

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaferkrankungen

Levosimendan-Anwendung in der
Intensivmedizin und bei kardiogenem Schock
Heinz G

*Journal für Kardiologie - Austrian Journal
of Cardiology 2002; 9 (Supplementum E), 6-8*

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche

Krause & Pachernegg GmbH
Verlag für Medizin und Wirtschaft
A-3003 Gablitz

www.kup.at/kardiologie

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica

Veranstungskalender

Hybrid-Veranstaltungen der Herausgeber des **Journals für Kardiologie**

Finden Sie alle laufend aktualisierten Termine
auf einem Blick unter

www.kup.at/images/ads/kongress.pdf

Levosimendan-Anwendung in der Intensivmedizin und bei kardiogenem Schock

G. Delle Karth, G. Heinz

■ Hintergrund: Pharmakologie von Levosimendan und Haupteinsatzgebiet

Levosimendan (LS) ist eine neue Substanz aus der Gruppe der Calciumsensitizer. Am Hundemodell einer durch langdauernde, hochfrequente Schrittmacherstimulation induzierten Kardiomyopathie wurden eine positive Inotropie sowie eine günstige Wirkung auf die diastolische Funktion gezeigt [1]. Darüber hinaus übt die Substanz über eine Öffnung ATP-abhängiger K^+ -Kanäle auch vasodilatierende Eigenschaften an der Gefäßmuskulatur aus [2]. In supratherapeutischer Dosierung ist eine Phosphodiesterasehemmung beschrieben [3]. Ansatzpunkt der Substanz ist das Troponin C des kontraktilen Apparates, das im Ruhezustand für eine Hemmung der Myosin-Aktin-Interaktion verantwortlich ist. Durch Einstrom von Kalzium wird eine Konformationsänderung des Troponinkomplexes bewirkt und eine Wechselwirkung der Aktin- und Myosinfilamente ermöglicht. Diese Konformationsänderung wird durch LS stabilisiert [2, 3]. Damit LS seine positiv inotrope Wirkung entfalten kann, ist also das Vorhandensein intrazellulären Kalziums nötig [3]. Zum Unterschied von anderen positiv inotropen Substanzen wirkt LS aber *nicht über eine Erhöhung* der intrazellulären Kalziumkonzentration [2, 3]. Perioperativ wurde bei aortokoronarer Bypassoperation keine Veränderung der Sauerstoffextraktion (also keine Erhöhung des Sauerstoffverbrauchs) sowie des Metabolismus der Freien Fettsäuren, von Glukose, Pyruvat oder Laktat gefunden [4]. Im oben bereits erwähnten Modell wurden auch ausgeprägte „Antistunning“-Eigenschaften beschrieben [5].

Klinische Studien liegen vor allem zum Einsatz bei chronischer dekompensierter Herzinsuffizienz vor [6–8]. Die Einsatzdauer betrug in den meisten Studien 24 Stunden, und die Substanz ist in Österreich seit etwa einem Jahr bei akut dekompensierter Herzinsuffizienz für eine Anwendung über 24 h zugelassen. Im Rahmen einer Dosisesskalierungsstudie wurde über 6 h infundiert [6]. Darüber hinaus liegen erste Daten zum Langzeiteinsatz über 7 Tage vor [9]. Alle Studien zeigen im wesentlichen einen Anstieg des Schlagvolumens um ca. 25–28 % [6, 7], eine Zunahme des Cardiac Index (CI) um bis zu 39 % [6, 7] sowie einen Rückgang der links- und rechtsventrikulären Füllungsdrücke und des systemarteriellen und des pulmonalarteriellen Druckes [6, 7]. Bei bis zu 85 % der Patienten gelang eine Steigerung des CI um zumindest 25 % und/oder eine Reduktion des pulmonalkapillären Verschlussdrucks (PCPW) um mindestens 25 % [7]. Vor allem in höheren Dosisbereichen (ab ca. 0,3 $\mu\text{g/kg/min}$) bzw. bei 0,6 $\mu\text{g/kg/min}$ [6, 7] sowie beim Einsatz über 7 Tage [8] wurde ein signifikanter Anstieg der Herzfrequenz beobachtet. Entsprechend dem Ergebnis verschiedener Dosisfindungsstudien werden die Gabe eines Bolus von 12–24 $\mu\text{g/kg/min}$ sowie eine 24stündige Dauerinfusion von 0,05 bis 0,2 $\mu\text{g/kg/min}$ empfohlen.

