

## Levosimendan in Kardiologie und Intensivmedizin

Georg Delle Karth und Gottfried Heinz

Abteilung Kardiologie/Intensivstation 13H3, Universitätsklinik für Innere Medizin II, Wien, Österreich

### Levosimendan in cardiology and intensive care medicine

**Summary.** Levosimendan (LS) is a new calcium sensitizer that exerts positive inotropic effects without increasing intracellular cAMP or  $Ca^{2+}$  at therapeutic doses and therefore may avoid major limitations of  $\beta$ -adrenergic agents. LS also causes arteriolar and venous dilation by opening potassium channels on vascular smooth muscle cells. In addition, LS does not increase myocardial oxygen demand and may exert anti-stunning effects. LS itself has a short elimination half life but has shown to have active metabolites with elimination half lives up to 80 hours. Three hemodynamic studies show that at recommended doses LS increases cardiac output by 8–30% and reduces pulmonary capillary wedge pressure by 11–28% in heart failure patients. Systemic vascular resistance falls significantly and blood pressure tends to decline. The hemodynamic effects are not attenuated by concomitant  $\beta$ -blocker medication. Two large randomized studies on patients with chronic and acute congestive heart failure found a decrease in mortality with LS. In the LIDO trial there was a 52.9% survival benefit at day 31 when compared with patients receiving dobutamine. In the RUSSLAN trial, the survival benefit approached 40% at day 14 after start of treatment compared to placebo. Experience in the ICU setting is limited but LS therapy in postoperative low output failure and cardiogenic shock seems to be feasible and LS is a promising agent in the inotropic armamentarium.

LS has a favourable side effect profile and is approved for 24-hour use in congestive heart failure. It may cause hypotension due to vasodilation, and this effect may be aggravated by inadequate preload conditions. Further morbidity and mortality studies are required to confirm the encouraging data from the LIDO and RUSSLAN trial but already the existing data support LS as the inotropic agent of choice in patients with worsening heart failure and a systolic arterial blood pressure beyond 90 mmHg.

**Key words:** Heart failure, inotropic agents, levosimendan, calcium, cardiogenic shock.

**Zusammenfassung.** Levosimendan (LS) ist eine neue Substanz aus der Gruppe der Kalziumsensitizer, welche in therapeutischer Dosierung im Gegensatz zu

Katecholaminen seine inotrope Wirkung nicht über eine Erhöhung des intrazellulären cAMP oder Kalziums entfaltet und damit ungünstige Nebeneffekte anderer Inotropika vermeidet. LS bewirkt zusätzlich über eine Öffnung von Kalium-Kanälen an glatten Gefäßmuskelzellen eine arterielle und venöse Vasodilatation. Darüber hinaus steigert LS den myokardialen Sauerstoffbedarf nicht und besitzt „anti-Stunning“-Effekte. LS selbst besitzt eine kurze Eliminationshalbwertszeit, bildet aber aktive Metaboliten mit Eliminationshalbwertszeiten bis zu 80 Stunden. In drei hämodynamischen Studien bewirkte LS im empfohlenen Dosisbereich einen Anstieg des Herzminutenvolumens um 8–30% und eine Reduktion des pulmokapillären Verschlussdrucks um 11–28%. Unter einer LS-Infusion kam es auch zu einem signifikanten Abfall des peripheren Gefäßwiderstandes und zu einem tendenziellen Abfall des arteriellen Blutdruckes. Die hämodynamischen Effekte von LS wurden durch gleichzeitige Gabe von  $\beta$ -Blockern nicht verringert, sondern trendmäßig sogar gesteigert. Zwei große randomisierte kontrollierte Studien bei Patienten mit chronischer und akuter Herzinsuffizienz zeigten eine geringere Letalität in den mit LS behandelten Gruppen. Gegenüber mit Dobutamin behandelten Patienten zeigte sich in der LIDO-Studie am Tag 31 ein 52,9%-Überlebensvorteil. In der RUSSLAN-Studie konnte gegenüber Placebo am Tag 14 nach Therapiebeginn ein 40%-Überlebensvorteil demonstriert werden. Die Daten hinsichtlich des Einsatzes von LS im intensivmedizinischen Bereich sind noch spärlich, LS scheint jedoch im postoperativen Einsatz sowie in der Behandlung bei Patienten im kardiogenen Schock vielversprechend.

