

Journal für
Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaufkrankungen

**Klinische Studien/Klinische
Praxis: Repetitive Gabe von
Levosimendan in verschiedenen
Dosierungen bei schwerer
chronischer Herzinsuffizienz**

Martys T, Stefenelli T

Journal für Kardiologie - Austrian

Journal of Cardiology 2006; 13

(7-8), 280-282

Offizielles Organ des
Österreichischen Herzfonds



Member of the ESC-Editors' Club



Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/Scopus

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche

Member of the



www.kup.at/kardiologie

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031105M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

2012: Abo-Aktion zum Kennenlernen

Wenn Sie Arzt sind, in Ausbildung zu einem ärztlichen Beruf, oder im Gesundheitsbereich tätig, haben Sie die Möglichkeit, die elektronische Ausgabe dieser Zeitschrift kostenlos zu beziehen.

Die Lieferung umfasst 4–6 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Das e-Journal steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) zur Verfügung und ist auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

Inkludiert im PDF sind im Laufe des Jahres eine Serviceseite für Vortragende, mit direktem Zugriff auf hochauflösende Grafiken und – so vorhanden – embedded Video-Clips.

Bestellung kostenloses e-Journal Abo



Repetitive Gabe von Levosimendan in verschiedenen Dosierungen bei schwerer chronischer Herzinsuffizienz

T. Martys, R. Martys, T. Stefenelli

I. Medizinische Abteilung mit Intensivstation, Kaiserin-Elisabeth-Spital Wien

Zusammenfassung

Bei 6 Patienten mit schwerer chronischer Herzinsuffizienz (NYHA III), die trotz maximal optimierter neurohumoraler Therapie weiterhin hohe BNP-Spiegel aufwiesen (im Mittel 1672 ± 1530 pg/ml), wurde eine viermalige repetitive Levosimendangabe mit einem Intervall von jeweils 28 Tagen mit 4 verschiedenen Dosierungsschemata in jeweils gleicher Reihenfolge durchgeführt (Schema I: Bolus $12 \mu\text{g/kg}$ über 10 Min.; $0,1 \mu\text{g/kg/Min.}$ über 24 Std.; Schema II: kein Bolus; $0,1 \mu\text{g/kg/Min.}$ über 24 Std.; Schema III: kein Bolus; $0,1 \mu\text{g/kg/Min.}$ über 12 Std.; Schema IV: Bolus $12 \mu\text{g/kg}$ über 10 Min.; $0,1 \mu\text{g/kg/Min.}$ über 50 Min.; $0,2 \mu\text{g/kg/Min.}$ über 5 Std.). BNP wurde jeweils vor der Levosimendangabe sowie am 4., 14. und 28. Tag nach der Gabe in allen 4 Dosierungsschemen bestimmt. Laborchemisch zeigte sich in allen 4 Dosierungsschemata eine annähernd gleiche Absenkung des BNP-Spiegels nach 14 Tagen zwischen $-18,5\%$ und -30% , sowie nach 28 Tagen ein Wiedererreichen bzw. Überschreiten des Ausgangswertes. Der initiale Abfall des BNP am 4. Tag nach 24stündiger Infusion war mit Bolus (Schema I) und ohne Bolus (Schema II) ident (-48% vs. -51%).

Die Studie zeigte, daß die repetitive Levosimendangabe bei Hochrisikopatienten, die trotz maximal optimierter neurohumoraler Medikation weiterhin hohe BNP-Spiegel aufweisen, eine effektive Senkung des BNP erzielen kann. Ein patientenfreundliches, da ambulant durchführbares Infusionschema von $0,2 \mu\text{g/kg/Min.}$ über 6 Std. ist einer Infusion über 12 oder 24 Std. ebenbürtig. Eine initiale Bolusgabe scheint in dieser Indikation nicht nötig. Bezugnehmend auf den BNP-Spiegel erscheint ein 14tägiges Infusionsintervall sinnvoll.

Einleitung

Patienten mit schwerer chronischer Herzinsuffizienz, die trotz maximal optimierter neurohumoraler Medikation weiterhin hohe BNP-Spiegel aufweisen, gehören einer Hochrisikogruppe an [1, 2] und bedürfen weiterer Therapieentscheidungen wie einer evtl. Resynchronisationstherapie (CRT), mechanischer Pumpensysteme (VAD) oder einer Herztransplantation.

Die repetitive Levosimendangabe als „Überbrückungstherapie“ in der Phase der Etablierung, Dosisauf titrierung und Optimierung der neurohumoralen Medikation bei Patienten mit akuter dekompensierter chronischer Herzinsuffizienz ist

eine weitere Therapieoption, mit der wir an unserer Abteilung bereits gute Erfahrungen gemacht haben [3–5].

