

Kardiologie

up2date

2017
13. Jahrgang
Seite 47–60

Sonderdruck

Levosimendan
bei akuter und
chronischer
Herzinsuffizienz

*Heda Kvakan
Björn Lange*

Verlag und Copyright:
© 2017 by
Georg Thieme Verlag KG
Rüdigerstraße 14
70469 Stuttgart
ISSN 0016-5751

Nachdruck nur mit
Genehmigung des
Verlages

 **Thieme**

Levosimendan bei akuter und chronischer Herzinsuffizienz

Heda Kvakan, Björn Lange



Der Kalzium-Sensitizer Levosimendan ist in Deutschland für die Behandlung der akut dekompensierten chronischen Herzinsuffizienz zugelassen. Welchen Stellenwert Levosimendan in der Behandlung der akuten und chronischen Herzinsuffizienz hat, wird in diesem Beitrag anhand aktueller Daten, der Erfahrung eines universitären Herzzentrums sowie ausgewählter klinischer Fallbeispiele erläutert.

Levosimendan

Levosimendan ist ein Medikament aus der Gruppe der Kalzium-Sensitizer. In Deutschland ist es unter dem Handelsnamen Simdax® seit November 2013 für die

Behandlung der akut dekompensierten chronischen Herzinsuffizienz zugelassen, wenn eine konventionelle Therapie nicht ausreichend ist bzw. die Gabe von Inotropika als nicht geeignet angesehen wird. Im Rahmen von Studien wurde die Anwendbarkeit von Levosimen-

HINTERGRUNDWISSEN

Wirkmechanismus von Levosimendan

Herzmuskelgewebe besteht aus Kardiomyozyten, die in ihrer Gesamtheit die quergestreifte Herzmuskulatur bilden. Einzelne Muskelfasern bestehen aus Myofibrillen, dessen kontraktile Elemente Aktin und Myosin sind. Tropomyosin und Troponin, bestehend aus den 3 Untereinheiten Troponin T, I und C, sind als regulatorische Proteine an der Kontraktion beteiligt. Der wesentliche physiologische Vorgang der Muskelkontraktion ist die Bildung von Querbrücken zwischen Myosin und Aktinfilamenten. Für diese Querbrückenbildung bindet Kalzium an das Troponin C und bewirkt Lageveränderungen des Troponinkomplexes und des Tropomyosins. Dadurch kommt der Kontakt zwischen Myosin und Aktin zustande. Das Aktinfilament verschiebt sich gegenüber dem Myosinfilament und das Sarkomer, die kleinste Untereinheit der Myofibrille, verkürzt sich. Das Lösen des Myosins vom Aktinfilament erfordert die Anlagerung vom Adenosintriphosphat an den Myosinkopf und ist somit der energieverbrauchende Schritt.

Kalzium bindet nur an das Troponin C, wenn die intrazelluläre Ca^{2+} -Konzentration erhöht ist. Die dafür notwendige Freisetzung der Kalziumionen aus dem sarkoplasmatischen Retikulum kommt bei der Depolarisation zustande und stellt somit die elektromechanische Kopplung dar. Sobald Kalzium an Troponin C gebunden ist, kann Levosimendan selektiv an das Troponin C binden und es stabilisieren.

Dadurch erhöht es die Sensitivität der Myofilamente und erleichtert die Bildung von Querbrücken zwischen Myosin und Aktinfilamenten. Die Relaxation des Muskels wird dann durch den Abfall der intrazellulären Ca^{2+} -Konzentration herbeigeführt.

Die Eigenschaft des Levosimendans, lediglich an das kalziumbeladene kardiale Troponin C zu binden, ist von außerordentlicher Bedeutung und unterscheidet es von anderen positiv inotrop wirksamen Substanzen. Levosimendan begünstigt die Kontraktilität lediglich in der Systole, während die intrazelluläre Ca^{2+} -Konzentration erhöht ist. Sobald die intrazelluläre Kalziumkonzentration abfällt und Kalzium sich vom Troponinkomplex löst, sistiert auch die kontraktilitätssteigernde Wirkung von Levosimendan; dadurch wird die Relaxation nicht beeinträchtigt, sondern sogar erleichtert. Außerdem verändert Levosimendan den Energieverbrauch nicht.

Weitere Wirkmechanismen von Levosimendan sind die Öffnung der ATP-sensitiven Kaliumkanäle in der glatten Gefäßmuskulatur sowie in den Mitochondrien der Kardiomyozyten. Die Öffnung dieser Kaliumkanäle führt in der glatten Gefäßmuskulatur zur Vasodilatation der systemischen und koronaren arteriellen Widerstandgefäße und der systemischen venösen Kapazitätsgefäße. In den Mitochondrien der Kardiomyozyten bewirkt Levosimendan damit einen Schutz während Ischämie/Reperfusion. Des Weiteren ist Levosimendan in vitro ein selektiver Phosphodiesterase-III-Inhibitor.

Wie aus hämodynamischen Studien mit gesunden Probanden sowie Patienten mit stabiler und instabiler Herzinsuffizienz bekannt ist, steigert Levosimendan die Auswurfleistung, das Schlagvolumen, die Auswurfleistung und die Herzfrequenz und re-

duziert den systolischen Blutdruck, den diastolischen Blutdruck, den pulmonalkapillären Verschlussdruck, den rechtsarteriellen Druck und den peripheren Gefäßwiderstand (► **Abb. 1**).

dan in vielen weiteren klinischen Situationen geprüft, wie z. B. im kardiogenen und im septischen Schock, im Rahmen kardiochirurgischer Eingriffe und als repetitive Gabe bei fortgeschrittener, chronischer Herzinsuffizienz [1].

Merke

Levosimendan erhöht die Kalziumsensitivität der kontraktilen Proteine. Es wirkt positiv inotrop, ohne die intrazelluläre Kalziumkonzentration zu steigern, den Energieverbrauch zu erhöhen oder die diastolische Funktion (Relaxation) zu beeinträchtigen.

Herzinsuffizienz

Epidemiologie und Bedeutung

Die Herzinsuffizienz ist die am häufigsten zur Hospitalisierung führende Erkrankung in Deutschland und belegt noch vor dem Vorhofflimmern/Vorhofflattern und der KHK den Spitzenplatz der kardiologischen Aufnahmediagnosen. Mit einer Prävalenz von 1–2% in der erwachsenen Bevölkerung und $\geq 10\%$ in der Altersgruppe der über 70-Jährigen ist sie ein Hauptfaktor für Mortalität und Morbidität in der Bevölkerung entwickelter Länder [2]. Die 12-Monate-Mortalität der Herzinsuffizienz ist nach neueren Daten bei hospitalisierten Patienten deutlich höher als bei stabilen/ambulant be-

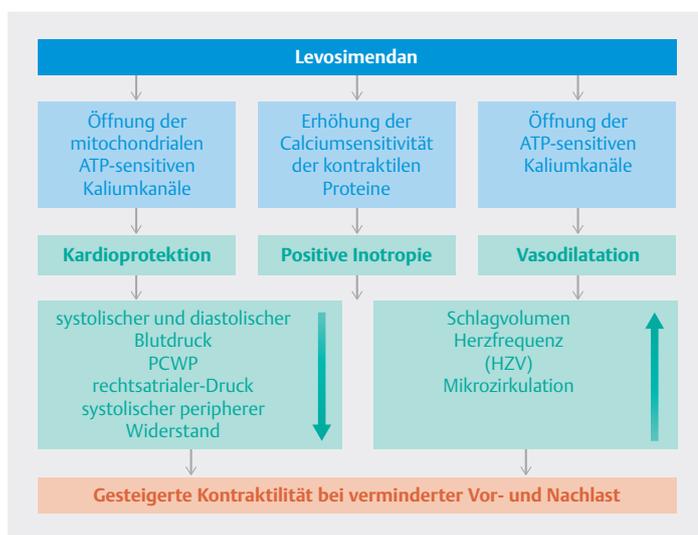
treuten Patienten (17% vs. 7%). Die Mortalität der akuten Herzinsuffizienz ist dabei deutlich höher als die der chronischen Herzinsuffizienz [3]. Mit dem demografischen Wandel und den Behandlungsfortschritten insbesondere bei der chronischen Herzinsuffizienz nimmt die Zahl der Patienten stark zu. Dieser Prävalenzanstieg ist nicht nur mit einer substanziiell erhöhten Morbidität und Mortalität assoziiert, sondern auch mit steigenden Gesundheitsausgaben, die vor allem durch die häufige Rehospitalisierung der Herzinsuffizienzpatienten entstehen [4]: Bei jeder Entlassung steigt das Risiko des Patienten, häufiger und in kürzeren Intervallen wegen einer Exazerbation seiner Herzinsuffizienz hospitalisiert zu werden – oder an dieser zu versterben [5].