Das Nebenwirkungsprofil von LS ist günstig, die Verwendung bei dekompensierter Herzinsuffizienz ist für 24 Stunden zugelassen. Als wichtigste Nebenwirkung kann es unter LS zu einem Blutdruckabfall kommen, der insbesondere bei reduzierten Vorlast-Bedingungen verstärkt werden kann. Weitere Morbiditäts- und Letalitätsstudien müssen die Ergebnisse der LIDO- und RUSSLAN-Studie noch absichern. Allerdings unterstützen die bereits vorliegenden Daten den Gebrauch von LS als bevorzugte inotrope Therapie bei Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz und systolischem arteriellen Blutdruck über 90 mmHg.

**Schlüsselwörter:** Herzinsuffizienz, inotrope Therapie, Levosimendan, Kalzium, kardiogener Schock.

## Einleitung

Die steigende Lebenserwartung hat zur Folge, dass die Herzinsuffizienz heute die häufigste Entlassungsdiagnose aus dem Krankenhaus bei Patienten über 65 Jahren darstellt [1].

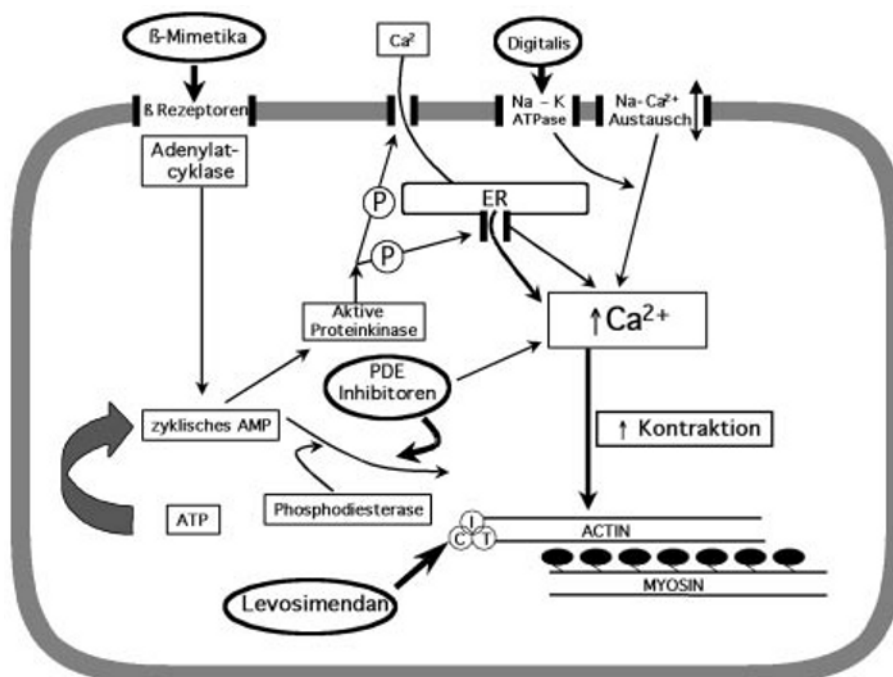
LS aus der Gruppe der Kalziumsensitizer ist eine positiv inotrope und vasodilatatorisch wirkende *Substanz*, die seit kurzem das Spektrum der intravenös zu verabreichenden Inotropika erweitert. Es unterscheidet sich durch seinen Wirkmechanismus von den bisher erhältlichen Inotropika, und vielversprechende klinische Resultate bei Patienten mit akut dekompensierter chronischer und akuter Herzinsuffizienz [2, 3] machen diese Substanz auch in vielen Bereichen der Intensivmedizin interessant.