In den meisten Berichten über die Gabe von Levosimendan wird unabhängig vom Anwendungsbereich (internistische und anästhesiologische Intensivmedizin, perioperative Kardio- und Allgemeinchirurgie) die Dosierung entsprechend der LIDO-Studie [6] mit einem Bolus und einer Infusion über 24 Stunden angegeben. Zu untersuchen, ob diese Dosierung auch bei repetitiver Gabe in der Indikation der „adjuvanten Therapie“ bei schwerer chronischer Herzinsuffizienz nötig ist, war Ziel dieser Studie.

Patienten und Methodik

In die vorliegende Studie wurden 6 Patienten (5 männlich, 1 weiblich) mit schwerer chronischer Herzinsuffizienz (NYHA III, EF $< 25\%$) konsekutiv eingeschlossen. Die Ätiologie war bei 4 Patienten ischämisch, bei 2 Patienten nichtischämisch. Das Alter der Patienten lag bei 71 ± 12 Jahren. Alle Patienten hatten eine individuell maximal optimierte neurohumorale Medikation (ACE-Hemmer und/oder ATR-Blocker, Beta-blocker, Aldosteronantagonisten) inkl. Furosemid (mittlere Dosis 80 ± 20 mg). Ein Patient war bereits mit einem biventrikulären PM versorgt, ein Patient war HTX-gelistet, mußte jedoch wegen eines hohen Lungengefäßwiderstandes von 12 Wood von der Liste genommen werden. Keiner der Patienten hatte zuvor Levosimendan erhalten.

Den Patienten wurde mit einem jeweiligen Intervall von 28 Tagen viermal Levosimendan mit 4 verschiedenen Dosierungsschemata in stets gleicher Reihenfolge verabreicht (Abb. 1). Eine Bestimmung des BNP-Wertes in pg/ml (Fa. Biosite) erfolgte vor der Infusion (Tag 0), am 4., 14. und 28. Tag nach der Infusion im jeweiligen Dosierungsschema. Die BNP-Bestimmung am 28. Tag entsprach dem Basiswert (Tag 0) für das folgende Dosierungsschema (Abb. 1).

• I Bolus (10 Min.) $12 \mu\text{g/kg}$	– $0,1 \mu\text{g/kg/Min.}$ über 24 Std.
• II Kein Bolus	– $0,1 \mu\text{g/kg/Min.}$ über 24 Std.
• III Kein Bolus	– $0,1 \mu\text{g/kg/Min.}$ über 12 Std.
• IV Bolus (10 Min.) $12 \mu\text{g/kg}$	– $0,1 \mu\text{g/kg/Min.}$ über 50 Min., – $0,2 \mu\text{g/kg/Min.}$ über 5 Std.
BNP-Kontrollen: vor Infusion/Basis	
4. Tag	
14. Tag	
28. Tag/Basis	

Abbildung 1: Dosierungsschemata I–IV, konsekutiv verabreicht im Abstand von 28 Tagen, BNP-Kontrollen.

Ergebnisse

Die Ausgangs-BNP-Werte vor Beginn der repetitiven Levosimendantherapie waren bei allen 6 Patienten als Ausdruck des Schweregrades der chronischen Herzinsuffizienz sehr hoch (im Mittel 1672 ± 1530 pg/ml) (Abb. 2). Abbildung 2 und 3 stellen für alle 6 Patienten in jedem Dosierungsschema (I–IV) die BNP-Basiswerte (Tag 0/28) und deren Änderung am 4., 14. und 28. Tag als Absolutwert in pg/ml (Abb. 2) sowie in jedem einzelnen Dosierungsschema (I–IV) die mittlere prozentuelle BNP-Absenkung für alle 6 Patienten am 4., 14. und 28. Tag ausgehend vom Basiswert (0 %) am Tag 0/28 dar (Abb. 3).

Alle 4 Dosierungsschemata zeigten eine effektive Absenkung des BNP von $-27,5$ % bis -51 % am 4. Tag, wobei das Ausmaß der Absenkung nach 24stündiger Infusion mit $0,1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{Min.}$ mit Bolus (Schema I) und ohne Bolus (Schema II) ident war (-48 % vs. -51 %). Am 14. Tag lag die Absenkung des BNP-Spiegels in allen 4 Schemata noch immer zwischen $-18,5$ % und -30 %. Am 28. Tag waren die Ausgangs-BNP-Werte in allen 4 Dosierungsschemata wieder erreicht bzw. überschritten ($+5$ % bis $+23,5$ %).

Die subjektive Befindlichkeit aller Patienten korrelierte initial deutlich mit der Absenkung des BNP-Wertes im Sinne einer Absenkung des NYHA-Grades im Mittel um 1 Stadium bereits am 4. Tag. Die subjektive und auch klinische Verbesserung persistierte trotz Anstieg des BNP-Spiegels in der 2. Hälfte des 28tägigen Intervalls.

