Journal für
Kardiologie
Austrian Journal of Cardiology
Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislauferkrankungen

Levosimendan und Nesiritide

Pacher R

Journal für Kardiologie - Austrian Journal of Cardiology 2004; 11 (Supplementum B) 7-10

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

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

Medtronic
Engineering the extraordinary

Expert 2 Expert 2026

15.01. – 17.01.2026, Linz

Gemeinsam für eine bessere Patientenversorgung.

OmniaSecure | Micra 2 | Aurora | Affera | LINQ II | TYRX

Vorabanmeldung aufgrund limitierter Plätze notwendig.
Bei Interesse bitte bei Ihrem Medtronic Außendienstmitarbeiter anfragen.

Levosimendan und Nesiritide

R. Pacher

Hintergrund

Längere Lebenserwartung und verbesserte Sekundärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen sind die Hauptursachen für eine dramatische Zunahme der Herzinsuffizienz (HI). Verbesserte Behandlungsmöglichkeiten der Hypertonie und des akuten Herzinfarkts führten während der letzten zehn Jahre zu einer Zunahme der durch HI bedingten Hospitalisierungsrate (3000 Spitalsaufenthalte/Million Bevölkerung/Jahr) [1]. Die Anwendung verbesserter medikamentöser Behandlungsmöglichkeiten führt trotz nachgewiesener Senkung der Morbidität und Mortalität zu keiner Heilung, sondern nur zu einer Verzögerung des Krankheitsverlaufs. Daher trägt auch der ethisch notwendige Einsatz einer optimierten, standardgerechten Pharmakotherapie zu einer weiteren Zunahme der Inzidenz der Erkrankung über einen längeren Zeitraum bei. Aus all diesen Gründen ist die Entwicklung neuer Pharmaka und Behandlungsstrategien unverzichtbar, um der demographischen und gesundheitsökonomischen Herausforderung der HI wirkungsvoller begegnen zu können.

Gegenwärtig stehen zur Behandlung der akut dekompensierten chronischen HI zwei neue Medikamente als Infusion zur Verfügung. In der Folge soll eine kurze Zusammenfassung des derzeitigen Wissensstandes über den neuen Inodilator Levosimendan und über das rekombinante humane natriuretische „B-typische" Peptid (hBNP) Nesiritide gegeben werden.

Levosimendan zur Behandlung der akut dekompensierten chronischen HI

Wirkmechanismus und Pharmakokinetik

Levosimendan ist ein neues inotrop und vasodilatorisch wirksames Pharmakon. Die inotrope Wirksamkeit beruht auf seiner „kalziumsensibilisierenden" Wirkung, welche Troponin C länger in seiner kontraktionsfördernden Wirkung in Gegenwart von Kalzium stabilisiert. Die kalziumsensibilisierende Wirkung ist abhängig von der intrazellulären Kalziumkonzentration, sodaß die inotrope Wirkung exklusiv während der Systole zum Tragen kommt [2]. Im Gegensatz zu den klassischen Phosphodiesteraseinhibitoren (PDI), wie z. B. Pimobendan, führt Levosimendan zu keiner Überladung des intrazellulären Kalziums während der Diastole, welche für die zunehmende Dysfunktion der Herzmuskelzelle und die Arrhythmieneigung verantwortlich ist. Die balancierte vasodilatorische Wirkung von Levosimendan auf das venöse und arterielle Gefäßsystem beruht auf der ATP-abhängigen Wirkung von Levosimendan zur Öffnung der Kaliumkanäle der glatten Gefäßmuskulatur [3]. Levosimendan ist derzeit nur als Infusion verfügbar. Der steady state wird nach 4 Stunden erreicht, die Halbwertszeit liegt bei 1 Stunde. Etwa 5 % werden zum aktiven Metaboliten QR 1896 acetyliert, dessen Halbwertszeit etwa 80 Stunden beträgt, sodaß pharmakologische Effekte bis zu einer Woche anhalten können.

Hämodynamische Ergebnisse

Basierend auf drei publizierten Studien [4–6] senkt Levosimendan in den empfohlenen Dosierungen (0,05–0,1 µg/kg/min über 24 h) den PCWP um 4–6 mmHg und steigert das HMV um 0,4–0,8 l/min. Bei signifikanter Abnahme des pulmonalarteriellen Drucks ohne Beeinflussung des transpulmonalen Gradienten werden ein trendmäßiger Abfall des systolischen Blutdrucks und eine Zunahme der Herzfrequenz beobachtet. Die günstigeren hämodynamischen Effekte unter Levosimendan werden bei bestehender Betablockade im Gegensatz zu Dobutamin nicht eingeschränkt. Diese Tatsache macht die Substanz zur Behandlung der akut dekompensierten chronischen HI unter oder nach Beginn einer Betablockade attraktiv.