## Wirkmechanismus

Anders als Katecholamine, Phosphodiesterase-Inhibitoren und auch Digitalis wirkt LS nicht über eine Erhöhung des intrazellulären Kalziums (Abb. 1). Sein inotroper Wirkmechanismus basiert auf einer Bindung an kardiales Troponin C während der Systole [4, 5], wodurch es in Folge zu einer gesteigerten Stabilität des  $\text{Ca}^{2+}$  und Troponin C-Komplexes kommt [6]. Dies bedeutet, dass es *bei gleichbleibendem intrazellulärem Kalziumgehalt* durch eine verbesserte Aktin-Myosin-Interaktion zu einer gesteigerten Kontraktilität kommt. Dies erklärt einerseits, dass LS im Gegensatz zu anderen Inotropika den myokardialen Sauerstoffbedarf nicht steigert und andererseits keine proarrhythmischen Nebenwirkungen aufweist. Im Gegensatz zu anderen Kalziumsensitizern unterliegt die Wirkung

von LS einer positiven Rückkopplung, d.h., sie ist kalziumabhängig und daher nur während der Systole gegeben [7]. Dieser Mechanismus scheint auch für die bezüglich der diastolischen Funktion neutralen bis lusitropen Eigenschaften von LS verantwortlich zu sein [8]. Andere Kalziumsensitizer, die diesen Mechanismus nicht hatten, führten zu einer drastischen diastolischen Dysfunktion („stone heart“) [9]. In „supratherapeutischen“ Dosen zeigt LS auch Phosphodiesterase-inhibitorische Effekte [10].

Neben der positiv inotropen Wirkung verursacht LS eine klinisch bedeutsame Vasodilatation aÄÄArterien und Venen (das sogenannte *duale Wirkprinzip*). Dies wird wahrscheinlich durch eine Öffnung von Adenosintriphosphat-abhängigen Kalium-Kanälen ( $\text{K}_{\text{ATP}}$ ) in der Zellmembran und Mitochondrien von Gefäßmuskelzellen verursacht [11, 12]. Die Öffnung der  $\text{K}_{\text{ATP}}$ -Kanäle bei Herzmuskelzellen wurde auch mit kardioprotektiven Wirkungen in Zusammenhang gebracht. So konnte am Tiermodell durch LS in inotrop wirksamer Dosierung nach Ligierung einer Koronararterie die Größe eines Myokardinfarktes signifikant reduziert werden [13]. Dieser Effekt konnte durch die Hemmung der  $\text{K}_{\text{ATP}}$ -Kanäle durch Vorbehandlung mit Glibenclamid (Euglucon®) trotz weiterbestehender Inotropie aufgehoben werden. Dies deckt sich mit der Beobachtung, dass Sulfonylharnstoffe, über eine Blockierung der myokardialen  $\text{K}_{\text{ATP}}$ -Kanäle, protektive Effekte, welche durch Myokardischämie ausgelöst werden, verhindern [14]. In weiteren tierexperimentellen Studien bewirkte LS auch eine raschere Erholung von repetitiv von der Durchblutung ausgeklemmten Myokardanteilen (Anti-Stunning-Effekt) [15].



**Abb. 1.** Wirkmechanismus verschiedener Inotropika. Anders als „herkömmliche“ Inotropika wirkt LS nicht durch eine Erhöhung des intrazellulären Kalziums. *ATP* Adenosintriphosphat; *C* Troponin C; *ER* Endoplasmatisches Retikulum; *I* Troponin I; *T* Troponin T; *AMP* Adenosinmonophosphat; *PDE* Phosphodiesterase; *P* Phosphor

### Pharmakologie

LS ist ein Pyridazinone-Dinitril-Derivat mit gering lipophilen Eigenschaften. Die Halbwertszeit beträgt ca. eine Stunde. Die Substanz ist zu ca. 97% an Plasmaproteine – vor allem an Albumin – gebunden. Die Verteilung im Körper beträgt 0,19 L/kg, die Clearance-Rate 0,3 ml/min/kg. Nach Gabe einer Bolus-Infusion erreicht LS die höchste Plasmakonzentration nach 0,2–0,5 Stunden, ohne Bolus-Infusion wird ein gleichmäßiger Plasmaspiegel innerhalb von 4 Stunden erreicht. Die Ausscheidung erfolgt hauptsächlich durch Konjugation über Urin und Faeces.

