

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislauserkrankungen

Levosimendan - Aktuelle Studien und klinische Erfahrungen

Stanek B

*Journal für Kardiologie - Austrian
Journal of Cardiology 2003; 10
(12), 565-569*

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche



Offizielles
Partnerjournal der ÖKG



Member of the ESC-Editor's Club



Offizielles Organ des
Österreichischen Herzfonds



ACVC
Association for
Acute CardioVascular Care

In Kooperation
mit der ACVC

Indexed in ESCI
part of Web of Science

Indexed in EMBASE

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

P.b.b. 02Z031105M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-

Veranstaltungskalender

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 – Aktuelle Studien und klinische Erfahrungen

B. Stanek

■ Zusammenfassung

Nur 1/4 aller Patienten, die zur Behandlung der Herzinsuffizienz in ein Spital aufgenommen werden müssen, haben noch mehr als geschätzte 5 Jahre zu leben. Diese Statistik ist zwar alarmierend, es mag aber daran liegen, daß die meisten bisherigen intravenösen positiv inotropen Substanzen ungünstig in den Kalziumhaushalt der Myokardzelle eingreifen. Ein alternatives Konzept besteht darin, die Kalziumbindung an die kontraktilen Proteine zu verstärken und so die Kontraktionskraft zu erhöhen. Bisherige klinische Studien und Anwendungsbeobachtungen mit dem neuen Kalziumsensitizer Levosimendan bestätigen nicht nur die hämodynamische Effizienz dieses neuen Prinzips, sondern geben auch zu der Hoffnung Anlaß, gefährliche Nebenwirkungen traditioneller inotroper Substanzen überwunden zu haben. Wenn auch noch keine regulären Mortalitätsstudien vorliegen, scheint doch die Aussicht, nicht nur Lebensqualität, sondern vielleicht auch Lebenszeit zu gewinnen, einen Schritt nähergerückt zu sein.

■ Einleitung

Die intravenöse Behandlung der kardialen Dekompensation hat sich ein halbes Jahrhundert lang auf die Katecholamine, insbesondere Dobutamin und Dopamine gestützt. Für diese klinische Praxis verbindliche Empfehlungen im Sinne der „Evidence-Based Medicine“ festzuschreiben, scheiterte allerdings. Die Situation ist eine völlig andere, seit der neue Kalziumsensitizer Levosimendan für die Behandlung der kardialen Dekompensation zur Verfügung steht [1]. Allein in LIDO (Levosimendan Infusion versus Dobutamin in severe low Output heart failure) wurden 100 Patienten mit Dobutamin behandelt [2]. Somit stehen auf einen Schlag mehr Daten über Dobutamin zur Verfügung, als in allen bisherigen Studien zusammen [3]. Levosimendan hat dadurch im gemischten Chor der positiv inotropen Substanzen eine wichtige Stimme zugeteilt bekommen [4–7].

■ Wirkmechanismen von Levosimendan

Levosimendan ist eine Wirksubstanz mit mehreren Angriffspunkten. Das kann bei der Behandlung der kardialen Dekompensation, einer komplexen klinischen Kreislaufstörung, durchaus von Vorteil sein. Auch Angiotensin Converting Enzym-Hemmer und Betablocker, erfolgreich in der Herzinsuffizienz eingesetzte Therapien, haben multiple Wirkmechanismen. Als primärer Wirkmechanismus von Levosimendan wird die Zunahme der Kontraktilität des Myokards angesehen. Diese positiv inotrope Wirkung verdankt Levosimendan seiner Bindung an Troponin C [8–11]. Dadurch bleibt die Konfiguration, die in Anwesenheit von Kalziumionen die Ver-

kürzung der kontraktilen Proteine auslöst und erhält, länger bestehen. („Kalziumsensibilisierung“). Diese Wirkung ist streng kalziumabhängig und nur möglich, solange die freie Kalziumionenkonzentration innerhalb der Myozyten ausreichend hoch ist [12]. Das ist in der Systole der Fall, nicht aber in der Diastole. In der Diastole endet somit die Kalziumsensibilisierung wieder, und der Relaxationsmechanismus läuft ungestört ab [12–17]. Auch wird durch die Kalziumsensibilisierung *per se* die Zelle nicht mit Kalzium überladen [12].