Aspekte der Diagnostik und Therapie

Bei der Diagnose und Therapie der akuten und chronischen Herzinsuffizienz sind viele Teilaspekte zu berücksichtigen:

- die Suche nach den Ursachen der Herzinsuffizienz und deren Behandlung,
- das Sicherstellen der Organperfusion während der akuten Phase,
- die Etablierung der leitliniengerechten medikamentösen Therapie in der chronischen Phase der Erkrankung,
- eine eventuelle Gerätetherapie (ICD, CRT, CCM),
- die langfristige Auseinandersetzung mit Therapieoptionen und Therapiezielen einschließlich einer eventuellen Herztransplantation oder der Versorgung mit einem linksventrikulären Unterstützungssystem.

In der stationären Therapie werden zur medikamentösen Behandlung vor allem Diuretika, Vasodilatoren und Inotropika eingesetzt. Letztere wurden in letzter Zeit kontrovers diskutiert. Metaanalysen zeigten für Dobutamin oder Phosphodiesterase-Inhibitoren keinen Benefit für den Patienten in der Therapie der chronischen Herzinsuffizienz [6, 7]. Levosimendan ist eine neue medikamentöse Therapieoption zur Behandlung der akut dekompensierten Herzinsuffizienz. Durch seine kombinierte positiv inotrope und vasodilatierende Wirkung, die ohne signifikante Steigerung des Sauerstoffbedarfs auskommt, verspricht Levosimendan sowohl eine mögliche symptomatische Besserung als auch eine Mortalitätsreduktion [8].



► **Abb. 1** Die hämodynamischen Auswirkungen vom Levosimendan (PCWP = pulmonary capillary wedge pressure, HZV = Herzzeitvolumen).

Definition und Ursachen

DEFINITION

Die Herzinsuffizienz ist definiert als ein klinisches Syndrom, das mit typischen Symptomen und Krankheitszeichen einhergeht und auf eine strukturelle oder funktionelle kardiale Abnormalität zurückzuführen ist. Sie führt zu einem verringerten Herz-Zeit-Volumen und/oder geht mit erhöhten intrakardialen Drücken einher.

Die häufigsten Ursachen für kardiale Veränderungen und Erkrankungen sind die arterielle Hypertonie, die KHK (inkl. abgelaufener Myokardinfarkte), das Vorhofflimmern bzw. Rhythmusstörungen, Herzklappenerkrankungen, entzündliche Herzmuskelerkrankungen und Kardiomyopathien [9]. Für die therapeutischen Entscheidungen bzw. die spezifische Behandlung ist es entscheidend, die zugrunde liegende Problematik zu identifizieren [10].

Patienten mit einer Herzinsuffizienz teilt man nach ihrer systolischen Funktion ein:

- Patienten mit normaler LVEF $\geq 50\%$ („heart failure with preserved ejection fraction“; HFpEF)
- Patienten mit einer LVEF $\leq 40\%$ („heart failure with reduced ejection fraction“; HFrEF)

Die Patienten mit einer mittleren LVEF von 40–49% werden nach den neuen ESC-Leitlinien für die „Diagnostik und Behandlung der akuten und chronischen Herzinsuffizienz“ von 2016 als HFmEF („heart failure with mid-range ejection fraction“) definiert [11].

Die Unterscheidung ist zum einen wichtig, weil die meisten klinischen Studien sich auf die LVEF der Patienten beziehen, zum anderen konnte bis jetzt nur für die Therapieansätze bei HFrEF-Patienten eine Reduktion von Morbidität und Mortalität nachgewiesen werden.

Der klinische Schweregrad wird weiterhin nach der NYHA-Klassifikation eingeteilt.

Akute Herzinsuffizienz

Die akute Herzinsuffizienz ist als schneller Beginn einer De-novo-Herzinsuffizienz oder als Dekompensation einer bisher als stabil angesehenen chronischen Herzinsuffizienz definiert. Es tritt ein Zustand ein, in dem eine eingeschränkte (systolische oder diastolische) kardiale Funktion das Körpergewebe nicht ausreichend mit Sauerstoff versorgen kann. Herzinsuffizienzsymptome verschlechtern sich rasch oder entstehen sehr schnell (bei De-novo-Herzinsuffizienz). Für die Patienten ist dies ein lebensgefährlicher Zustand.

Die Exazerbation einer chronischen Herzinsuffizienz geht dabei häufiger auf neue Krankheitsfaktoren/-umstände zurück (z.B. Infektionen, Rhythmusstörungen, verminderte Medikamenten-Compliance). Aber auch eine fortschreitende Grunderkrankung kann zur Verschlechterung der Symptomatik führen oder extrakardiale Organfunktionen beeinträchtigen. Eine akute Herzinsuffizienz kann in eine chronische Form übergehen, muss aber nicht (bei reversibler Ursache, z. B. akuter Myokarditis, Tachomyopathie).

Kardiogener Schock

Der kardiogene Schock ist durch klinische und hämodynamische Kriterien definiert:

- Zu den klinischen Kriterien gehören Zeichen der peripheren Vasokonstriktion (z. B. kühle Extremitäten) oder der Organdysfunktion (z. B. verminderte Diurese [$< 30 \text{ ml/h}$]) sowie anhaltende Hypotonie oder die Notwendigkeit unterstützender Maßnahmen, um den systolischen Blutdruck $> 90 \text{ mmHg}$ zu halten. Aufgrund der Minderperfusion der Organe zeigt sich in der Regel laborchemisch eine Laktatazidose.
- Hämodynamische Kriterien sind u. a. ein Herzindex $< 2,2 \text{ l/min/m}^2$ sowie ein pulmonalarterieller Verschlussdruck von $> 15 \text{ mmHg}$ [12].

Die akute Herzinsuffizienz ist durch ein niedriges Herzzeitvolumen und entsprechende Symptomatik wie z. B. Dyspnoe und periphere Ödeme gekennzeichnet, die Organperfusion ist allerdings auf niedrigem Niveau sichergestellt, sodass die Kriterien für den kardiogenen Schock nicht erfüllt sind und keine anhaltende Laktatazidose entsteht.

Therapie der akuten Herzinsuffizienz

Das anhaltend erniedrigte Herzzeitvolumen führt zu einer Minderperfusion der Gewebe, somit zu Mikrozirkulationsstörungen und in weiterer Folge zu Organdysfunktionen mit eventuellem Multiorganversagen sowie zur systemischen Inflammation.

Merke

Im Mittelpunkt der Behandlung eines Patienten mit akuter Herzinsuffizienz oder im kardiogenen Schock steht somit, das Pumpversagen zu beheben und eine adäquate Organperfusion aufrechtzuerhalten [13].

Hierzu stehen heute sowohl medikamentöse als auch mechanische Möglichkeiten der Herz-Kreislauf-Unterstützung zur Verfügung.

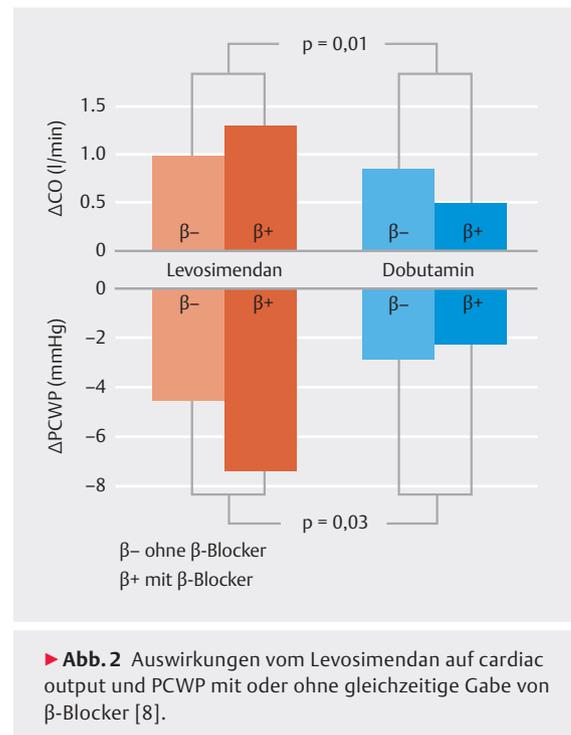
Medikamentöse Therapie

Eine optimale medikamentöse Unterstützung verbessert die Perfusion und das Sauerstoffangebot des Herzens und der vitalen Organe, ohne dabei den Sauerstoffverbrauch des Herzens inadäquat zu erhöhen. Des Weiteren ermöglicht sie die Fortsetzung einer Beta-blockertherapie – angesichts ihrer positiven langfristigen Auswirkungen bei chronischer Herzinsuffizienz – trotz der aktuellen Unterstützung mit Inotropika (► **Abb. 2**).