■ Einsatz von Levosimendan in der Intensivmedizin

Über den Einsatz im intensivmedizinischen Bereich liegen vergleichsweise spärliche Daten vor. In der oben schon zitierten Studie wurden Patienten mit normaler linksventrikulärer Auswurfraction bei aortokoronarer Bypassoperation placebokontrolliert zwei verschiedene Bolusdosen über 5 Minuten verabreicht [4]. Es kam zu einem signifikanten Anstieg von Schlagvolumen, Herzminutenvolumen (HMV), Koronarsinusblutfluß und Herzfrequenz, wobei die Größenordnung der beobachteten Effekte in dieser vergleichsweise jungen und gesunden Population (mittleres Alter 56–59 Jahre, normale Auswurfraction) natürlich ausgeprägter waren. So betrug das Schlagvolumen 10 Minuten nach Gabe eines 24 $\mu\text{g/kg}$ -Bolus 93 ml, das HMV stieg nach 30 Minuten im Mittel (!) auf über 6 l/min [4]. Das über die Größenordnungen der beobachteten Effekte Gesagte gilt sinngemäß auch für eine andere Studie an Patienten mit Operationen an der Herz-Lungen-Maschine [10]. Nach Verabreichung einer Bolusgabe von 18 $\mu\text{g/kg/min}$ und einer 6stündigen Infusion von 0,2 $\mu\text{g/kg/min}$ stieg das HMV auf im Mittel 7–8 l/min. Dies sind Werte, die bei chronisch herzinsuffizienten (oder auch gewissen akut kritisch kranken) Patienten nicht erreicht werden können. Im übrigen entspricht das Wirkprofil dem von herzinsuffizienten Patienten bekannten: Abfall der links- und rechtsventrikulären Füllungsdrücke sowie Abnahme des peripheren und pulmonalarteriellen Gefäßwiderstandes und der entsprechenden Drücke [10].

■ Kardiogener Schock

Tabelle 1 zeigt die allgemein akzeptierte Definition des kardiogenen Schocks [11]. Es sind dies vor allem die kritische Verminderung des Blutdrucks und des Herzminutenvolumens bei Vorliegen eines erhöhten linksventrikulären Füllungsdrucks *und* die klinischen Zeichen der Organminderperfusion (Unruhe, Verwirrtheit, Oligoanurie, kalte Extremitäten). Als Ausdruck der Organminderperfusion sieht man in fortgeschrittenen Stadien eine Erhöhung des Laktats. Es handelt sich beim kardiogenen Schock um ein akutes Geschehen. Bei chronisch herzinsuffizienten Patienten findet man oft ähnli-

Tabelle 1: Kardiogener Schock, Definition

- Systolischer arterieller Druck < 90 mmHg
- Cardiac Index < 2,2 l/min/m²
(Arteriovenöse Sättigungsdifferenz > 5,5 ml/dl, O₂-Extraktionsrate > 30 %)
- Pulmonalkapillärer Verschlussdruck > 15 mmHg
- Verminderte Organperfusion
(Zyanose, kühle Extremitäten, Oligurie, Schockleberzeichen mentaler Status)

che hämodynamische Werte, jedoch ohne die klinischen Zeichen der Organminderperfusion und ohne Erhöhung des Laktats. Die Prognose des kardiogenen Schocks ist nach wie vor ernst. Trotz Einsatzes des gesamten medikamentösen und interventionellen Armamentariums liegen die Mortalitätsraten immer noch bei ca. 60 % [12, 13]. Trotz der verbesserten Prognose des akuten Myokardinfarkts durch Einführung neuer medikamentöser und interventioneller Therapieverfahren ist der Prozentsatz an Patienten, die im Rahmen eines akuten Myokardinfarkts einen kardiogenen Schock erleiden, mit ziemlich genau 7 % konstant geblieben [12].