Hier unterscheidet sich Levosimendan von bisherigen positiv inotropen Substanzen, insbesondere von Pimobendan, ein Wirkstoff, der im selben Dosisbereich sowohl Kalziumsensibilisierung als auch Phosphodiesterasehemmung vereint. Dadurch kann Pimobendan eine Kalziumüberladung der Zelle herbeiführen und die diastolische Entspannung behindern [16]. Durch die Kalziumüberladung werden Arrhythmien sowie Funktionsstörungen ausgelöst, die sogar bis zum Zelltod führen können. Levosimendan wirkt außerdem auf das sarkoplasmatische Retikulum der Myokardzelle, indem es einerseits den Kalziumausstrom aus diesem Speicher (Systole) verstärkt und andererseits die Kalziumwiederaufnahme ins sarkoplasmatische Retikulum (Diastole) fördert [18]. Auch das kann sich positiv auf die Kontraktion auswirken. Levosimendan ist zudem eine vasoaktive Substanz im Sinne einer arteriellen und venösen Vasodilatation. Diese Wirkung beruht darauf, daß Levosimendan die ATP-sensitiven Kaliumkanäle der glatten Gefäßmuskulatur öffnet [19–23]. Schließlich wurde *in vitro* auch eine selektive Phosphodiesterase-III-Hemmung von Levosimendan beobachtet. Dieser Effekt kommt aber nur bei Konzentrationen zum Tragen, die den therapeutischen Dosisbereich übersteigen [24].

■ Pharmakokinetik

Levosimendan wurde als intravenöses Medikament entwickelt. Wird ein schneller Wirkungseintritt gewünscht, kann ein Bolus von 6–12 µg/kg vorgegeben werden. Bisherige Erfahrungen zeigen aber, daß die klinische Stabilisierung auch ohne Bolus gelingt [25, 26]. Bei konstanter Infusionsrate erreicht Levosimendan auch ohne Bolus nach 3–4 Stunden seinen therapeutischen Wirkspiegel. Die Halbwertszeit von Levosimendan ist kurz, etwa eine Stunde. Eine eingeschränkte Nierenfunktion hat keinen Einfluß auf die Levosimendanspiegel im Plasma. Levosimendan wird zu 5 % zu einem aktiven Metaboliten mit langer Halbwertszeit (bis zu 80 Stunden) umgebaut. Der Plasmaspiegel dieses aktiven Metaboliten wurde beim Absetzen einer 24stündigen Levosimendaninfusion sowie in den darauffolgenden 24 Stunden gemessen [27]. Es zeigte sich dabei ein ständiger Anstieg bis zu einer 4fachen Erhöhung. Zur gleichen Zeit waren alle hämodyna-

mischen Wirkungen von Levosimendan noch voll erhalten. Selbst bei einer Infusionsdauer von 7 Tagen entwickelt sich keine Toleranz gegenüber der hämodynamischen Wirkung von Levosimendan [28] und nach dem Absetzen ist die Hämodynamik keinem „Rebound“ ausgesetzt. Möglicherweise sind die meisten längeranhaltenden Wirkungen von Levosimendan auf seinen aktiven Metaboliten zurückzuführen.

■ Hämodynamik

Wie die klinischen Hämodynamikstudien übereinstimmend zeigen, bewirkt Levosimendan in der schweren Herzinsuffizienz eine Steigerung des Cardiac Output (bis zu 40 %) und eine Abnahme des pulmonalen Wedgedrucks (bis zu 50 %) [27–31]. Selbst bei einer Infusionsdauer von 7 Tagen entwickelte sich keine Toleranz gegenüber der hämodynamischen Wirkung von Levosimendan [28], und nach dem Absetzen ist die Hämodynamik keinem „Rebound“ ausgesetzt. Der Zuwachs des Cardiac Output nach Levosimendan kommt dem Herzen, der Leber und den Nieren zugute, während der Zustrom zur ruhenden Skelettmuskulatur gleich bleibt [32]. Zu welchen Teilen die hämodynamischen Wirkungen von Levosimendan durch seine kardiale Kontraktilitätssteigerung bzw. durch periphere, arterielle und venöse Vasodilatation bedingt sind, bleibt offen. Levosimendan wirkt unter experimentellen Bedingungen als koronarer Vasodilator [20]. In einer doppelblinden klinischen Studie wurde ein Anstieg der Koronardurchblutung gegenüber Placebo beobachtet [33]. Unter den Bedingungen der balancierten Vasodilatation durch Levosimendan bleibt der Sauerstoffverbrauch des Herzens entweder gleich [29, 34] oder sinkt [35].