Standardmedikament bei akuter Herzinsuffizienz und im kardiogenen Schock ist **Dobutamin**, ein Katecholamin mit positiv inotroper und leicht nachlastsenkender Wirkung. Dobutamin bindet aber an die Betarezeptoren und wirkt somit auch positiv chronotrop, was bei bereits tachykarden Patienten oder bei Patienten mit Vorhofflimmern von Nachteil ist und den Anwendungsbereich von Dobutamin schmälert. Ebenso ist seine Wirksamkeit bei mit Betablockern vorbehandelten Patienten geringer und eine Fortsetzung der Betablockertherapie, eine der Säulen der Therapie der chronischen Herzinsuffizienz, nicht sinnvoll. **Noradrenalin** mit seiner vasopressorischen und auch positiv inotropen Wirkung dient der Anhebung des mittleren arteriellen Blutdrucks und wird meistens parallel zu Dobutamin verwendet. **Enoximon** und **Milrinon** sind selektive Phosphodiesterase-III-Inhibitoren, deren positive inotrope Wirkung zwar geringer ist als die von Dobutamin, die aber dafür nicht vom Betarezeptor abhängen und somit für kardial dekompensierte Patienten unter Beta-blockertherapie geeignet sind. Enoximon und Milrinon haben ebenfalls eine vasodilatative Wirkung und bedürfen häufig einer parallelen Noradrenalin-Gabe.

Allen genannten Medikamenten gemeinsam ist der Anstieg der intrazellulären cAMP-Konzentration, die Aktivierung der Proteinkinase A und nachfolgend der Anstieg des intrazellulären Kalziums. Dies steigert zwar die Kontraktilität und führt somit zu positiver Inotropie, erhöht aber auch den myokardialen Sauerstoffverbrauch und kann kardiale Arrhythmien begünstigen – insbesondere solche, die ischämiebedingt sind. Daher sollte Dobutamin insbesondere bei Patienten im akuten Koronarsyndrom zurückhaltend eingesetzt werden.

Levosimendan kommt aufgrund seiner pharmakologischen Eigenschaften den o.g. Anforderungen an das ideale Medikament näher als die Inotropika Dobutamin, Enoximon und Milrinon. Da Levosimendan die Sensitivität der kontraktilen Proteine für Kalzium steigert, wirkt es positiv inotrop, ohne die intrazelluläre Kalziumkonzentration zu erhöhen; somit ist seine proarrhythmogene Wirkung deutlich weniger ausgeprägt als die von Dobutamin; der myokardiale Sauerstoffverbrauch steigt nicht an. Des Weiteren kommt Levosi-



► **Abb. 2** Auswirkungen vom Levosimendan auf cardiac output und PCWP mit oder ohne gleichzeitige Gabe von β-Blocker [8].

mendan ohne negative Auswirkungen auf die Relaxation aus. Die häufigsten Nebenwirkungen von Levosimendan sind Hypotonie, ventrikuläre Tachykardien und Vorhofflimmern sowie Hypokaliämie. Diese lassen sich durch sorgfältige Patientenauswahl, Patientenvorbereitung sowie Vermeidung der Bolusgabe auf ein Mindestmaß reduzieren.

Mechanische Unterstützung

Alternativ zur medikamentösen Unterstützung kann bei einer akuten Herzinsuffizienz und insbesondere im kardiogenen Schock auch eine mechanische Kreislaufunterstützung eingesetzt werden. Nach der aktuellen Studienlage ist eine **intraaortale Ballonpumpe** nur noch bei wenigen ausgewählten Patienten mit kardiogenem Schock indiziert; dazu gehören Patienten mit akuten mechanischen Komplikationen wie z. B. einer Ruptur des interventrikulären Septums oder einer akuten Mitralklappeninsuffizienz im Rahmen eines akuten Koronarsyndroms. Perkutan transfemorale implantierbare **linksventrikuläre Unterstützungssysteme**, z. B. Impella®, können in akut lebensbedrohlichen, durch das Pumpversagen verursachten Situationen zu einer raschen Stabilisierung des Patienten führen und wurden am Herzzentrum Dresden bei vielen der kardialen Erkrankungen angewendet. Der besondere Vorteil von Impella® ist ihre rasche Verfügbarkeit; sie kann bei einer notfallmäßigen Herzkatheteruntersuchung innerhalb weniger Minuten implantiert werden. Durch ihre empfohlene Verweildauer von mehreren Tagen kann sie das notwendige Herzzeitvolumen und somit

FALLBEISPIEL

Myokardinfarkt

Ein 76-jähriger, bisher gesunder Mann verspürte plötzlich einsetzende linksthorakale Schmerzen. Bei Aufnahme war er kaltschweißig und blass bei Hypotonie, Tachykardie und anhaltender Angina pectoris sowie Ruhedyspnoe. Im EKG zeigte sich das Bild eines Vorderwandinfarkts mit auffälliger ST-Streckenhebung in der Ableitung aVR (► **Abb. 3**, ► **Abb. 4**). In der Koronarangiografie war der Hauptstamm der linken Koronararterie verschlossen (► **Abb. 5**). Im Vollbild des kardiogenen Schocks mit zunehmender hämodynamischer Instabilität wurde eine Mikroaxialpumpe perkutan in den linken Ventrikel platziert. In der anschließenden Koronarintervention wurde der Hauptstamm der linken Koronararterie wiedereröffnet und mit drug eluting stents versorgt (► **Abb. 6**). Danach war zwar in allen Koronarien ein TIMI-III-Fluss nachzuweisen, der Patient blieb jedoch im kardiogenen Schock. Er erhielt Levosimendan mit 0,2 µg/kgKG/min über 24 Stunden. Eine dauerhafte Stabilisierung gelang jedoch nicht und der Patient verstarb.

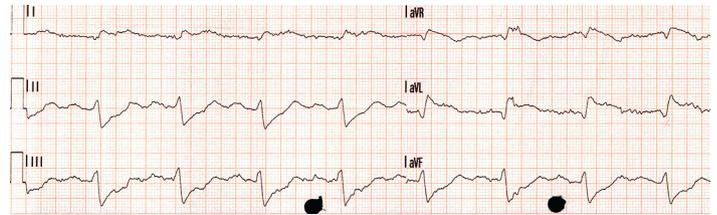
die Organperfusion sicherstellen, bis sich die kardiale Funktion erholt hat, das entsprechende Medikament wirkt oder der Patient mit einem dauerhaften linksventrikulären intrakardialen Unterstützungssystem versorgt ist.

Einsatz von Levosimendan

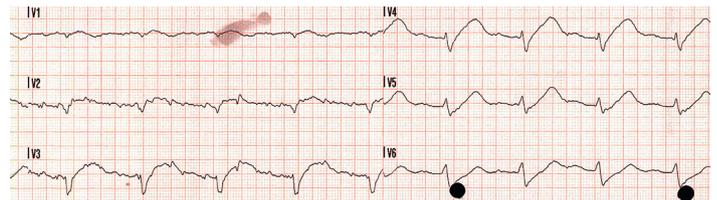
Akute Herzinsuffizienz

Die positiv inotrope Wirkung ohne Erhöhung des myokardialen Sauerstoffverbrauchs, die Steigerung des Herzzeitvolumens auch unter fortgesetzter Beta-blockertherapie, eine noch Tage nach Beendigung der Infusion anhaltende Wirkung und ein vergleichsmäßig günstiges Nebenwirkungsprofil sind die **Vorteile** von Levosimendan und befürworten seinen Einsatz als Inotropikum bei vielen Krankheitsbildern mit akuter Herzinsuffizienz [8, 14].

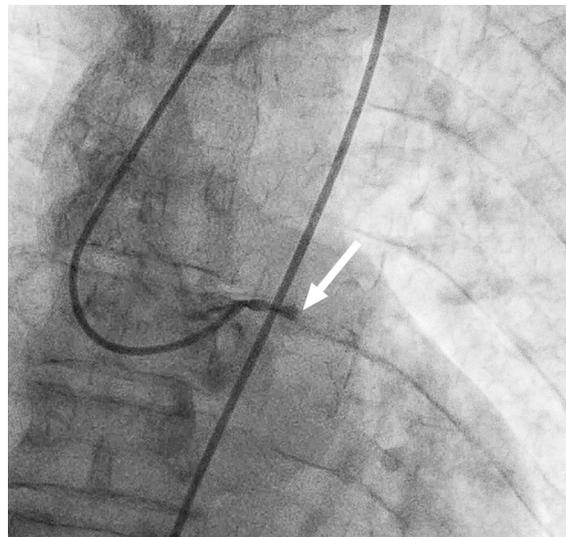
In der aktuellen **Leitlinie** zur Diagnostik und Therapie der akuten und chronischen Herzinsuffizienz bei Patienten mit akuter Herzinsuffizienz wird Levosimendan zur Behandlung der akuten Herzinsuffizienz empfohlen, um den Effekt von Betablockern zu mildern, falls anzunehmen ist, dass die Betablockade zu der Hypoperfusion beiträgt (Empfehlungsgrad IIb, Evidenzgrad C) [11].