Über den Einsatz von LS bei kardiogenem Schock liegen bislang nur anekdotische Erfahrungen vor. In der LIDO (Levosimendan vs Dobutamin)-Pilotstudie 1021a wurden ein Patient in der LS- und zwei Patienten in der Dobutamingruppe mit kardiogenem Schock eingeschlossen [14]. Es fand sich ein Anstieg des CI um 1,51 l/min mit LS (12 µg-Bolus, 0,2 µg/kg/min-Dauerinfusion) und um 0,63 l/min unter Dobutamin [14]. Der PCPW blieb unverändert unter LS und sank um 1,5 mmHg in der Dobutamingruppe mit kardiogenem Schock [14].

In der soeben publizierten RUSSLAN-Studie wurden Patienten mit akutem Myokardinfarkt und Low-Output-Syndrom placebokontrolliert mit LS behandelt. Der Anteil an Patienten im Schock ist nicht spezifiziert. Es hatten in den 4 Dosisgruppen aber nur 4,0 bis 9,8 % der Patienten zusätzliche Inotropika und zwischen 6 und 14 % Dopamin erhalten, so daß der Prozentsatz an Patienten im Schock nicht sehr hoch gewesen sein dürfte [1].

■ Kardiogener Schock – eigene Erfahrungen

Nachfolgend seien unsere Erfahrungen mit dem adjuvanten Einsatz von LS bei 10 Patienten im kardiogenen Schock kurz dargestellt.

Patienten und Methoden

Es wurden 10 Patienten (Alter $71,9 \pm 6,1$ Jahre, m/f 9/1) mit schwerem kardiogenem Schock, die auch nach Ausschöpfung aller Maßnahmen nicht zu stabilisieren waren, offen mit LS behandelt. Es kamen die obengenannten Definitionen des kardiogenen Schocks zur Anwendung. Die Patienten waren darüber hinaus unselektiert. Der APACHE II-Score betrug $26,7 \pm 10$, es handelte sich also um ein schwerkrankes Kollektiv an Patienten. Die Ätiologien des kardiogenen Schocks waren ausgedehnter akuter Myokardinfarkt ($n = 4$), dekompensierte Kardiomyopathie ($n = 2$), restriktive Kardiomyopathie bei Amyloidose mit bereits deutlich reduzierter systolischer Funktion ($n = 1$), spätes Transplantatversagen ($n = 1$) sowie postoperativer kardiogener Schock nach Operation am offenen Herzen ($n = 2$). Sieben Patienten waren im akuten Nierenversagen (Hämofiltration zum Zeitpunkt der LS-Infusion, $n = 2$), 7 benötigten eine maschinelle Beatmung und Sedoanalgesie. Zur Sedoanalgesie wurden Midazolam und Fentanyl angewandt. Alle Patienten benötigten hochdosiert Katecholamine (Noradrenalin, $n = 8$ und/oder Adrenalin, $n = 2$). Die Dosen von Noradrenalin und Adrenalin werden in dieser Arbeit als kumulative Dosen (Adrenalin + Noradrenalin) angegeben. Ein Patient erhielt zusätzlich zu LS Dobutamin.

Drei Patienten (alle mit akutem Myokardinfarkt) wurden während der LS-Therapie mit einer intraaortalen Ballonpumpe behandelt. Bei einem Patienten mit Myokardinfarkt konnte aufgrund der peripheren Gefäßsituation eine IABP nicht gelegt werden. Zwei weitere Patienten mit postoperativem kardiogenem Schock wurden mit einer IABP behandelt, jedoch nicht zum Zeitpunkt der LS-Infusion.

LS wurde als Dauerinfusion von 0,1 µg/kg/min über 24 Stunden verabreicht. Es wurde kein Bolus gegeben. Alle Patienten waren entsprechend der klinischen Notwendigkeit mit einem Pulmonalkatheter instrumentiert. Hämodynamik und Sauerstofftransportgrößen wurden zu den Zeitpunkten 0 (Basis), 8, 16 und 24 Stunden evaluiert. Die statistische Auswertung erfolgte mittels Students-t-Test und Einweg-ANOVA. Alle Angaben erfolgen als Mittelwert $\pm$ Standardabweichung.