Etwa 5% von LS wird azetyliert und bildet den Metaboliten OR-1855 und dann den aktiveren Metaboliten OR-1896. Die Bildung dieses Metaboliten erfolgt langsam und die Spitzenkonzentration wird erst 1–2 Tage nach Beendigung einer 24-Stunden-Infusion erreicht. Die Halbwertszeit von OR-1896 beträgt etwa 80 Stunden [16]. Dadurch kön-

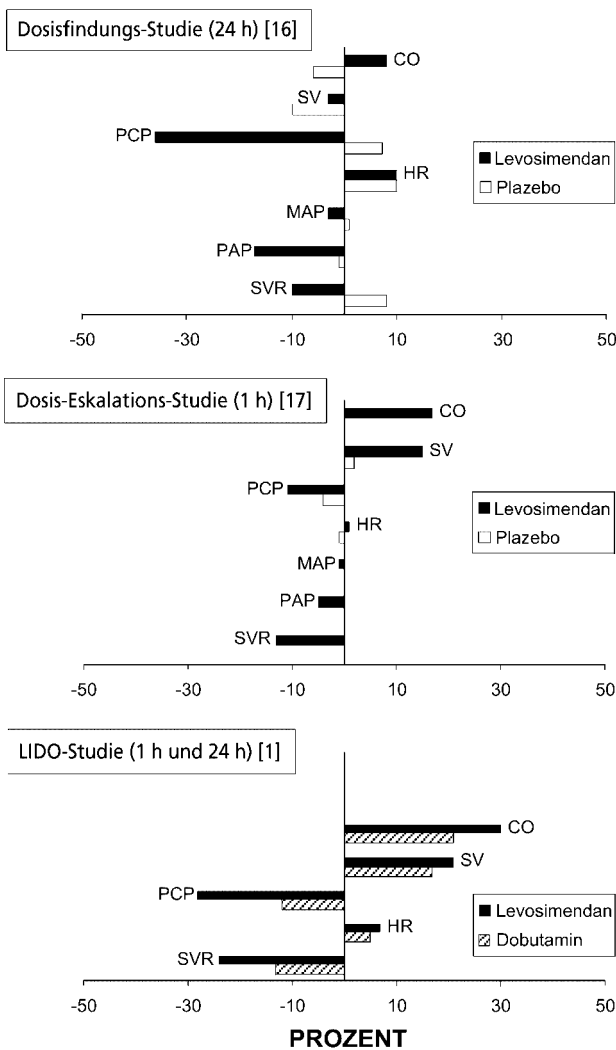
nen die hämodynamischen Effekte dieses Metaboliten, welcher in Tiermodellen ähnliche Effekte wie seine Muttersubstanz zeigte [17], bis zu einer Woche anhalten. Eine Toleranzentwicklung wurden auch nach einer 7-tägigen Infusion nicht beobachtet [16]. Ebenso sind nach Absetzen von LS keine hämodynamischen „Rebound“-Effekte zu erwarten. Während eine Einschränkung der Nierenfunktion kaum Einfluss auf die Plasma-Konzentration von LS hat, ist die Halbwertszeit des Metaboliten OR-1896 verlängert. Das Vorliegen einer Leberzirrhose verlängert die Halbwertszeit von LS gering. Auswirkungen auf die Bildung und Metabolismus von OR-1896 sind noch nicht untersucht.

### Klinische Studien

Die hämodynamischen Effekte von LS bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz wurde in einer Dosisfindungsstudie, bei Akutanwendung über 6 h und bei Anwen-

**Tabelle 1.** Einschlusskriterien und Charakteristika der Patienten in den wichtigsten klinischen Studien von LS bei Herzinsuffizienz [nach 32]