► **Abb. 3** ST-Strecken-Hebungen in Ableitungen I, aVL und aVR.



► **Abb. 4** ST-Strecken-Hebungen in Ableitungen V₂-V₄.



► **Abb. 5** Koronarangiografie: Verschluss der linken Koronararterie (Pfeil).



► **Abb. 6** Postinterventionelle Darstellung des reperfundierten linken Koronarsystems.

FALLBEISPIEL**Toxische Kardiomyopathie**

Ein 38-jähriger Mann stellte sich bei seinem Hausarzt vor und klagte besonders über zunehmende Schlaflosigkeit. Bekannt war ein langjähriger Drogengebrauch (u. a. Metamphetamin). Bei deutlicher Leistungsminderung und akut zunehmender Dyspnoe wies der Hausarzt den Patienten ein.

Als Grund für die Schlaflosigkeit stellte sich eine Orthopnoe heraus. In der orientierenden Echokardiografie waren die linksventrikuläre Pumpfunktion hochgradig und die rechtsventrikuläre Pumpfunktion mäßig eingeschränkt. Das klinische Bild des Patienten verschlechterte sich zunehmend. In der Koronarangiografie wurde eine Koronare Herzkrankheit ausgeschlossen; die gleichzeitige Endomyokardbiopsie ergab eine ausgeprägte interstitielle Fibrose bei Nachweis hypertrophierter Kardiomyozyten, aber keine zellulären Infiltrate. Pathohistologisch lag also eine ältere Myokardschädigung ohne Zeichen einer aktiven Entzündung vor. Bei kardiogenem Schock wurde zur ersten Stabilisierung die Impella platziert. Levosimendan wurde mit 0,1 µg/kgKG/min begonnen, bei guter hämodynamischer Verträglichkeit auf 0,2 µg/kgKG/min gesteigert und in dieser Dosierung über 24 Stunden gegeben. Der Patient stabilisierte sich rasch, eine medikamentöse Therapie mit einem Betablocker, einem ACE-Hemmer und einem Mineralokortikoidrezeptor-Antagonisten konnte begonnen werden. Wenige Tage später wurde der Patient bei anzunehmender dauerhafter Myokardschädigung und persistierendem kardiogenem Schock mit einem linksventrikulären Unterstützungssystem (Heartmate II®, Thoratec) versorgt.

Folgende Übersicht über die wichtigsten **Studien** soll die Rationale für die Verwendung von Levosimendan bei akuter Herzinsuffizienz und kardiogenem Schock abbilden.

LIDO

Die LIDO-Studie war eine doppelblinde, randomisierte, multizentrische Studie, in die 203 Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz mit niedrigem cardiac output (LVEF ≤ 35%, cardiac-index < 2,5 l/min/m², pulmonalkapillärer Verschlussdruck > 15 mmHg) und Bedarf an inotroper Zusatzbehandlung eingeschlossen wurden. Ausgeschlossen wurden Patienten mit einem systolischen Blutdruck ≤ 90 mmHg oder einer Herzfrequenz ≥ 120/min. Die Patienten erhielten entweder Levosimendan in einer Initialdosis von 24 µg/kgKG über 10 Minuten, gefolgt von einer kontinuierlichen Infusion von 0,1–0,2 µg/kgKG/min oder Dobutamin (5–10 µg/kgKG/min) über 24 Stunden. Etwa die Hälfte der Patienten hatte eine ischämische, die andere Hälfte eine idiopathische dilatative Kardiomyopathie. Der primäre Endpunkt, die Verbesserung der Hämodynamik (Anstieg von Cardiac Output um ≥ 30% und gleichzeitige Abnahme des pulmonalkapillären Verschlussdrucks von ≥ 25% nach 24 Stunden) wurde bei 28% der Patienten in der

Levosimendan-Gruppe und bei 15% der Patienten in der Dobutamin-Gruppe erreicht. In der Levosimendan-Gruppe berichteten mehr Patienten von einer Verbesserung der Dyspnoe als in der Dobutamin-Gruppe. Nach 180 Tagen war die Mortalität in der Levosimendan-Gruppe deutlich geringer als in der Dobutamin-Gruppe (26% vs. 38%) [8].

SURVIVE

SURVIVE war eine doppelblinde, randomisierte, multizentrische Studie, in die 1327 Patienten mit akut dekompensierter Herzinsuffizienz und der Notwendigkeit einer Therapie mit Inotropika eingeschlossen wurden. Etwa zwei Drittel der Patienten hatte eine ischämische Kardiomyopathie, die durchschnittliche LVEF betrug 24% und auch Patienten mit akutem Myokardinfarkt sowie maschinell beatmete Patienten wurden eingeschlossen. Auch in dieser Studie wurden hypotone und tachykarde Patienten ausgeschlossen. Patienten in der Levosimendan-Gruppe erhielten eine Initialdosis von 12 µg/kgKG, gefolgt von 0,2 µg/kgKG/min für 24 Stunden. Patienten in der Dobutamin-Gruppe erhielten ca. 6 µg/kgKG/min für durchschnittlich 44 Stunden. Die 180-Tage-Mortalität war in der Levosimendan-Gruppe mit 26% nicht signifikant geringer als die Mortalität in der Dobutamin-Gruppe (28%). Erwähnenswert ist, dass sich ein statistisch nicht signifikanter, aber numerischer Vorteil in der frühen Mortalität in der Levosimendan-Gruppe zeigte; dieser war am stärksten bei mit Betablocker behandelten Patienten zu beobachten. Ein niedriger Ausgangsdruck war Prädiktor für höhere Mortalität in den beiden Gruppen [15].

REVIVE II

REVIVE II war eine doppelblinde, plazebokontrollierte Pivotalstudie, in die 600 Patienten mit akut dekompensierter Herzinsuffizienz eingeschlossen wurden. Zu den Einschlusskriterien gehörte eine linksventrikuläre Auswurfraction von ≤ 35% innerhalb der letzten 12 Monate sowie eine Ruhedyspnoe. Patienten mit einem systolischen Blutdruck ≤ 90 mmHg oder einer Herzfrequenz ≥ 120/min sowie einer maschinellen Beatmung wurden ausgeschlossen. Eingeschlossene Patienten hatten eine durchschnittliche LVEF von 23%, ca. die Hälfte der Patienten hatte einen Myokardinfarkt in der Vorgeschichte und somit eine ischämische Kardiomyopathie. Patienten in der Levosimendan-Gruppe erhielten eine Initialdosis von 6–12 µg/kgKG, gefolgt von einer im Protokoll definierten Dosis von 0,05–0,2 µg/kgKG/min für bis zu 24 Stunden. In der Levosimendan-Gruppe zeigten mehr Patienten eine anhaltende klinische Verbesserung nach 6 Stunden, 24 Stunden und 5 Tagen als in der Placebo-Gruppe. Übereinstimmend waren die BNP-Werte (B-Typ) in der Levosimendan-Gruppe signifikant reduziert. Eine erhöhte, allerdings nicht statistisch signifikante Todesrate nach 90 Tagen wurde in der Le-

vosimendan-Gruppe verzeichnet; eine nachträgliche Analyse identifizierte einen initialen systolischen Blutdruck <100 mmHg oder einen diastolischen Blutdruck <60 mmHg als Faktoren für ein erhöhtes Mortalitätsrisiko [16].

RUSSLAN

Die RUSSLAN-Studie war eine doppelblinde, plazebo-kontrollierte, randomisierte Studie, in die 504 Patienten mit infarktbedingter akuter Herzinsuffizienz und Bedarf an inotroper Behandlung eingeschlossen wurden. Die Patienten erhielten Levosimendan in einer Dosierung von 0,1–0,4 µg/kgKG/min für 6 Stunden oder Placebo. Der primäre Endpunkt, die Inzidenz von Hypotonie und Ischämie, war zwischen den beiden Gruppen nicht unterschiedlich. Bei den Patienten in der Levosimendan-Gruppe kam es seltener zur Verschlechterung der Herzinsuffizienz; die Mortalität war in der Levosimendan-Gruppe nicht erhöht [17].