Resultate

Bei allen Patienten fand sich initial die hämodynamische Konstellation des kardiogenen Schocks. Bei 7/10 Patienten war auch die Laktatkonzentration erhöht, sie betrug im Mittel $3,6 \pm 2,4$ mmol/l. Unter LS kam es zu einem signifikanten Anstieg des CI (von $1,8 \pm 0,4$ auf $2,4 \pm 0,6$ l/min/m², $p = 0,032$) und einer signifikanten Reduktion des peripheren Gefäßwiderstandes (von 1559 ± 430 auf 1109 ± 202 dyn $\times$ sec $\times$ cm⁻⁵, $p = 0,001$) nach 24 Stunden. Die übrigen hämodynamischen Werte, v. a. der Blutdruck und die Füllungsdrücke, änderten sich im Verlauf nicht signifikant. Bei Berücksichtigung der individuellen maximalen Veränderungen fand sich bei 8 Patienten ein Anstieg des LVSWI und bei 9 Patienten ein Rückgang des PCPW. Im Mittel kam es zu einem statistisch signifikanten Anstieg des LVSWI (von $14,7 \pm 5$ auf $18,9 \pm 6$ g $\times$ m $\times$ m⁻², $p = 0,031$) und zu einem signifikanten Rückgang des PCPW (von $19,1 \pm 6$ auf $14,4 \pm 5$ mmHg, $p = 0,014$). Vasopressorendosen mußten bei 4 Patienten gesteigert und konnten bei 5 Patienten reduziert werden. Für die Gruppe als Ganzes war diese Veränderung nicht signifikant. Es waren höchste Dosen an Katecholaminen bei diesen schwerkranken Patienten notwendig. Vor allem bei Patienten, die innerhalb von 36 h verstarben ($n = 2$), mußten die Katecholamine auf exorbitante Werte auf jenseits 1 µg/kg/min gesteigert werden. In der Gruppe der 36-h-Überlebenden kam es zu einer deutlichen Reduktion des Laktats, die jedoch nicht das Niveau der statistischen Signifikanz erreichte. Bei zwei 36-h-Versagern kam es zu einem deutlichen weiteren Anstieg des Laktats. Bei diesen Patienten lagen die Ausgangslaktatwerte mit 8,5 und 5,8 mmol/l schon sehr hoch. Sechs der 10 Patienten sind verstorben, 4 an therapierefraktärem kardiogenem Schock, einer an einer Mesenterialembolie sowie einer an einer zerebralen Blutung.

Die Ergebnisse zeigen, daß LS in der Lage ist, auch bei diesen höchstgradig kompromittierten, kritisch kranken Patienten mit kardiogenem Schock die hämodynamische und metabolische Situation zu verbessern.

■ Zusammenfassung

Mit LS steht eine neue Substanz aus der Gruppe der Calciumsensitizer mit positiv inotropen, lusiotropen, vasodilatierenden und Antistunning-Eigenschaften zur Verfügung, die zum

Unterschied von allen anderen positiv inotropen Substanzgruppen die intrazelluläre Kalziumkonzentration nicht erhöht. Umfangreiche Erfahrungen gibt es bislang zum Einsatz bei chronischer, katecholaminpflichtiger Herzinsuffizienz. Im Rahmen von Operationen am offenen Herzen wurde LS angewandt. Eigene Erfahrungen zeigen, daß auch ein Einsatz als adjuvante Therapie im kardiogenen Schock möglich und die Hämodynamik günstig zu beeinflussen ist.