Sicherheit

Da Levosimendan zu einer Zunahme der Herzfrequenz führt, müssen bei bekannter Tachykardieneigung entsprechende Maßnahmen vor und während der Infusionstherapie getroffen werden. Levosimendan kann dosisabhängig zu Hypotonie führen, besonders bei Patienten mit ungenügend erhöhten Füllungsdrücken. Levosimendan soll daher bei Patienten mit einem systolischen Blutdruck < 90 mmHg nicht ohne entsprechendes hämodynamisches Monitoring gegeben werden.

Morbidität und Mortalität

Der Einfluß von Levosimendan auf die frühe Mortalität wurde in der LIDO- [6] und der RUSSLAN-Studie [7] prädefiniert. Die in der prospektiven, randomisierten, doppelblinden LIDO-Studie prädefinierte und erreichte signifikante Mortalitätsreduktion nach 31 Tagen wurde in der von der Gesundheitsbehörde geforderten retrospektiven Analyse auch nach 6 Monaten bestätigt. Ferner wurden eine Reduktion des kombinierten Endpunkts „Tod und Rehospitalisierung wegen akut dekompensierter HI" und eine Zunahme der spitalsfreien Tage unter Levosimendan im Vergleich zu Dobutamin nachgewiesen. Die unerwarteten positiven klinischen Ergebnisse einer einmaligen Levosimendaninfusion im Vergleich zu Dobutamin haben naturgemäß zu Diskussionen und Spekulationen geführt. Zweifellos ist die LIDO-Studie die bisher größte Untersuchung, welche den Einfluß einer Dobutamingabe unter prospektiven, doppelblinden Bedingungen untersucht. Es ist nicht auszuschließen, daß der mit Levosimendan erzielte Überlebensvorteil vorwiegend durch die bekannten negativen Effekte einer Katecholamingabe erklärbar ist. Andererseits könnte das positive klinische Studienergebnis auf die spezifischen „kalziumsensibilisierenden" Effekte von Levosimendan zurückgeführt werden. Diesbezüglich stehen placebokontrollierte Studienergebnisse noch aus, da die positiven klinischen Ergebnisse der RUSSLAN-Studie an einem anderen Patientenkollektiv (akute Linksherzinsuffizienz bei akutem Infarkt) erhoben wurden und nicht auf das große Patientenkollektiv mit akut dekompensierter chronischer HI übertragbar sind.

For personal use only. Not to be reproduced without permission of Krause & Pachernegg GmbH.

Levosimendan im Vergleich zu anderen Inotropika

Die bisher in klinischen Studien untersuchten Inotropika wirken entweder über eine Aktivierung des adrenergen Systems (Katecholamine, PDI) oder über eine Aktivierung der Natrium-Kalium-Pumpe (Digitalis). Alle diese Substanzklassen führen zu einer Zunahme des intrazellulären Kalziums. Dieser Wirkungsmechanismus dürfte für die deletären Folgen auf die Herzmuskelzelle verantwortlich sein (gestörte Relaxation, Zelltod, Arrhythmie). Obwohl keine Evidenz für Effektivität und Sicherheit mit diesen Substanzen vorliegt, werden sie wegen ihres bekannten hämodynamischen Kurzzeitbenefits nahezu ubiquitär bei akut dekompensierter chronischer HI angewendet. Es besteht daher ein dringender Bedarf, diese Behandlungspraxis zu hinterfragen.

Zusammenfassung I

Trotz noch vieler offener Fragen ist Levosimendan die gegenwärtig am besten untersuchte Substanz, welche bei akut dekompensierter chronischer Herzinsuffizienz zu einer Verbesserung der Hämodynamik und des klinischen Krankheitsverlaufs unter Wahrung entsprechender Sicherheitsmaßnahmen führt.