Vergleichsstudie mit Enoximon

In einer prospektiven, randomisierten, kontrollierten Studie wurden 32 Patienten mit therapiefrefraktärem, kardiogenem Schock eingeschlossen. Alle Patienten wurden zeitnah revaskularisiert und erhielten die Standardtherapie einschließlich Inotropika. Die Patienten wurden zu Levosimendan oder Enoximon randomisiert. Levosimendan wurde mit einer Initialdosis von 12 µg/kgKG begonnen und in einer Dosierung von 0,2 µg/kgKG/min für 24 Stunden gegeben. Enoximon wurde mit einer Initialdosis von 0,5 mg/kgKG begonnen und mit 2–10 µg/kgKG/min fortgesetzt. Die Patienten in der Levosimendan-Gruppe hatten ein signifikant besseres Überleben als die Patienten in der Enoximon-Gruppe. Außerdem bedurften die Patienten in der Levosimendan-Gruppe weniger Katecholamine und entwickelten seltener ein Multiorganversagen [18].

Merke

Zusammenfassend sind die Daten bezüglich der Anwendung von Levosimendan bei akuter Herzinsuffizienz und im infarktbedingten kardiogenen Schock nicht einheitlich.

Die in der LIDO-Studie beobachtete geringere Mortalität in der Levosimendan-Gruppe im Vergleich zu der Dobutamin-Gruppe konnte in der deutlich größeren SURVIVE-Studie nicht bestätigt werden. Die positiven Ergebnisse der Studie von Fuhrmann et al. spiegeln auch die klinischen Erfahrungen am Herzzentrum Dresden wider, bedürfen aber bei geringer Patientenzahl Bestätigungen in größeren Studien. Eine Metaanalyse, die Wirksamkeit und Sicherheit von Levosimendan in verschiedenen klinischen Studien und Setting reevaluiert hat, zeigt sogar einen Überlebensvorteil für Patienten, die mit Levosimendan behandelt wurden [19]. Al-

lerdings müssen diese Ergebnisse in randomisierten, kontrollierten Studien bestätigt werden.

Chronische Herzinsuffizienz

Levosimendan wird in der aktuellen Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der akuten und chronischen Herzinsuffizienz als Option für Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz nicht erwähnt. Trotzdem belegen zahlreiche Studien seine Wirksamkeit:

- Repetitive Gaben von Levosimendan wurden in mehreren Studien untersucht – und im Rahmen einer Metaanalyse von Nieminen et al. zusammenfassend analysiert. Im Vergleich mit unterschiedlichen Medikamenten (Furosemid, Dobutamin, Prostaglandin E₁) und auch Placebo bewirkte Levosimendan gemäß dieser Metaanalyse eine mittelfristige Reduktion der Mortalität. In mehreren Studien wurde von einer Besserung der klinischen Symptomatik berichtet [20].
- Weitere klinische Studien (z. B. LAICA [21]) untersuchen die repetitive Gabe von Levosimendan bei chronischer, nicht dekompensierter Herzinsuffizienz.

Auch am Herzzentrum Dresden wurden Patienten mit fortgeschrittener chronischer Herzinsuffizienz mit Levosimendan behandelt. Dabei ist diese „off-label“ Anwendung von Levosimendan lediglich den Patienten mit schwer symptomatischer Herzinsuffizienz mit rezidivierenden kardialen Dekompensationen trotz der Optimierung der medikamentösen und der Geräte-Therapie vorbehalten. Je nach der Verträglichkeit wird Levosimendan in einer Dosierung von 0,05 bis 0,2 µg/kgKG/min für 24–48 Stunden verabreicht und je nach dem klinischen Verlauf und bei bis zu 10 Tagen anhaltender hämodynamischen Wirksamkeit von Levosimendan alle zwei bis vier Wochen wiederholt. Eine engmaschige Beobachtung einschließlich Anpassung der antihypertensiven und diuretischen Therapie ist bei diesen Patienten unbedingt notwendig.

Besondere Krankheitsbilder

Die infarktbedingte akute Herzinsuffizienz und die akute Dekompensation einer chronischen Herzinsuffizienz im Rahmen der ischämischen und dilatativen Kardiomyopathie sind sicherlich die häufigsten Krankheitsbilder, bei denen die Wirksamkeit von Levosimendan gezeigt wurde. Zu den selteneren Ursachen der Herzinsuffizienz gehören die akute und chronische Myokarditis, die peripartale Kardiomyopathie, die toxische Kardiomyopathie und die Takotsubo-Kardiomyopathie. Sie können aber ebenso lebensbedrohliche klinische Situationen hervorrufen.

FALLBEISPIEL**Kardiale Dekompensation bei chronischer Herzinsuffizienz**

Ein 70-jähriger Patient mit bekannter koronarer Dreifäßerkrankung und einer schweren ischämischen Kardiomyopathie mit hochgradig eingeschränkter linksventrikulärer Pumpfunktion stellte sich kardial dekompensiert in der Ambulanz vor. Ein akutes Koronarsyndrom lag nicht vor. Erst vor Kurzem war in einer Koronarangiografie eine diffuse Koronarsklerose, aber keine interventionspflichtige Koronarstenose nachgewiesen worden. Eine kardiale MRT hatte ausgeprägte myokardiale Narben nach mehreren Myokardinfarkten gezeigt.

Der Patient wurde auf die Intensivstation aufgenommen. Bei hämodynamischer Stabilität verzichteten wir auf eine invasive Blutdruckmessung und verabreichten Levosimendan ($0,2 \mu\text{g}/\text{kgKG}/\text{min}$) für 24 Stunden über einen peripheren Zugang. Der Patient erholte sich rasch, die linksventrikuläre Pumpfunktion besserte sich geringfügig. Da er eine operative Versorgung mit einem linksventrikulären Unterstützungssystem ablehnte und es keine anderen Therapiemöglichkeiten gab, vereinbarten wir repetitive Gaben von Levosimendan in Abständen von 2 Wochen.

FALLBEISPIEL**Bridging to LVAD/Transplantation**

Eine 29-jährige Patientin stellte sich in der Ambulanz zur Verlaufskontrolle vor. Acht Monate zuvor war bei ihr ein intramural wachsendes, linksventrikuläres Fibrom reseziert und der Ventrikel rekonstruiert worden. Außerdem hatte sie bei hochgradiger funktioneller Mitralklappeninsuffizienz einen biologischen Mitralklappenersatz erhalten. Die postoperativ hochgradig eingeschränkte linksventrikuläre Pumpfunktion hatte sich im weiteren Verlauf nicht wesentlich erholt. Bei rezidivierenden kardialen Dekompensationen und anhaltender Leistungsinsuffizienz war die Patientin bereits bezüglich einer Herztransplantation evaluiert worden.

Aktuell klagte die – kardial kompensierte – Patientin über eine Belastungsdyspnoe entsprechend NYHA III. Als Teil der „bridge-to-transplantation“-Strategie verabreichten wir Levosimendan ($0,2 \mu\text{g}/\text{kgKG}/\text{min}$) über 24 Stunden. Eine Wiederholung der Gabe von Levosimendan alle 2 Wochen ist geplant.

Myokarditis

In der **Literatur** finden sich zu Levosimendan bei Myokarditis lediglich einzelne Fallberichte. Im Tierexperiment verbesserte Levosimendan bei einer experimentellen Coxsackie-Myokarditis von Mäusen das „fractional shortening“ und verringerte die Ausbildung von Nekrosen [22].

Die **Erfahrungen** am Herzzentrum Dresden mit Levosimendan bei Patienten mit Myokarditis waren überwiegend positiv. Patienten mit einer akuten oder chroni-

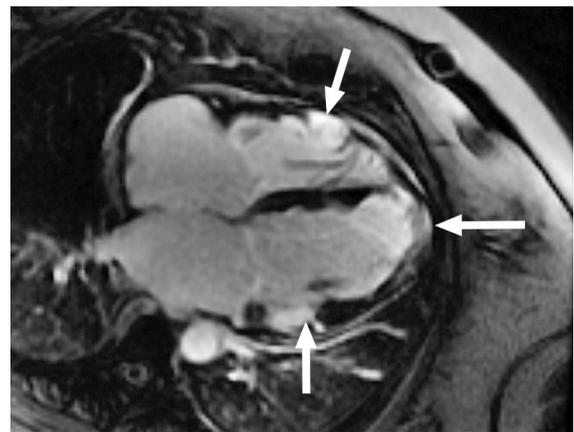
FALLBEISPIEL**Myokarditis**

Eine 51-jährige Patientin stellte sich mit zunehmender Verschlechterung ihres Allgemeinzustands in der Ambulanz vor. In Voruntersuchungen waren eine gering bis mittelgradig eingeschränkte linksventrikuläre Pumpfunktion und (in einer MRT) eine floride Myokarditis (► **Abb. 7**) festgestellt worden. Eine KHK war invasiv ausgeschlossen worden.