■ Wirkungen auf die Herzfrequenz

Levosimendan verkürzt die Refraktärperiode des Sinusknotens, was für einen direkten chronotropen Effekt der Substanz verantwortlich sein könnte. Bei Gesunden beeinflusst Levosimendan die Herzfrequenz jedoch nicht [33, 36]. Bei Patienten mit Herzinsuffizienz kann es zu einem Anstieg der Herzfrequenz kommen [30, 31], was jedoch eher die sympathische Gegenregulation zu einem übermäßig gesenkten Füllungsdruck des Herzens widerspiegelt. Daß der Frequenzanstieg nach Levosimendan bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz (und *a priori* höheren Füllungsdrücken) weniger ausgeprägt ist, entspricht dieser Interpretation [30]. Levosimendan führte in verschiedenen Ischämie-Modellen nicht zu Rhythmusstörungen [20, 37, 38]. Auch in den kontrollierten klinischen Studien wurden Arrhythmien (Vorhofflimmern, supraventrikuläre Tachykardie, ventrikuläre Extrasystolen, ventrikuläre Tachykardie) nicht öfter beobachtet als unter Placebo [39].

■ Klinische Studien

In RUSSLAN (Randomized Study on Safety and Effectiveness of Levosimendan in patients with left ventricular failure due to an acute myocardial infarction) wurden 504 Patienten mit koronarer Herzkrankheit eingeschlossen, die nach akutem Myokardinfarkt kardial dekompensiert sind [40]. Der primäre

Endpunkt war das Auftreten von Komplikationen (Ischämie, Hypotension), wobei 4 steigende Dosen von Levosimendan (Bolus 6–24 µg, Infusion 0,1; 0,2; 0,4 µg/kg/min, 6 Stunden) mit Placebo verglichen wurden. Diesen Endpunkt erreichten 13,4 % der Patienten unter Placebo und 10,8 % unter Levosimendan (n. s.). Unter der höchsten Levosimendandosis waren es allerdings 19 %, was mit $p = 0,054$ einen Trend zur Dosisabhängigkeit zeigte. Der klinische Verlauf und die Mortalität wurden als sekundäre Endpunkte erfaßt. Unter Levosimendan kam es seltener zu einer Progression des Pumpversagens, zusätzliche intravenöse Therapien waren weniger oft erforderlich (7 % vs. 13 %). Die Mortalitätsraten wurden mit 11,7 % vs. 19,6 % nach 2 Wochen signifikant verringert, eine Reduktion, die nach 6 Monaten erhalten blieb. Eine Dosisabhängigkeit fand sich bei der Mortalität nicht.

In LIDO, einer europäischen Multicenter-Studie, wurde Levosimendan (Bolus, initial 0,1; maximal 0,2 µg/kg/min) doppelblind mit Dobutamin (initial 5, maximal 10 µg/kg/min) bei 203 Patienten mit „katecholaminpflichtiger“ Herzinsuffizienz verglichen [2]. 50 % der Patienten hatten eine chronische ischämische Kardiomyopathie, bei 50 % hatte die kardiale Dekompensation andere Ursachen (meist idiopathische dilatative Kardiomyopathie, einige postoperative Patienten). Es wurden rigorose hämodynamische Ziele (z. B. 30 % Anstieg des Cardiac Output, 25 % Abfall des pulmonalen Wedgedrucks) festgelegt, die nach 24 Stunden von signifikant mehr (28 %) der Patienten in der Levosimendangruppe erreicht wurden, als in der Dobutamingroup (15 %). Die Effekte von Dobutamin waren 6 Stunden nach Ende der Infusion nahezu abgeklungen, nach Levosimendan war der Cardiac Output noch um durchschnittlich 0,8 L/min höher, der Wedgedruck um 6 mmHg niedriger als zu Beginn. Die Wirkung von Dobutamin auf Cardiac Output und Wedgedruck wurde bei Patienten, die Betablocker erhielten, abgeschwächt, bei Levosimendan verstärkt. 13 Patienten hatten unter Dobutamin eine Tachykardie, unter Levosimendan nur 4 Patienten. Bei 7 Patienten unter Dobutamin (aber bei keinem Patienten unter Levosimendan) kam es zu einer akuten Ischämie des Myokards. Die bessere Wirksamkeit von Levosimendan wird also keineswegs mit einem Verlust an Arzneimittelsicherheit erkauft. In den ersten 6 Monaten konnten die Patienten nach Levosimendan 157 Tage ohne Spitalsaufnahme verbringen, nach Dobutamin nur 133 Tage, was natürlich auch mit weniger Kosten verbunden ist [41]. Die generelle Mortalität, ein sekundärer Endpunkt, betrug in der Levosimendangruppe nach einem Monat 8 %, nach 6 Monaten 26 %. In der Dobutamingroup starben 17 % nach 1 Monat, 38 % nach 6 Monaten. Zusammenfassend bestätigte die LIDO-Studie somit die Überlegenheit von Levosimendan über Dobutamin in der Therapie der schweren „katecholaminpflichtigen“ Herzinsuffizienz.