■ Nesiritide zur Behandlung der akut dekompensierten chronischen HI

Vorkommen und Funktion der natriuretischen Peptide

Die natriuretischen Peptide sind strukturell verwandte Proteine. Gemeinsam regulieren sie als Endokrine die kardiorenale Homöostase. Das sogenannte human atrial natriuretic peptide (hANP) wird vorwiegend im menschlichen Vorhof produziert, wobei niedrige Konzentrationen auch im Ventrikel und in der Niere als Urodilatin gefunden werden [8]. Allerdings werden bei dilatativer Kardiomyopathie im Ventrikel 50mal höhere hANP-Konzentrationen gefunden als bei gesunden Menschen. Human brain natriuretic peptide (hBNP) wurde ursprünglich aus Schweinehirnen extrahiert, wird aber beim Menschen vor allem in der Herzkammer in viel höherer Konzentration als im Gehirn gefunden. Die Wirkung der natriuretischen Peptide erfolgt über drei Rezeptoren – A, B und C. hANP und hBNP binden an den A-Rezeptor und führen über Aktivierung der Guanylzyklase zu einer Erhöhung von intrazellulären cGMP an den Erfolgsorganen. Die Sekretion von hANP und hBNP wird sowohl indirekt durch verschiedene Hormone und Neurotransmitter, als auch direkt durch vermehrte mechanische Dehnungsreize im Vorhof und oder Ventrikel stimuliert. hANP und hBNP besitzen ähnliche physiologische Effekte: Beide Peptide erhöhen die Permeabilität des Endothels und wirken als balancierte Vasodilatoren auf das venöse und arterielle Gefäßsystem. Durch Hemmung der bei HI überaktivierten sympathikoadrenergen und Renin-Angiotensin-Aldosteron (RAAS)-Achse antagonisieren hANP und hBNP die arterielle Vasokonstriktion und senken somit die bei HI erhöhte Nachlast. Durch diese physiologische Wirkungsweise wird die Nachlastsenkung ohne Reflextachykardie und somit ohne entsprechende Sauerstoffschuld erzielt. hBNP reguliert spezifisch die renale Hämodynamik und Funktion: hBNP erhöht die glomeruläre Filtrationsrate durch Vasodilatation an der afferenten Arteriole und Vasokonstriktion an der efferenten Arteriole mit konsekutiver Steigerung des Filtrationsdrucks. Zusätzlich besitzt hBNP eine direkte tubuläre Wirkung, die in einer vermehrten Natriurese und Diurese resultiert. Zusätzlich besitzt hBNP eine gefäßerweiternde Wirkung auf die Koronararterien [9]. Beide Peptide wirken am Herzen und anderen Organen antimitogen und modulieren das bei HI überschießende Zellwachstum [8].

hBNP als therapeutisches Agens

Nesiritide ist reines, rekombinantes hBNP mit identischer Struktur.

Hämodynamische Veränderungen unter Nesiritide

In Tabelle 1 sind die bisher bekannten hämodynamischen Ergebnisse, welche unter randomisierten, placebokontrollierten, doppelblinden Studienbedingungen bei akut dekompensierter chronischer HI erhoben wurden, zusammengefaßt [10–12]. Dabei wurden verschiedene Dosen und Infusionszeiten verwendet.

1999 hat Mills erstmalig bei 103 Patienten die hämodynamische Wirkung von 3 verschiedenen Dosen (0,015, 0,03 und 0,06 µg/kg/min) verglichen [10]. Während der 24-h-Infusionsdauer war eine einmalige 50 %-Dosisreduktion bei auftretender Hypotonie oder Abfall des PCWP von > 10 mmHg, jedoch keine Dosiserhöhung vorgesehen. Nach 24 h war *nur* unter Nesiritide

Tabelle 1: Hämodynamische Veränderungen unter Nesiritide

Studie	N	Dosis (µg/kg/min)		Dauer (h)	PCWP (mmHg)		CI (l/m/m²)		RR	
		Bolus	Chro.		Beginn	ΔEnde	Beginn	ΔEnde	Beginn	ΔEnde
Mills 1999	29 PL	0	0	24	28	–1,8	1,9	+0,1	113	+1,2
	22	0,25	0,015	24	30	–8,3*#	1,8	+0,2*	123	–6*#
	26	0,5	0,03	24	27	–3,7*	1,9	0	113	–3
	26	1,0	0,06	24	29	–8,4*#	1,9	0,4*#	119	–9*#
Colluci 2000 „Efficacy“	42 PL	0	0	6	29	+2,0	2,0	–0,1	118	+0,3
	43	0,3	0,915	6	28	–6,0*#	1,8	+0,2#	111	–4,4
	42	0,6	0,03	6	28	–9,6*#	1,9	0,4#	120	–9,3#
VMAC 2002 „Cath“	62 PL	0	0	3	28	–2,0	2,2	0	121	–3
	121 NES	2	0,01	3	28	–5,8#	2,2	0,1	120	–5,6#
	59 NTG	?	?	3	28	–3,8	2,1	0,2	124	–5,7#
VAMC 2002 „Cath“ without „Cat's“	48 PL	0	0	3	?	–1,7				
	99 NES	2	0,01	3	?	–6,5#				
	51 NTG	?	?	3	?	–3,4				