Diskussion

Klinische Daten zeigen, daß der BNP-Wert bei schwerer chronischer Herzinsuffizienz ein harter prognostischer Indikator ist und eine bessere Voraussage für das Überleben darstellt als herkömmliche Indikatoren wie NYHA-Grad, Serumkreatinin und Linksventrikelfunktion [1, 2, 7]. Eine Studie von Troughton et al. aus dem Jahr 2000 [8] an 69 Herzinsuffizienzpatienten

(EF < 40 %, NYHA II–IV) zeigt, daß eine Therapieführung mit dem Ziel einer Normalisierung von N-BNP im Vergleich zu einer rein klinischen Einschätzung zu einer deutlicheren Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen innerhalb von 6 Monaten führt (27 % in der N-BNP-Gruppe vs. 53 % in der klinischen Gruppe). Eine weitere Studie aus dem Jahr 2001 [9] untersuchte bei 21 Patienten mit End-stage-Herzinsuffizienz, welche einen mechanischen VAD erhalten hatten, das Verhalten des BNP-Spiegels: BNP zeigte einen rascheren Abfall auf Normalwerte innerhalb 1 Woche nach Implantation des VAD bei all jenen Patienten, die von dem System erfolgreich entwöhnt werden konnten, im Vergleich mit jenen Patienten, die während der mechanischen Unterstützung verstarben und jenen Patienten, die transplantiert wurden.

Patienten, die trotz maximal optimierter Medikation weiterhin hohe persistierende BNP-Spiegel aufweisen, stellen eine Hochrisikogruppe dar [2] und sind damit eine therapeutische Herausforderung, die zwingt, neue Therapiekonzepte zu überlegen. Die repetitive Levosimendangabe als sozusagen „pharmacologic ventricular assist device“ stellt bei diesen Hochrisikopatienten ein interessantes adjuvantes Therapiekonzept dar.

Die repetitive Levosimendangabe führt bei Hochrisikopatienten, die trotz maximal optimierter neurohumoraler Medikation weiterhin hohe BNP-Spiegel aufweisen, zu einer effektiven Senkung des BNP, zu einer deutlichen Verbesserung der subjektiven Befindlichkeit und einer objektiven klinischen Verbesserung der NYHA-Graduierung.

Bezüglich der Dosierung scheint eine initiale Bolusgabe nicht nötig, eine 6stündige Infusion von $0,2 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{Min.}$ ist nach unseren Beobachtungen einer Infusion von $0,1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{Min.}$ über 12 oder 24 Stunden ebenbürtig. Vorteil dieses Infusionschemas ist die mögliche ambulante Durchführung und damit die gute Patientenakzeptanz. In Hinblick auf die Dynamik der BNP-Spiegel scheint ein 14tägiges Intervall der repetitiven Gabe sinnvoll.

Ob die Absenkung des BNP-Spiegels durch dieses Konzept auch die Prognose, die Rehospitalisierungsrate und die Mortalität dieser Patienten positiv beeinflussen kann, müssen Studien beweisen.

		BNP pg/ml			
		Tag 0/28	Tag 4	Tag 14	Tag 28
Pat. 1	Schema I	5000	2590	4050	4620
	Schema II	4620	4010	4530	4560
	Schema III	4560	3400	3800	5000
	Schema IV	5000	3200	4120	4830
Pat. 2	Schema I	1750	400	709	1580
	Schema II	1580	472	1200	1300
	Schema III	1300	957	1040	1740
	Schema IV	1740	1160	1060	1190
Pat. 3	Schema I	950	245	521	1140
	Schema II	1140	291	549	868
	Schema III	868	348	485	595
	Schema IV	595	197	501	1110
Pat. 4	Schema I	627	325	410	481
	Schema II	481	248	473	570
	Schema III	570	433	320	717
	Schema IV	717	434	960	1010
Pat. 5	Schema I	780	487	815	1050
	Schema II	1050	434	416	780
	Schema III	780	708	950	1800
	Schema IV	1800	1200	823	1160
Pat. 6	Schema I	925	893	1320	1570
	Schema II	1570	920	1050	1120
	Schema III	1120	894	910	836
	Schema IV	836	423	578	659

Abbildung 2: Basis-BNP-Werte (Tag 0/28) und deren Änderungen als Absolutwerte in pg/ml am 4., 14. und 28. Tag nach viermaliger Levosimendangabe im Abstand von 28 Tagen mit vier verschiedenen Infusionsschemata (s. Abb. 1) in gleicher Reihenfolge bei 6 Patienten.