■ Mortalität

Zur Frage der Todesart bzw. Todesursache wurden die Daten von 1004 Patienten aus LIDO, RUSSLAN und zwei weiteren kontrollierten doppelblinden Studien herangezogen [42]. Nach einem Monat waren 100 Patienten gestorben, 8,5 % in den Levosimendangruppen (0,4 % plötzlicher Herztod) und 13,4 % (2,3 % plötzlicher Herztod) in den Kontrollgruppen. In LIDO betrug die Mortalität wegen protrahiertem Kreislaufversagen unter Levosimendan 2,9 %, unter Dobutamin 10 %.

Dieser Vorteil wurde nicht durch höhere Raten von plötzlichem Herztod bzw. Arrhythmietodesraten erkauft. In RUSSLAN betrug die Mortalität 11,7 % unter Levosimendan vs. 19,6 % unter Placebo. Ein plötzlicher Herztod unter Levosimendan war mit 3 % signifikant seltener als unter Placebo (12,7 %). Unter Levosimendan trat bei 1 % der Tod durch Myokardruptur ein, unter Placebo bei 4,9 %.

■ Klinische Erfahrungen

Die unmittelbare günstige Wirkung von Levosimendan auf die Hämodynamik sowie seine relative Sicherheit im Vergleich zu herkömmlichen intravenösen Therapien wurden auch in diversen Anwendungsbeobachtungen bestätigt, die auf dem Kongreß „Heart Failure Update 2003“ in Straßburg präsentiert wurden.

In Portugal wurden 32 Patienten, die Mehrzahl mit idiopathischer dilatativer Kardiomyopathie, mit Levosimendan behandelt [26]. Nach einem 10-Minuten-Bolus von 3–12 µg/kg, den jedoch nur die 29 hämodynamisch stabilen Patienten erhielten, wurde Levosimendan in der klinisch üblichen Dosis von 0,1–0,2 µg/kg/min 24 Stunden lang infundiert. Am Ende der Behandlung war der systolische Blutdruck um durchschnittlich 11 mmHg angestiegen, die Herzfrequenz um 12 Schläge/min abgesunken. Das NYHA-Stadium verbesserte sich von IV auf II–III, und es kam eine ausgeprägte Diurese in Gang (von durchschnittlich 57 ml/h auf 130 ml/h 24 Stunden nach Levosimendan). Nach 48 Stunden war die gesteigerte Diurese noch immer erhalten. Alle Veränderungen waren im Vergleich mit dem Wert vor Levosimendan signifikant. Wie bereits in retrospektiven Analysen der großen kontrollierten Studien festgestellt worden war, war die Wirkung von Levosimendan von der vorbestehenden Nierenfunktion und vom Alter der Patienten unabhängig.

In Griechenland wurden von D. Cokkinos 20 Patienten mit schwerer chronischer Herzinsuffizienz mit Levosimendan behandelt. Neun Patienten erhielten 2–8 Levosimendaninfusionen im Abstand von einigen Wochen. Der initiale Effekt (erste 24stündige Infusion) wurde sowohl hämodynamisch als auch echokardiographisch dokumentiert. Der systolische Blutdruck und die Herzfrequenz blieben konstant, während der Rechtsvorhofdruck und der linksventrikuläre endsystolische Durchmesser tendenziell, der systolische Rechtsventrikeldruck (von 42 auf 39 mmHg), der systolische Pulmonaldruck (von 48 auf 41 mmHg) und der Wedgedruck (von 24 auf 20 mmHg) signifikant abfielen. In den folgenden 6 Monaten kam es nur bei 5 Patienten zu einem weiteren Spitalsaufenthalt wegen kardialer Dekompensation. Bei 4 dieser Patienten wurde nur eine Levosimendaninfusion verabreicht. Sieben Patienten waren gestorben, 3 trotz wiederholter Levosimendangabe.

In Brasilien wurde die BELIEF-Studie durchgeführt [25]. Es nahmen 115 Patienten mit schwerer chronischer Herzinsuffizienz (ischämisch, idiopathisch, Morbus Chagas etc.) teil. Levosimendan wurde über einen Zeitraum von 24 Stunden mit oder ohne Bolusvorgabe verabreicht. 79 % der Patienten erreichten das vorgegebene Therapieziel, d. h. sie konnten ohne zusätzliche inotrope oder vasoaktive Unterstützung stabilisiert aus dem Spital entlassen werden. Die Gabe eines Bolus spielte dabei keine Rolle, vielmehr trat bei jenen 20 % der Patienten, die nur die Dauerinfusion erhielten, seltener ein relevanter Blutdruckabfall auf. Ein niedriger Blutdruck (vor

oder während Levosimendan) stellte sich als unabhängiger Faktor für die Notwendigkeit eines längeren Spitalsaufenthaltes mit zusätzlichen Maßnahmen heraus.