* $p < 0,05$ vs Baseline; # $p < 0,05$ vs Placebo
PL = Placebo, NES = Nesiritide, NTG = Nitroglycerin, VAMC = Vasodilation in Management of Acute CHF Trial, Cath = Rechtsherzkatheter, Cat's = Rechtsherzkathetermonitierte Patienten ohne gleichzeitige Katecholamingabe

in allen Dosierungsgruppen ein signifikanter Abfall des PCWP nachweisbar. Ein signifikanter Anstieg des CI war nur unter Nesiritide in der niedrig- und hochdosierten Gruppe, der mit einem signifikanten Abfall des systolischen arteriellen Blutdrucks einherging, zu beobachten. Bei 8 von 74 Patienten mußte Nesiritide innerhalb von 24 h wegen auftretender Hypotonie abgebrochen werden, wobei mehr Therapieabbrüche in der höher dosierten Nesiritide-Gruppe beobachtet wurden.

Daher wurden in der von Colucci et al. im Jahre 2000 publizierten Studie bei 127 Patienten aus Sicherheitsgründen niedrigere Dosen und kürzere Infusionszeiten gewählt [11]. Im sogenannten „efficacy trial" wurden nach 6 h Infusion *nur* unter Nesiritide ein dosisabhängiger signifikanter Abfall des PCWP und ein nichtsignifikanter Anstieg des CI beobachtet.

In der 2002 veröffentlichten VMAC-Studie (Vasodilation in Management of Acute CHF Trial) wurde in der „Rechtsherzkatheter-Gruppe" bei 242 Patienten Nesiritide verblindet mit einer höheren Bolusdosis (2 µg/kg/min) gefolgt von einer niedrigeren chronischen Dosis (0,01 µg/kg/min) über 3 h verabreicht und mit einer offenen Behandlung mit i.v. Nitroglyzerin bzw. Placebo verglichen [12]. Bei dieser Studie war die unter Nesiritide erzielte Reduktion des PCWP gegenüber Nitroglyzerin ($p = 0{,}03$) und Placebo ($p < 0{,}01$) signifikant. Um den Einfluß zusätzlicher Katecholamingabe auszuschließen, wurde in einer Subanalyse die Hämodynamik bei 198 „katecholaminfreien" Patienten untersucht. Auch in dieser Analyse war das Absinken des PCWP nur unter Nesiritide gegenüber Nitroglyzerin ($p = 0{,}004$) und Placebo ($p < 0{,}01$) signifikant. Veränderungen des CI nach 3 h waren in keiner der Gruppen signifikant. Veränderungen des systolischen arteriellen Blutdrucks waren unter Nesiritide und Nitroglyzerin vergleichbar.

Sicherheit der Nesiritide-Therapie

In der angewandten Dosierung von 0,01–0,03 µg/kg/min wurde Nesiritide in verschieden Studien [11–13] gut toleriert. Bei keinem Patienten mußte die Infusion abgebrochen werden. Im Vergleich zu Nitroglyzerin wurden in der VMAC-Studie signifikant weniger Nebenwirkungen beobachtet (5 % vs. 68 %, $p < 0{,}001$), die vor allem auf die geringere Häufigkeit von Kopfschmerzen (8 % vs. 20 %) zurückzuführen sind. Im Vergleich zu den früheren Studien wurden in der VMAC-Studie eine höhere Bolusgabe (2 µg/kg/min) und eine geringere chronische Dosis (0,01 µg/kg/min) gewählt, um einen günstigen hämodynamischen Effekt rascher zu erzielen und die Gefahr der Hypotonie zu minimieren. Die Möglichkeit, unter verblindeten Bedingungen die Dosis zu erhöhen, wurde in der VMAC-Studie nur bei 23 von 62 Patienten genutzt [12].

Einfluß von Nesiritide auf Morbidität und Mortalität

In der Studie von Colucci et al. [11] wurden Veränderungen der Befindlichkeit des Patienten, Verbesserung der Atemnot und Müdigkeit unter Nesiritide untersucht. Dabei zeigte sich nach 6 h Infusion eine signifikante Verbesserung aller Parameter gegenüber Placebo ($p < 0{,}0001$). Allerdings bewirkte Nesiritide in der VMAC-Studie [12] keine signifikante Veränderung des NYHA-Stadiums nach 3 h gegenüber Nitroglyzerin, wohl aber gegenüber Placebo ($p = 0{,}03$).

Langzeitergebnisse bezüglich Morbidität (z. B. Rehospitalisierungsrate wegen HI) und Mortalität liegen nicht vor.