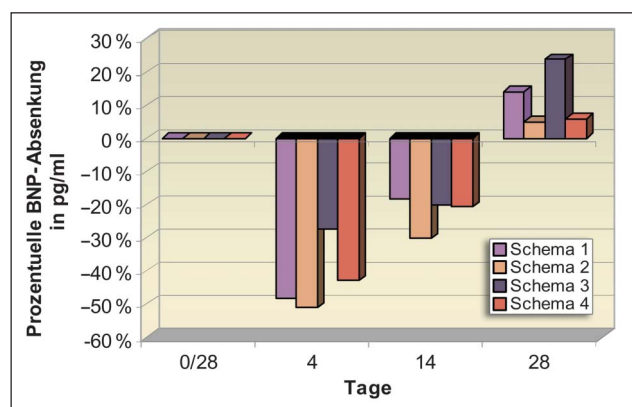


Abbildung 3: Mittlere prozentuelle Absenkung bei allen 6 Patienten von BNP (pg/ml) am 4., 14., und 28. Tag ausgehend vom Basiswert (0 %) für alle 4 Dosierungsschemata in der Übersicht.

Literatur:

1. Hartmann F, Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Krum H, Mohacsi P, Rouleau JL, Tendera M, Castaigne A, Trawinski J, Aman-Zalan I, Hoersch S, Katus HA. NT-proBNP in severe chronic heart failure: rationale, design and preliminary results of the COPERNICUS NT-proBNP substudy. *Eur J Heart Fail* 2004; 15: 343–50.
2. Doust JA, Pietrzak E, Dobson A, Glasziou P. How well does B-Type natriuretic Peptide predict death and cardiac events in patients with heart failure. *BMJ* 2005; 330: 625.
3. Martys T. Repetitive „ambulante“ Gabe von Levosimendan. Ein adjuvantes Konzept im Therapie-Management der chronischen Herzinsuffizienz. *J Kardiol* 2004; 11: 490–2.
4. Martys T. Herzinsuffizienztherapie mit Levosimendan. *W. Med. Wochschr. Skriptum Kongressjournal Jahrestagung 2005 der Österreichischen Kardiologischen Gesellschaft*; 20.
5. Berger R, Hülsmann M, Mörtl D, Boljic 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 (Suppl): 710 (abstr).
6. Follath T, Cleland JG, Just H, Papp JG, Scholz H, Peuhkurinen K, Harjola VP, Mitrovic V, Abdalla M, Sandell EP, Lehtonen L; Steering Committee and Investigators of the Levosimendan Infusion versus Dobutamin (LIDO) Study. Efficacy and safety of intravenous Levosimendan compared with dobutamin in severe low-output heart failure. *Lancet* 2002; 360: 196–202.
7. Stanek B, Frey B, Hülsmann M, Berger R, Sturm B, Strametz-Juraneck J, Bergler-Klein J, Moser P, Bojic A, Hartter E, Pacher R. Prognostic evaluation of neurohumoral plasma levels before and during beta-blocker therapy in advanced left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 436–42.
8. Troughton RW, Frampton CM, Jandle TG, Espiner EA, Nicholls MG, Richards AM. Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentration. *Lancet* 2000; 355: 1112–3.
9. Sodian R, Loebe M, Schmitt C, Potapov EV, Siniawski H, Müller J, Hausmann H, Zurbuegg HR, Weng Y, Hetzer R. Decreased plasma concentration of brain natriuretic peptide as a potential indicator of cardiac recovery in patients supported by mechanical circulatory assist systems. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 1942–9.

Korrespondenzadresse:

OA Dr. Thomas Martys

Kaiserin-Elisabeth-Spital

I. Medizinische Abteilung mit Intensivstation

A-1150 Wien, Huglgasse 1–3

E-Mail: thomas.martys@wienkav.at

ABONNEMENTBESTELLUNG

JOURNAL FÜR KARDIOLOGIE

Achtung Aktion: Abonnement e-Journal derzeit bis auf Widerruf kostenlos!

 **DAZU HIER KLICKEN**

Hiermit bestelle ich
ein Jahresabonnement
(mindestens 6 Ausgaben)

- als Printversion zum Preis von
€ 60,-*
- als e-Journal (das Gesamt-PDF
erhalte ich per Download zum
Preis von € 60,-)
- als Printversion und e-Journal
zum Preis von € 60,-*

Zutreffendes bitte ankreuzen

* im Ausland zzgl. Versandkosten
Stand 1.1.2012

Name

Anschritt

E-Mail

Datum, Unterschrift

Einsenden oder per Fax an:

Krause & Pachernegg GmbH, Verlag für Medizin und Wirtschaft
A-3003 Gablitz, Mozartgasse 10
FAX: +43/(0)2231/612 58-10

 **ELEKTRONISCHE BESTELLUNG**

Bücher & CDs
Homepage: www.kup.at/buch_cd.htm