■ Wirkungen auf neurohumorale Systeme

Einige Studien zeigen bereits, daß Levosimendan bei schwerer Herzinsuffizienz keine ungünstigen neurohumoralen Effekte evoziert [43–45]. Nur bei mäßiger Herzinsuffizienz wurden unter Levosimendan geringfügige Anstiege des Plasmanoradrenalin (bei höherer Herzfrequenz) gefunden, die auf eine Aktivierung des Sympathikus hinweisen [30]. Bei schwerer Herzinsuffizienz änderte sich das Noradrenalin nicht, während die Spiegel von Endothelin deutlich absanken [43]. Bei 14 Patienten mit kardialer Dekompensation bewirkte eine 24stündige Levosimendangabe (0,1 µg/kg/min nach einem 12 µg/kg Bolus) eine Zunahme der Ejektionsfraktion um 31 % sowie einen hochsignifikanten Abfall der BNP-Plasmaspiegel um 35 % [44]. Bei 20 Patienten, die vor Levosimendan exzessiv hohe BNP-Spiegel hatten (im Mittel 1165 pg/ml), kam es 48 Stunden nach Levosimendan zu einem noch eindrucksvolleren Abfall um nahezu 55 % [45]. Die Verbesserung der Ventrikelfunktion kann also mit diesem Surrogatmarker mühelos nachgezeichnet und als zusätzliche Effizienzkontrolle genutzt werden.

■ Risikogruppen

Levosimendan wurde auch in Populationen untersucht, die wegen ihres hohen Alters, schlechter Nierenfunktion oder kardialer Dekompensation während der Wartezeit auf eine Herztransplantation (HTx) in der Praxis als besondere Risikogruppe gelten. Aus den Daten von 4 kontrollierten doppelblinden Studien ging hervor, daß Patienten über 75 Jahre hämodynamisch ebenso profitieren wie jüngere Patienten, ohne dabei mehr Nebenwirkungen zu erleiden [46]. Auch die Wirkung von Levosimendan auf Patienten mit Niereninsuffizienz verschiedener Schweregrade wurde retrospektiv untersucht. Dazu wurden 701 Patienten aus RUSSLAN und LIDO herangezogen, von denen 236 eine Kreatinin-clearance (CrCl) > 80 ml/min, also eine normale Nierenfunktion aufwiesen, 274 eine leichte (CrCl 50–80 ml/min), 151 Patienten eine mäßige (CrCl 30–49 ml/min) und 40 eine schwere (CrCl < 30 ml/min) Niereninsuffizienz. Die Mortalitätsraten nach 6 Monaten waren 18 %, 23 %, 43 % und 45 % und hingen signifikant mit dem Grad der Niereninsuffizienz zusammen. Die Risikoreduktion durch Levosimendan im Vergleich zu Placebo bzw. Dobutamin betrug 36 %. Das bedeutet, daß der Behandlungsvorteil von Levosimendan von der Nierenfunktion unabhängig war [47]. Das zeigte sich auch bei 5 hydropisch dekompensierten HTx-Kandidaten mit schlechter Nierenfunktion und Hyponatriämie, die mit einer 24stündigen Levosimendaninfusion behandelt wurden. Es nahm nicht nur der Cardiac Output um 1,8 l/min zu, sondern es stellte sich auch am folgenden Tag eine spontane Diurese von 2,2 bis 5,5 l ein. Dann stieg allmählich das Serumnatrium auf > 130 mmol/l an und das Serumkreatinin sank bis auf durchschnittlich 1,8 mg/dl ab [48].

Ein offener, randomisierter Vergleich von Levosimendan (12 µg/kg Bolus, 0,1 µg/kg/min Infusion für 24 Stunden) mit Dobutamin (4 bis 14 µg/kg/min) untersuchte bei 40 dekompensierten HTx-Kandidaten die Aufenthaltsdauer im Spital und die Notwendigkeit weiterer Spitalsaufnahmen. Levosimendan führte schon nach 1,7 Tagen zu einer klinischen Besserung, nach