Nesiritide im Vergleich zu Dobutamin

In der PRECEDENT-Studie wurde bei 255 Pat. mit akut dekompensierter HI die Gabe von Nesiritide in einer fixen Dosierung von 0,015 µg/kg/min oder 0,03 µg/kg/min ohne Bolus mit einer Dobutamininfusion in einer Dosierung von ≥ 5 µg/kg/min über 24 h verglichen [13]. Die Zuordnung der entsprechenden Dosisgruppe von Nesiritide war verblindet, die Zuordnung zu Dobutamin oder Nesiritide jedoch offen. Die Patienten wurden mittels 24-h-Holter-Monitoring beobachtet. Erwartungsgemäß wurden unter Dobutamin signifikant mehr ventrikuläre Tachykardien ($p = 0{,}001$), mehr wiederholte ventrikuläre Extrasystolien ($p = 0{,}006$) und generell eine höhere Herzfrequenz ($p < 0{,}001$) im Vergleich zu Nesiritide beobachtet. Nesiritide führte zu größerer Blutdrucksenkung. Veränderungen der Symptome der Herzinsuffizienz waren unter beiden Substanzen vergleichbar.

Zusammenfassung 2

Nesiritide ist im Vergleich zu Nitroglyzerin hämodynamisch wirksamer und besser verträglich.

Nesiritide wirkt im Vergleich zu Dobutamin weniger arrhythmogen. Langzeitdaten bezüglich Morbidität und Mortalität sind im Gegensatz zu Levosimendan nicht bekannt.

Literatur

1. Cleland JGF, Gemmel I, Khand A, et al. Is the prognosis of heart failure improving? Eur J Heart Failure 1999; 1: 299–41.

2. Sorsa T, Heikkinen S, Abbot MB, et al. Binding of a new Ca_2^+ sensitizer to cardiac troponin C. J Biol Chem 2001; 276: 9337–43.

3. Kaheinen P, Pollesello P, Levijoki J, et al. Levosimendan increases coronary flow in isolated guinea pig heart by opening ATP-sensitive potassium channels. J Cardiovasc Pharmacol 2001; 37: 367–74.

4. Slawsky MT, Colucci WS, Gottlieb SS, et al. Acute hemodynamic and clinical effects of levosimendan in patients with severe heart failure. Circulation 2000; 102: 2222–7.

5. Nieminen M, Akkila J, Hasenfuss G, et al. Hemodynamic and neurohumoral effects of continuous infusion of levosimendan in patients with congestive heart failure. J Am Coll Cardiol 2000; 36: 1903–12.

6. Follath F, Cleland JGF, Just H, et al. Efficacy and safety of intravenous levosimendan, a novel calcium sensitiser, in severe low output failure. Lancet 2002; 360: 196–202.

7. Moiseyew VS, Poder P, Andrejevs N, on behalf of the RUSSLAN investigators. Randomized study on safety and effectiveness of levosimendan in patients with left ventricular heart failure after an acute myocardial infarction (the RUSSLAN study). Eur Heart J 2002; 23: 1422–32.

8. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. N Engl J Med 1998; 339: 321–32.

9. Zellner C, Protter AA, Ko E, et al. Coronary vasodilator effects of BNP: mechanisms of action in coronary conductance resistance arteries. Am J Physiol 1999; 276: H1049–H1057.

10. Mills RM, LeJemtel TH, Horton DP, et al. Sustained hemodynamic effects of an infusion of nesiritide (human b-type natriuretic peptide) in heart failure: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. Natrecor Study Group. J Am Coll Cardiol 1999; 34: 155–62.

11. Colucci WS, Elkayam U, Horton DP, et al. Intravenous nesiritide, a natriuretic peptide, in the treatment of decompensated congestive heart failure. Nesiritide study group. N Engl J Med 2000; 343: 246–53.

12. Intravenous Nesiritide vs Nitroglycerin for Treatment of Decompensated Congestive Heart Failure. A Randomized Controlled Trial. Publication Committee for the VMAC Investigators. J Am Med Assoc 2002; 287: 1531–40.

13. Burger AJ, Horton DP, LeJemtel T, et al. Effect of nesiritide (b-type natriuretic peptide) and dobutamine on ventricular arrhythmias in the treatment of patients with acutely decompensated congestive heart failure: The PRECEDENT study. Am Heart J 2002; 144: 1102–8.

Korrespondenzadresse:
Univ.-Prof. Dr. med. Richard Pacher
Klinische Abteilung für Kardiologie
Universitätsklinik für Innere Medizin II
A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20
E-Mail: gabriele.bambasek@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**