In der aktuellen klinischen Untersuchung war die Patientin hypoton und kardial dekompensiert, paraklinisch zeigte sich ein akutes Nierenversagen, echokardiografisch eine hochgradig eingeschränkte linksventrikuläre Pumpfunktion.

Auf der Intensivstation wurde die Patientin hämodynamisch überwacht und erhielt Levosimendan ($0,1 \mu\text{g}/\text{kgKG}/\text{min}$) für

48 Stunden. Die Endomyokardbiopsie ergab eine chronische lymphozytäre Myokarditis, sodass nach Stabilisierung der Patientin und Erholung der Nierenfunktion eine immunsuppressive Therapie mit Prednisolon und Azathioprin begonnen werden konnte.



► **Abb. 7** Myokarditis in der kardialen MRT, 4-Kammer-Blick, Nachweis vom ausgeprägten late gadolinium enhancement (Pfeile).

schon Myokarditis, die wegen einer akuten Herzinsuffizienz behandelt werden mussten, erhielten Levosimendan, ohne dass besondere Komplikationen aufgetreten wären. Insbesondere haben wir keine Verschlechterung der myokardialen Inflammation beobachten können. Diese klinische Beobachtung stimmt mit den In-vitro-Daten überein, die antiinflammatorische Eigenschaften von Levosimendan postulieren.

Peripartale Kardiomyopathie

Daten bezüglich Anwendung von Levosimendan bei peripartaler Kardiomyopathie sind spärlich. In der einzigen randomisierten **Studie** wurden insgesamt 24 Frauen mit peripartaler Kardiomyopathie eingeschlossen. Die Levosimendan-Gruppe erhielt neben der Standardtherapie Levosimendan in einer Dosierung von $0,1 \mu\text{g}/\text{kgKG}/\text{min}$). Hier zeigte sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen [23].

Die **Erfahrungen** am Herzzentrum Dresden mit Levosimendan bei der peripartalen Kardiomyopathie waren ebenfalls sehr begrenzt. Die mit Levosimendan behandelten Patientinnen hatten keine erhöhte Rate an Nebenwirkungen.

Takotsubo-Kardiomyopathie

Die Takotsubo-Kardiomyopathie ist durch eine transiente systolische und diastolische linksventrikuläre Dysfunktion gekennzeichnet, deren Ursache meistens ein einschneidendes emotionales oder physisches Ereignis ist. Möglicherweise spielt ein endogener Katecholaminüberschuss eine Rolle in der Pathogenese der Takotsubo-Kardiomyopathie, sodass es nahe liegt, Patienten, die einer inotropen Unterstützung bedürfen, mit einem Nichtkatecholamin zu behandeln [24].

Sepsis

Patienten mit akuter Herzinsuffizienz oder im kardiogenen Schock sind infektanfällig und entwickeln nicht selten eine Sepsis oder/und einen septischen Schock. Da Levosimendan eine bereits vorbestehende Hypotonie und Tachykardie verstärken kann – insbesondere bei einem intravasalen Volumenmangel – bestehen bezüglich seiner Anwendung im kombiniert kardiogenen und septischen Schock erhebliche Bedenken.

Die **LeoPARDS-Studie** war eine doppelblinde, randomisierte Studie, in die 516 Patienten mit Sepsis eingeschlossen wurden. Zusätzlich zur Standardtherapie erhielten die Patienten Levosimendan ($0,05$ – $0,2 \mu\text{g}/\text{kgKG}/\text{min}$ für 24 Stunden) oder Placebo. Bei den Patienten in der Levosimendan-Gruppe waren weder die Organdysfunktion (gemäß SOFA-Kriterien) noch die Mortalität verbessert [25]. Allerdings waren auch nur 27% der Patienten kardial vorerkrankt – das durchschnittliche „cardiac output“ betrug um $3 \text{l}/\text{min}/\text{m}^2$ –, sodass es sich nicht um typische kardiologische Patienten handelte. Die Schlüsse aus dieser Studie können damit nicht auf Patienten im kardiogenen Schock übertragen werden. Des Weiteren wurde in dieser Studie lediglich ein höheres Risiko für supraventrikuläre Tachykardien und keine gesteigerte Mortalität gesehen, sodass die Gabe von Levosimendan auch in dieser Population als sicher erscheint.

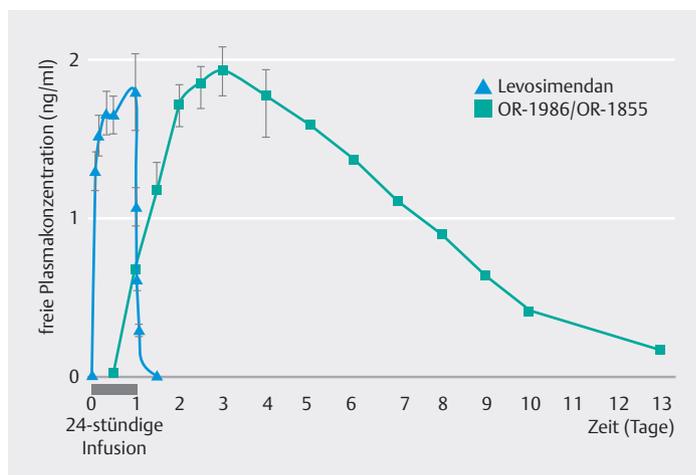
HINTERGRUNDWISSEN

Pharmakokinetik von Levosimendan und seinen Metaboliten

Der wichtigste pharmakokinetische Aspekt von Levosimendan ist die Bildung von aktiven Metaboliten, die ihre hämodynamische Wirkung bis zu 7–9 Tage nach Beendigung der 24-Stunden-Levosimendan-Infusion entfalten (**Abb. 8**).

Ungefähr 5% der intravenös verabreichten Levosimendandmenge werden im Darm durch Reduktion zu aktiven Metaboliten metabolisiert – zu Aminophenylpyridazinon (OR-1855), das nach Reabsorption durch N-Acetyl-Transferase zu OR-1896 metabolisiert wird. Die maximale Plasmakonzentration der aktiven Metaboliten von Levosimendan, OR-1855 und OR-1896, wird etwa 2 Tage nach Beendigung der Levosimendan-Infusion erreicht.

Während die Halbwertszeit von Levosimendan nur etwa eine Stunde beträgt, werden die Metaboliten OR-1855 und OR-1896 sehr viel langsamer aus dem Kreislauf ausgeschieden; deren Halbwertszeit beträgt ungefähr 75–80 Stunden. Sowohl Levosimendan als auch OR-1855 und OR-1896 sind einer Konjugation ausgesetzt und werden renal und über den Gastrointestinaltrakt ausgeschieden.



► **Abb. 8** Die Pharmakokinetik vom Levosimendan [14].

Praktische Anwendungshinweise und Fallstricke

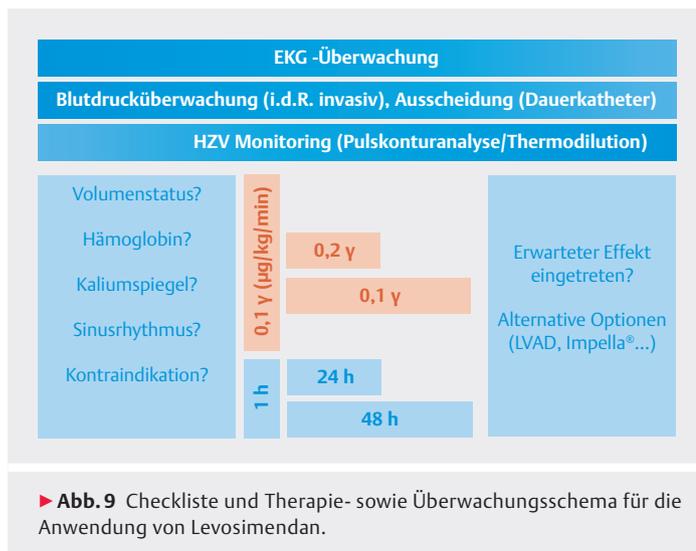
Laut der aktuellen Fachinformation sind sowohl eine schwer beeinträchtigte **Nierenfunktion** ($\text{GFR} < 30 \text{ml}/\text{min}$) als auch eine schwer beeinträchtigte **Leberfunktion** Gegenanzeigen für die Anwendung von Levosimendan:

- Patienten mit schwerer Nierenerkrankung einschließlich dialysepflichtiger Patienten weisen höhere ungebundene Fraktion von Levosimendan sowie die AUCs der aktiven Metaboliten auf. Levosimendan ist nicht dialysierbar. Die aktiven Metabolite

PRAXISTIPP

Um eine Hypotonie oder Tachykardie zu vermeiden, beginnen wir nach Indikationsstellung und entsprechender Vorbereitung des Patienten mit einer kontinuierlichen Gabe von Levosimendan in einer Dosierung von 0,1 µg/kgKG/min. Nach ca. einer Stunde entscheiden wir über das weitere Vorgehen:

- Bei guter Verträglichkeit erhöhen wir die Dosis auf 0,2 µg/kgKG/min und geben diese Dosis für weitere 23 Stunden.
- Bei hypotonen Patienten, bei höherem Katecholaminbedarf und bei eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion belassen wir die Dosis bei 0,1 µg/kgKG/min und geben sie für weitere 23–48 Stunden (► **Abb. 9**).



sind zwar dialysierbar, bei der niedrigen Dialyseclearance ist der Nettoeffekt einer Dialysesitzung auf die gesamte Belastung mit diesen Metaboliten allerdings gering.