3,4 Tagen (Mittelwerte) konnten die Patienten entlassen werden, wobei nur 3 Patienten innerhalb eines Monats noch einmal aufgenommen werden mußten. Mit Dobutamin blieben die Patienten im Mittel 6,8 Tage im Spital, wobei 8 Patienten wiederkamen [49]. Ein großes Problem bei dieser Population ist ein exzessiv hoher pulmonaler Widerstand, dem, falls therapeutisch nicht beherrschbar, der rechte Ventrikel des Spenderherzens nicht gewachsen wäre. Levosimendan führte nach 24stündiger Infusion bei 6 Patienten zu einem Abfall des pulmonalen Widerstandes von im Mittel 523 auf 266 dyn/cm²/s, ein Effekt, der durchschnittlich 5 Tage anhielt [50]. In einer weiteren Studie wurde untersucht, ob unter dem Schutz von Levosimendan (24stündige Infusion alle 4 Wochen) die orale Therapie der Patienten vor Herztransplantation noch durch Zugabe eines Betablockers optimiert werden kann [51]. Gemeinsam bestätigen diese Therapieansätze, daß die Gabe von Levosimendan auch bei den schwerstkranken Patienten nicht nur sicher und wirksam ist, sondern mit Levosimendan auch die spezifisch in dieser Population auftretenden Probleme angegangen werden können.

Literatur:

1. Figgitt DP, Gillies PS, Goa KL. Levosimendan. *Drugs* 2001; 61: 613–27.
2. Follath F, Cleland JGF, Just H, Papp JGY, Scholz H, Peuhkurinen, Harjola VP, Mitrovic V, Abdalla M, Sandell EP, Lehtonen L. 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.
3. Thackray S, Eastbough J, Freemantle N, Cleland JGF. The effectiveness and relative effectiveness in intravenous inotropic drugs acting through the adrenergic pathway in patients with heart failure – a meta-regression analysis. *Eur Heart Fail* 2002; 4: 515–29.
4. Cleland JGF, McGowan J. Levosimendan: a new era for inodilator therapy for heart failure? *Curr Opin Cardiol* 2002; 17: 257–65.
5. Poole-Wilson PA. Treatment of acute heart failure: out with the old, in with the new. *J Am Med Assoc* 2002; 287: 1578–80.
6. Poole-Wilson PA, Xue SR. New therapies for the management of acute heart failure. *Current Cardiology Reports* 2003; 5: 229–36.
7. Greenberg B, Borghi C, Perrone S. Pharmacotherapeutic approaches for decompensated heart failure: a role for the calcium sensitizer levosimendan? *Eur J Heart Fail* 2002; 5: 13–21.
8. Pollesello P, Ovaska M, Kaivola J, Tilgmann C, Lindstrom K, Kalkkinen N, Ullmanen I, Nissinen E, Taskinen J. Binding of a new Ca²⁺ sensitizer levosimendan, to recombinant human cardiac troponin C. *J Biol Chem* 1994; 269: 28584–90.
9. Haikala H, Levijoki J, Linden IB. Troponin C-mediated calcium sensitization by levosimendan accelerates the proportional development of isometric tension. *J Mol Cell Cardiol* 1995; 27: 2155–65.
10. Levijoki J, Pollesello P, Kaivola J, Tilgmann C, Sorsa T, Annala A, Kilpeläinen I, Haikala H. Further evidence for the cardiac troponin C mediated calcium sensitization by levosimendan: Structure-response and binding analysis with analogs of levosimendan. *J Mol Cell Cardiol* 2000; 32: 479–91.
11. Sorsa T, Heikkinen S, Abbott MB, Abusamhadneh E, Laakso T, Tilgmann C, Serimaa R, Annala A, Rosevear PR, Drakenberg T, Pollesello P, Kilpeläinen I. Binding of levosimendan, a calcium sensitizer, to cardiac troponin C. *J Biol Chem* 2001; 276: 9337–43.
12. Brixius K, Reicke S, Schweiger RHG. Beneficial effects of the Ca²⁺ sensitizer levosimendan in human myocardium. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002; 282: H131–H137.
13. Pagel PS, Harkin CP, Hettrick DA, Warltire DC. Levosimendan (OR-1259), a myofilament calcium sensitizer, enhances myocardial contractility but does not alter isovolumic relaxation in conscious and anesthetized dogs. *Anesthesiology* 1994; 81: 974–87.
14. Haikala H, Nissinen E, Etemadzadeh E, Levijoki J, Linden I. Troponin C-mediated calcium sensitization induced by levosimendan does not impair relaxation. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995; 25: 794–801.
15. Hasenfuss G, Pieske B, Castell M, Kretschmann B, Maier LS, Just H. Influence of the novel inotropic agent levosimendan on isometric tension and calcium cycling in failing human myocardium. *Circulation* 1998; 98: 2141–7.
16. Haikala H, Linden J. Mechanisms of action of calcium sensitizing drugs. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995; 26 (Suppl 1): S10–S19.
17. Janssen PML, Datz N, Zeitz O, Hasenfuss G. Levosimendan improves diastolic function in failing human myocardium. *Eur J Pharmacol* 2000; 404: 191–9.
18. Edes I, Kiss E, Kitada Y, Powers E, Papp J, Kranias E, Solaro R. Effects of levosimendan, a cardiotonic agent, targeted to troponin C, on cardiac function and on phosphorylation and Ca²⁺ sensitivity of cardiac myofibrils and sarcoplasmic reticulum in guinea pig heart. *Circ Res* 1995; 77: 107–13.
19. Bowman P, Haikala H, Paul RJ. Levosimendan, a calcium sensitizer in cardiac muscle, induces relaxation in coronary smooth muscle through calcium desensitization. *J Pharmacol Exp Ther* 1999; 288: 316–25.
20. Gruhn N, Nielsen-Kudsk JE, Theilgaard S, Bang L, Olesen SP, Aldershvile J. Coronary vasorelaxant effect of levosimendan, a new inodilator with calcium-sensitizing properties. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998; 31: 741–9.
21. De Witt BJ, Ibrahim IN, Bayer E, Fields AM, Richards TA, Banister RE, Kaye AD. An analysis of responses to levosimendan in the pulmonary vascular bed of the cat. *Anesthesia & Analgesia* 2002; 94: 1427–33.
22. Du Toit E, Hofmann D, McCarthy J, Pineda C. Effect of levosimendan on myocardial contractility, coronary and peripheral blood flow, and arrhythmias during coronary artery ligation and reperfusion in the in vivo pig model. *Heart* 2001; 86: 81–7.
23. Kaheinen P, Pollesello P, Levijoki J, Haikala H. Levosimendan increases diastolic coronary flow in isolated guinea-pig heart by opening ATP-sensitive potassium channels. *J Cardiovasc Pharmacol* 2001; 37: 367–74.
24. Haikala H, Kaheinen P, Levijoki J. The role of cAMP and cGMP-dependent protein kinases in the cardiac actions of the new calcium sensitizer, levosimendan. *Cardiovasc Pharmacol* 1997; 34: 536–46.
25. Bocchi E, Guimaraes G, Moura F, Vilas-Boas F. Markers of levosimendan efficacy in the treatment of congestive heart failure – the Brazilian evaluation of levosimendan infusion efficacy (BE-LIEF Study): a prospective multicenter study. *Eur J Heart Fail* 2003; 2 (Suppl): 162 (Abstr).
26. Franco F, Gonçalves F, Castro G, Morais ME, Andrade C, Gonçalves L, Freitas M, Providencia LA. Clinical improvement with levosimendan in patients with decompensated advanced heart failure. *Eur J Heart Fail* 2003; 2 (Suppl): 167 (Abstr).
27. Kivikko M, Lehtonen L, Colucci WS. Sustained hemodynamic effects of intravenous levosimendan. *Circulation* 2003; 107: 81–6.