Literatur

1. Pagel PS, McGough MF, Hettrick DA, Lowe D, Tessmer JP, Jamali IN, Warltier DC. Levosimendan enhances left ventricular systolic and diastolic function in conscious dogs with pacing induced cardiomyopathy. *J Cardiovasc Pharmacol* 1997; 29: 563–73.
2. Figgitt DP, Gillies PS, Goa KL. Levosimendan. *Drugs* 2001; 61: 613–27.
3. Ajiro Y, Hagiwara N, Katsube Y, Sperelakis N, Kasanuki H. Levosimendan increases L-type Ca^{2+} current via phosphodiesterase-3 inhibition in human cardiac myocytes. *Eur J Pharmacol* 2002; 435: 27–33.
4. Lilleberg J, Nieminen MS, Akkula J, Heikkilä L, Kuitunen A, Lehtonen L, Verkkala K, Mattila S, Salmenperä M. Effects of a new calcium sensitizer, levosimendan, on haemodynamics, coronary blood flow and myocardial substrate utilization early after coronary artery bypass grafting. *Eur Heart J* 1998; 19: 660–8.
5. Jamali IN, Kersten JR, Pagel PS, Hettrick DA, Warltier DC. Intracoronary levosimendan enhances contractile function of stunned myocardium. *Anesth Analg* 1997; 85: 23–9.
6. Slawsky MT, Colucci WS, Gottlieb SS, Greenberg BH, Haeusslein E, Hare J, Hutchins S, Leier CV, LeJemtel TH, Loh E, Nicklas J, Ogilby D, Singh BN, Smith W. Acute hemodynamic and clinical effects of levosimendan in patients with severe heart failure. *Circulation* 2000; 102: 2222–7.
7. Nieminen MS, Akkila J, Hasenfuss G, Kleber FX, Lehtonen LA, Mitrovic V, Nyquist O, Remme WJ. Hemodynamic and neurohumoral effects of continuous infusion of levosimendan in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1903–12.
8. Follath F, Cleland JGF, Just H, Papp JGY, Scholz H, Peuhkurinen K, Harjola VP, Mitrovic V, Abdalla M, Sandell E-P, Lehtonen L. Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomized double blind trial. *Lancet* 2000; 360: 196–202.
9. Kivikko M, Anttila S, Eha J, Lehtonen L, Penttinen PJ. Pharmacodynamics and safety of a new calcium sensitizer, levosimendan and its metabolites during extended infusion in patients with severe heart failure. *J Clin Pharmacol* 2002; 42: 43–51.
10. Nijhawan N, Nicolosi AC, Montgomery MW, Aggarwal A, Pagel PS, Warltier DC. Levosimendan enhances cardiac performance after cardiopulmonary bypass: a prospective, randomized placebo-controlled trial. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999; 34: 219–28.
11. Califf RM, Bengtson JR. Cardiogenic shock. *N Engl J Med* 1994; 330: 1724–30.
12. Goldberg RJ, Samad NA, Yarzebski J, Gurwitz J, Bigelow C, Gore JM. Temporal trends in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1999; 340: 1162–8.
13. Hochmann JS, Sleeper LA, Webb JG, Sanborn TA, White HD, Talley JD, Buller CE, Jacobs AK, Slater JN, Col J, McKinlay SM, LeJemtel TH, for the SHOCK investigators. Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *N Engl J Med* 1999; 341: 625–34.
14. Follath F, Hinkka S, Jäger D, Just H, Mitrovic V, Papp JG, Peuhkurinen K, Sandell EP, Takkunen O, Lehtonen L. Dose-ranging and safety with intravenous levosimendan in low-output heart failure: experience in three pilot studies. An outline of the levosimendan infusion versus dobutamine (LIDO) trial. *Am J Cardiol* 1999; 83: 21(I)–25(I).
15. Moiseyev VS, Pöder P, Andrejevs N, Ruda MY, Golikov AP, Lazebnik LB, Kobalsava ZD, Lehtonen LA, Laine T, Nieminen MS, Lie KI, on behalf of the RUSSLAN study investigators. Safety and efficacy of a novel calcium sensitizer, levosimendan, in patients with left ventricular failure due to an acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2002; 23: 1422–32.

Korrespondenzadressen:

Dr. med. Georg Delle Karth
Universitätsklinik für Innere Medizin II
Abteilung Kardiologie
A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20
E-Mail: georg.delle-karth@univie.ac.at

a.o. Univ.-Prof. Dr. med. Gottfried Heinz
Universitätsklinik für Innere Medizin II
Abteilung Kardiologie
A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20
E-Mail: gottfried.heinz@univie.ac.at

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ Bestellung e-Journal-Abo

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum

Disclaimers & Copyright

Datenschutzerklärung