- Eine mäßig eingeschränkte Leberfunktion bewirkt keine wesentlichen Veränderungen in der Pharmakodynamik von Levosimendan, mit Ausnahme der etwas verzögerten Elimination der aktiven Metaboliten.

Wir haben Levosimendan im Rahmen der Behandlung von schwerstkranken Patienten und nach sorgfältiger Risiko-Nutzen-Abwägung auch bei schwerer Leberfunktionsstörung und bei schwerer akuter und dialysepflichtiger Niereninsuffizienz verwendet. Wir begannen mit einer Dosierung von 0,1 µg/kgKG/min und überwachten die Patienten engmaschig, mit besonderem Augenmerk auf Entstehung oder Verschlimmerung von Herzrhythmusstörungen sowie Veränderungen der Hämodynamik. Bei guter klinischer Antwort nach 4–6 Stunden setzten wir die Infusion bis zu 48 Stunden fort; bei fehlender klinischer Antwort oder bei unerwünschten Nebenwirkungen beendeten wir die Infusion. In der Zusammenschau der bisherigen Er-

fahrungen profitieren auch diese schwerstkranken Patienten von Levosimendan.

Hypotonie und Tachykardie zählen zu häufigen Nebenwirkungen unter Levosimendan und wurden auch in Studien beobachtet. Durch den Verzicht auf die Bolusgabe von Levosimendan kann deren Entstehung vermieden werden. Des Weiteren ist es außerordentlich wichtig, vor dem Beginn der Levosimendan-Infusion den Volumenstatus des Patienten zu erfassen, um einen eventuellen Volumenmangel auszugleichen. Eine Hypokaliämie sollte vor Therapiebeginn ausgeglichen werden. Bei Patienten, die sich im Vorhofflimmern befinden, ist es durchaus sinnvoll, vor dem Beginn der Levosimendan-Infusion einen Rhythmisierungsversuch zu unternehmen, da Tachykardien häufiger im Vorhofflimmern als im Sinusrhythmus vorkommen.

Jede Levosimendan-Gabe am Herzzentrum Dresden erfolgte unter **intensivmedizinischen Bedingungen**, um den Patienten entsprechend überwachen und etwaige Komplikationen beherrschen zu können. Den Blutdruck messen wir häufig, aber nicht immer zwingend, invasiv. Levosimendan kann über einen peripheren venösen Zugang verabreicht werden, die gleichzeitige Katecholamingabe (z. B. Noradrenalin bei Hypotonie, Dobutamin bis zum Einsetzen der Levosimendan-Wirkung) erfordert einen zentralvenösen Zugang.

Merke

Absolute Kontraindikation für die Anwendung von Levosimendan sind mechanische Obstruktionen im Sinne einer hochgradigen Aortenstenose oder einer hypertrophen obstruktiven Kardiomyopathie, sowie auch Torsade de pointes in der Vorgeschichte.

Schlussfolgerung

Obwohl große, randomisierte Studien die den eindeutigen Mortalitätsvorteil von Levosimendan in Behandlung der akuten und chronischen Herzinsuffizienz zeigen fehlen, deuten die aktuellen Daten auf günstige Auswirkungen von Levosimendan auf Hämodynamik, Symptomatik und Mortalität der Patienten hin. Levosimendan ist in Deutschland für die Behandlung der akut dekompensierten chronischen Herzinsuffizienz, im Falle, dass eine konventionelle Therapie nicht ausreichend ist bzw. die Gabe von Inotropika als nicht geeignet gesehen wird, zugelassen. Die klinische Erfahrung am Herzzentrum Dresden zeigte, dass die, über die Infusionsdauer hinaus anhaltende Wirkung sowie das günstige Nebenwirkungsprofil und Anwendbarkeit von Levosimendan seine Anwendung in einer darüber hinausgehenden Reihe von klinischen Situation rechtfertigt. Levosimendan ist aus unserer Sicht eine wertvolle, klinisch relevante Option in der Behandlung der akuten und der chronischen Herzinsuffizienz.

KERNAUSSAGEN

- Levosimendan bindet selektiv an Troponin C, sobald dieses kalziumbeladen ist. Es erleichtert damit die Bildung von Querbrücken zwischen Myosin und Aktinfilamenten und steigert somit die Kontraktilität.
- Levosimendan wirkt positiv inotrop, ohne die intrazelluläre Kalziumkonzentration zu steigern, den Sauerstoffverbrauch zu erhöhen oder die Relaxation zu beeinträchtigen.
- Die häufigsten Nebenwirkungen von Levosimendan sind Hypotonie, ventrikuläre Tachykardie und Vorhofflimmern sowie Hypokaliämie. Absolut kontraindiziert ist Levosimendan bei mechanischen Obstruktionen im Sinne einer hochgradigen Aortenstenose oder einer hypertrophen obstruktiven Kardiomyopathie, sowie auch bei Torsade de pointes in der Vorgesichte.
- Levosimendan ist in Deutschland für die Behandlung der akut dekompensierten chronischen Herzinsuffizienz zugelassen. Zudem wurde es im kardiogenen und im septischen Schock, im Rahmen kardiochirurgischer Eingriffe und als repetitive Gabe bei fortgeschrittener, chronischer Herzinsuffizienz geprüft. Dabei sprechen die aktuellen Daten für günstige Auswirkungen auf Hämodynamik, Symptomatik und Mortalität der Patienten.

Interessenkonflikt

Heda Kvakan erhielt ein Vortragshonorar von Orion Pharma.

Über die Autoren



Heda Kvakan

Dr. med. Heda Kvakan. Jahrgang 1980. 1998–2005 Studium der Medizin an der Medizinischen Universität Wien. 2005–2014 an der Klinik und Poliklinik für Kardiologie und Nephrologie, Helios Klinikum Berlin-Buch tätig. 2012 Fachärztin für

Innere Medizin. 2014–2016 an der Klinik für Innere Medizin und Kardiologie im Herzzentrum Dresden, Universitätsklinik an der Technischen Universität Dresden, tätig. 2016 Fachärztin für Innere Medizin und Kardiologie. Seit 01/2017 Oberärztin an der Klinik für Innere Medizin und Intensivmedizin, Elblandklinikum Radebeul.



Björn Lange

Dr. med. Björn Lange. Jahrgang 1985. 2007–2013 Studium der Medizin an der EMAU Greifswald. 2014–2016 an der Klinik für Innere Medizin und Kardiologie im Herzzentrum Dresden, Universitätsklinik der Technischen Universität Dresden, tätig. 2016 Promotion an der JGU Universität in Mainz. Seit 01/2017 Weiterbildungsassistent im Zentrum für Kardiologie der Universitätsmedizin Mainz.