28. Kivikko M, Anttila S, Eha J, Lehtonen L, Pentikäinen PF. Pharmacodynamics and safety of an new calcium sensitizer, levosimendan, and its metabolites during an extended infusion in patients with severe heart failure. *J Clin Pharm* 2002; 42: 43–51.
29. Ukonen H, Saraste M, Akkila J, Knuuti J, Karanko M, Iida H, Lehtonen P, Nagren K, Lehtonen L, Voipio-Pulkki LM. Myocardial efficiency during levosimendan infusion in congestive heart failure. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 68: 522–31.
30. 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.
31. Slawsky MT, Colucci WS, Gottlieb SS, Greenberg BH, Hausslein 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.
32. Pagel PS, Hettrick DA, Warltire DC. Influence of levosimendan, pimobendan, and milrinone on the regional distribution of cardiac output in anesthetized dogs. *Br J Pharmacol* 1996; 119: 609–15.
33. Lilleberg J, Nieminen MS, Akkila J, Heikkilä L, Kuitunen A, Lehtonen L, Verkkala K, Matilla 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.
34. Ukonen H, Saraste M, Akkila J, Knuuti MJ, Lehtonen P, Nagren K, Lehtonen L, Voipio-Pulkki LM. Myocardial efficiency during calcium sensitization with levosimendan: A noninvasive study with positron emission tomography and echocardiography in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 1997; 61: 596–607.
35. Todaka K, Wang J, Yi GH, Stennett R, Knecht M, Packer M, Burkhardt D. Effects of levosimendan on myocardial contractility and oxygen consumption. *J Pharmacol Exp Ther* 1996; 279: 120–7.
36. Toivonen L, Viitasalo M, Sundberg S, Akkila J, Lehtonen L. Electrophysiologic effects of a calcium sensitizer inotropic levosimendan administered intravenously in patients with normal cardiac function. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000; 35: 664–9.
37. Du Toit E, Müller CA, McCarthy J, Opie LH. Levosimendan: effects of a calcium sensitizer on function and arrhythmias and cyclic nucleotide levels during ischemia/reperfusion in the Langendorff perfused guinea pig heart. *J Pharm Exp Ther* 1999; 290: 505–14.
38. Lepan I, Papp JG. Effect of long-term oral pretreatment with levosimendan on cardiac arrhythmias during coronary artery occlusion in conscious rats. *Eur J Pharmacol* 2003; 464: 171–6.
39. Singh BN, Lilleberg J, Sandell EP, Ylönien, Lehtonen L, Toivonen L. Effect of levosimendan on cardiac arrhythmia: electrophysiologic and ambulatory electrocardiographic findings in phase II and phase III clinical studies in cardiac failure. *Am J Cardiol* 1999; 83: 16(I)–20(I).
40. Moiseyev VS, Pader P, Andrejevs N, Ruda MY, Golikov AP, Lazebnik LB, Kobalava ZD, Lehtonen LA, Laine T, Nieminen MS, Lie KI. 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.
41. Cleland JGF, Takala A, Apajalahti M, Zethraeus M, Kobelt G. Intravenous levosimendan treatment is cost-effective compared with dobutamine in severe low-output heart failure: an analysis based on the international LIDO trial. *Eur J Heart Fail* 2003; 5: 101–8.
42. Toivonen L, Aldershvile J, Wesby-van Swaay, Sandell EP. The effect of levosimendan on all-cause mortality and mode of death in patients with severe heart failure. *Eur J Heart Fail* 2003; 2: 141 (Abstr).
43. Nicklas JM, Monsur JC, Bleske BE. Effects of intravenous levosimendan on plasma neurohormone levels in patients with heart failure: relation to hemodynamic response. *Am J Cardiol* 1999; 83: 12 (I)–15(I).
44. McLean AS, Huang SJ, Tang B, Nalos M. Levosimendan benefits critically ill patients with decompensated heart failure assessed with plasma B-type natriuretic peptide (BNP) *Crit Care* 2003; 7 (Suppl 2): S28 (Abstr).
45. Franco F, Gonçalves F, Castro G, Morais ME, Andrade C, Gonçalves L, Costa C, Canais J, Freitas M, Providencia LA. Levosimendan improves neurohumoral status in patients with advanced heart failure. *Eur J Heart Fail* 2003; 2: 169 (Abstr).
46. Follath F, Nieminen MS, Harjola VP, Moiseyev VS, Sandell EP. Efficacy and safety of levosimendan in elderly patients with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2003; 2: 143 (Abstr).
47. Cleland J, Nieminen M, Kivikko M. The effect of levosimendan on long-term mortality of patients with low-output heart failure and renal impairment. *J Heart Fail* 2003; 2 (Suppl): 99 (Abstr).
48. Costard-Jäckle A, Fischer B, Baholli L, Spahr T, Radunski H, Zschneider B, Först U, Hirt S, Cremer J. Severe hydropic decompensation with hyponatremia in transplant candidates. Levosimendan as medical bridge to transplant. *Eur J Heart Fail* 2003; 2 (Suppl 1): 171 (Abstr).
49. Garrido M, Castano R, Antonio J, Estrada J, Gaxiola A. Levosimendan reduces length of hospital stay for patients with acutely decompensated heart failure. *Eur J Heart Fail* 2003; 2 (Suppl1): 163 (Abstr).
50. Costard-Jäckle A, Fischer B, Haake N, Spahr T, Baholli L, Hirt S, Cremer J. Severe pulmonary hypertension in endstage heart failure: impressive reduction of transpulmonary gradient with levosimendan. *Eur J Heart Fail* 2003; 2 (Suppl1): 151 (Abstr).
51. Berger R, Hülsman M, Mörtl D, Bojic A, Radosavljevic M, Martys T, Pacher R. The Ca²⁺ sensitizer levosimendan versus prostaglandin E1 as a bridge to increased beta-blockade in patients with refractory decompensated chronic heart failure. *Eur Heart J* 2003; 24 (Abstr Suppl): 710.

Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof. Dr. med. Brigitte Stanek
 Universitätsklinik für Innere Medizin II, Kardiologie
 1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20
 E-Mail: stanek.b@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](#)