intensive care unit, LCOS Low cardiac output syndrome, LOS Length of stay, LVEF Left ventricular ejection fraction, MV Mechanical ventilation, PICOS Population, intervention, comparison, outcomes, and study design, RIFLE Risk, injury, failure; loss, end-stage renal disease, RRT Renal replacement therapy, SMD Standard mean difference, SVT Supraventricular tachycardia

Results are presented as OR or SMD, as appropriate, with 95% CI. Results presented in bold are statistically significant or with a trend toward statistically significant result





*Kabas, JTCS 1990*