Korrespondenzadresse

Dr. med. Heda Kvakan
Elblandklinikum Radebeul
Klinik für Innere Medizin und Intensivmedizin
Heinrich-Zille-Straße 13
01445 Radebeul
E-Mail: heda.kvakan@elblandkliniken.de

Literatur

- [1] Nieminen MS et al. Levosimendan: current data, clinical use and future development. *Heart Lung Vessel* 2013; 5: 227–245
- [2] Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart* 2007; 93: 1137–1146
- [3] Crespo-Leiro MG et al. European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry (ESC-HF-LT): 1-year follow-up outcomes and differences across regions. *Eur J Heart Fail* 2016; 18: 613–625
- [4] Braunschweig F, Cowie MR, Auricchio A. What are the costs of heart failure? *Europace* 2011; 13: (Suppl. 02): 13–17
- [5] Gheorghide M et al. Pathophysiologic targets in the early phase of acute heart failure syndromes. *Am J Cardiol* 2005; 96: 11G–17G
- [6] Tacon CL, McCaffrey J, Delaney A. Dobutamine for patients with severe heart failure: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Intensive Care Med* 2012; 38: 359–367
- [7] Nony P et al. Evaluation of the effect of phosphodiesterase inhibitors on mortality in chronic heart failure patients. A meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol* 1994; 46: 191–196
- [8] Follath F et al. Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomised double-blind trial. *Lancet* 2002; 360: 196–202
- [9] McMurray JJ, Pfeffer MA. Heart failure. *Lancet* 2005; 365: 1877–1889
- [10] McMurray JJ. Improving outcomes in heart failure: a personal perspective. *Eur Heart J* 2015; 36: 3467–3470
- [11] Ponikowski P et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016; 37: 2129–2200

- [12] Hochman JS et al. Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. SHOCK Investigators. Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock. *N Engl J Med* 1999; 341: 625–634
- [13] Thiele H et al. Management of cardiogenic shock. *Eur Heart J* 2015; 36: 1223–1230
- [14] Kivikko M et al. Pharmacokinetics of levosimendan and its metabolites during and after a 24-hour continuous infusion in patients with severe heart failure. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2002; 40: 465–471
- [15] Mebazaa A et al. Levosimendan vs dobutamine for patients with acute decompensated heart failure: the SURVIVE Randomized Trial. *JAMA* 2007; 297: 1883–1891
- [16] Packer M et al. Effect of levosimendan on the short-term clinical course of patients with acutely decompensated heart failure. *JACC Heart Fail* 2013; 1: 103–111
- [17] Moiseyev VS et al. Safety and efficacy of a novel calcium sensitizer, levosimendan, in patients with left ventricular failure due to an acute myocardial infarction. A randomized, placebo-controlled, double-blind study (RUSSLAN). *Eur Heart J* 2002; 23: 1422–1432
- [18] Fuhrmann JT et al. Levosimendan is superior to enoximone in refractory cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *Crit Care Med* 2008; 36: 2257–2266
- [19] Landoni G et al. Effects of levosimendan on mortality and hospitalization. A meta-analysis of randomized controlled studies. *Crit Care Med* 2012; 40: 634–646
- [20] Nieminen MS et al. Repetitive use of levosimendan for treatment of chronic advanced heart failure: clinical evidence, practical considerations, and perspectives: an expert panel consensus. *Int J Cardiol* 2014; 174: 360–367
- [21] Garcia-Gonzalez MJ et al. Rationale and design of a randomized, double-blind, placebo controlled multicenter trial to study efficacy, security, and long term effects of intermittent repeated levosimendan administration in patients with advanced heart failure: LAICA study. *Cardiovasc Drugs Ther* 2013; 27: 573–579
- [22] Latva-Hirvela J et al. Effects of levosimendan in experimental acute coxsackievirus myocarditis. *Eur J Clin Invest* 2009; 39: 876–882
- [23] Biteker M et al. Effect of levosimendan and predictors of recovery in patients with peripartum cardiomyopathy, a randomized clinical trial. *Clin Res Cardiol* 2011; 100: 571–577
- [24] Santoro F et al. Safety and feasibility of levosimendan administration in takotsubo cardiomyopathy: a case series. *Cardiovasc Ther* 2013; 31: e133–137
- [25] Gordon AC et al. Levosimendan for the Prevention of Acute Organ Dysfunction in Sepsis. *N Engl J Med* 2016; 10.1056/NEJMoa1609409

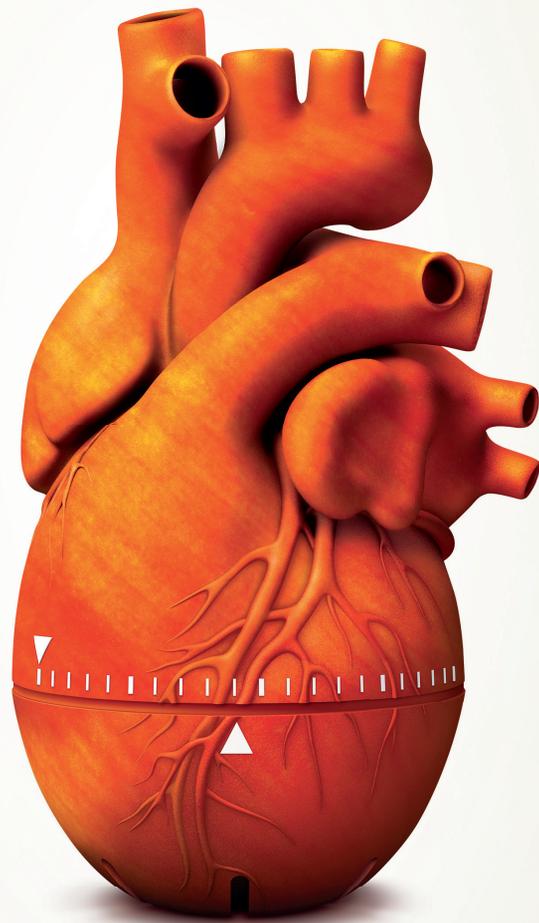
Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0043-102044>
Kardiologie up2date 2017; 13: 47–60
© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
ISSN 1611-6534

SIMDAX[®] – ZEITGEWINN, WENN'S DRAUF ANKOMMT

Denn SIMDAX[®]

- sorgt für eine schonende hämodynamische Stabilisierung, ohne den O₂-Verbrauch zu erhöhen^{1,2}
- verbessert die Symptomatik^{1,2}
- erzielt lang anhaltende Effekte^{1,2}



simdax.de



simdax.at

1. Fachinformation Simdax 2,5 mg/ml, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: November 2016, 2. Pollesello P et al. Int J Cardiol. 2016; 203: 543-548

SIMDAX 2,5 mg/ml, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. **Wirkstoff:** Levosimendan. **Zusammensetzung:** Jeder ml des Konzentrats enthält 2,5 mg Levosimendan. Sonstige Bestandteile: Povidon K12 pyrogenfrei, Citronensäure, Ethanol. **Anwendungsgebiet:** Kurzzeit-Behandlung bei akut dekompensierter schwerer chronischer Herzinsuffizienz (ADHF), wenn eine konventionelle Therapie nicht ausreichend ist und in Fällen, wo die Verabreichung von Inotropika als geeignet betrachtet wird. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Schwere Hypotonie und Tachykardie. Signifikante mechanische Behinderungen, die die ventrikuläre Füllung, den ventrikulären Ausstrom oder beides beeinflussen. Schwer beeinträchtigte Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance <30 ml/min). Schwer beeinträchtigte Leberfunktion. Torsades de Pointes in der Anamnese. **Nebenwirkungen:** Sehr häufig: Kopfschmerzen, Hypotonie, ventrikuläre Tachykardie. Häufig: Hypokaliämie, Schlaflosigkeit, Schwindel, Vorhofflimmern, Tachykardie, ventrikuläre Extrasystolen, Herzversagen, Myokardischämie, Extrasystolen, Übelkeit, Verstopfung, Diarrhoe, Erbrechen, erniedrigte Hämoglobinwerte. Über das Auftreten von Kammerflimmern wurde berichtet. **Warnhinweis:** Enthält 98 Vol.-% Alkohol. Packungsbeilage beachten! **Verschreibungspflichtig. Zulassungsinhaber:** Orion Corporation, Orionintie 1, FI-02200 Espoo, Finnland. **Stand der Information:** November 2016

Bezeichnung des Arzneimittels: SIMDAX 2,5 mg/ml – Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Jeder ml des Konzentrates enthält 2,5 mg Levosimendan. Eine Durchstechflasche mit 5 ml Lösung enthält 12,5 mg Levosimendan. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Povidon, wasserfreie Citronensäure, wasserfreies Ethanol. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Andere Kardio-stimulanzien (Calciumsensitizer), ATC-Code: C01CX08. **Anwendungsgebiete:** SIMDAX ist zur Kurzzeit-Behandlung bei akut dekompensierter schwerer chronischer Herzinsuffizienz (ADHF) indiziert, wenn eine konventionelle Therapie mit intravenösen Diuretika nicht ausreichend ist und in Fällen, wo die Verabreichung von Inotropika als geeignet betrachtet wird. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Levosimendan oder einen der sonstigen Bestandteile. Schwere Hypotonie und Tachykardie. Signifikante mechanische Behinderungen, die die ventrikuläre Füllung, den ventrikulären Ausstrom oder beides beeinflussen. Schwer beeinträchtigte Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance <30ml/min) und schwer beeinträchtigte Leberfunktion. Torsades de Pointes in der Anamnese. Die Informationen zu den Abschnitten Dosierung, besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Nebenwirkungen und allfällige Gewöhnungseffekte sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. **Verschreibungspflichtig/Apothekenpflichtig:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Inhaber der Zulassung:** Orion Corporation, Orionintie 1, 02200 Espoo, Finnland. **Örtlicher Vertreter:** Orion Pharma (Austria) GmbH, Wienerbergstr. 11/12a, 1100 Wien. **Stand der Information:** November 2016