	Dosisfindungs-Studie [18]	Dosis-Eskalationsstudie [19]	LIDO-Studie [2]	RUSSLAN-Studie [3]
NYHA-Klasse (%)	III (98) / IV (2)	III (66) / IV (34)	III / IV	IV
LVEF (%)	< 40 (26)	≤ 30 (21)	< 35	nicht erforderlich
Spitalsaufnahme wegen dekompensierter Herzinsuffizienz	nicht erforderlich	erforderlich	erforderlich	erforderlich (nach Herzinfarkt)
Diuretika (%)	nicht erforderlich (74)	erforderlich (NB)	nicht erforderlich (76)	nicht erforderlich (75)
ACE Hemmer (%)	nicht erforderlich (61)	erforderlich (NB)	nicht erforderlich (90)	nicht erforderlich (47)
β-Blocker (%)	nicht erforderlich (28)	nicht erforderlich (NB)	nicht erforderlich (38)	nicht erforderlich (39)
PCWP (mm Hg)	nicht erforderlich (16)	> 15	> 15	nicht gemessen
Herzminutenvolumen (L/min) oder Index (L/min/m <sup>2</sup> )	nicht erforderlich (4,8)	HI ≤ 2,5	HI < 2,5	nicht gemessen
Alter (Jahre)	62	58	59	67
Geschlecht (weiblich)	9	18	12	49
Ätiologie (%)	nur KHK	KHK (60)/ dilatative CMP	KHK (48)/andere	akut nach Herzinfarkt
Herzfrequenz (Schläge/min)	Ausschluss, wenn < 50 oder > 100	Ausschluss, wenn > 115	Ausschluss, wenn > 120	Ausschluss: tachykardes VH-Flimmern
Maligne Arrhythmien	Ausschlussgrund	Ausschlussgrund	Ausschlussgrund	Ausschlussgrund
AV-Block II. oder III. Grades	Ausschlussgrund	Ausschlussgrund	Ausschlussgrund	Nicht berichtet
Systolischer Blutdruck, mmHg	Ausschluss, wenn < 100 oder > 200	Ausschluss, wenn < 85 oder > 200	Ausschluss, wenn < 85	Ausschluss, wenn < 90
Schwere Angina pectoris	Ausschlussgrund	Ausschlussgrund	Ausschlussgrund	Kein Ausschlussgrund
Klappenstenose oder HOCM	Ausschlussgrund	Ausschlussgrund	Ausschlussgrund	Nicht berichtet
Niereninsuffizienz	Ausschlussgrund (SCr > 150 µmol/L)	Ausschlussgrund (SCr > 2,5 mg/dl oder K <sup>+</sup> < 3,5/> 5,5 mmol/L)	Ausschlussgrund (SCr > 450 µmol/L)	Ausschlussgrund (SCr > 250 µmol/L)
Schwere Leberfunktionsstörung	Ausschlussgrund	Ausschlussgrund	Ausschlussgrund	Ausschlussgrund



**Abb. 2.** Hämodynamische Effekte von Levosimendan mit einer Infusionsrate von  $0,1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  verglichen mit Plazebo- oder Dobutamin-Kontrollgruppen. CO cardiac output; SV stroke volume; PCP pulmonary capillary wedge pressure; HR heart rate; MAP mean arterial pressure; PAP pulmonary arterial pressure; SVR, systemic arterial pressure

dung über 24 h charakterisiert (Tabelle 1) [2, 18, 19]. Die Hauptwirkungen sind in Abb. 2 zusammengefasst. Die beobachteten Haupteffekte unter einer Dauer-Infusionsrate von  $0,1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ , eine bzw. 24 h nach Bolusgabe, bestanden in einer Zunahme des Herzminutenvolumens um 8–30%, einer Abnahme des pulmokapillären Verschlussdrucks (PCWP) um 11–28% sowie einer Abnahme des peripheren Gefäßwiderstandes von 10–24%. Die Zunahme des Herzminutenvolumens erklärte sich hauptsächlich über eine Zunahme des Schlagvolumens, aber auch durch eine geringe Zunahme der Herzfrequenz. Es zeigte sich eine Tendenz zur Senkung des arteriellen (1–3%) sowie auch des pulmonal arteriellen Druckes (5–17%).

### Dosisfindungsstudie

In dieser doppelblinden, plazebokontrollierten Studie wurden 151 Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie

(NYHA II–IV) und einem systolischen Blutdruck  $>100 \text{ mmHg}$  inkludiert [18]. Es wurden fünf verschiedenen Dosierungen von LS gegen Plazebo, frei dosierbarem Dobutamin und Äthanol-Trägerlösung bei einer Anwendung von 24 Stunden verglichen. Nach unterschiedlich dosierten Bolusgaben über 10 Minuten betrug der Dosisbereich von LS zwischen  $0,05 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ – $0,6 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ . Es zeigte sich ein dosisabhängiger Anstieg des Herzminutenvolumens und ein Abfall des PCWP, wobei schon in der niedrigsten Dosisgruppe signifikante Effekte beobachtet werden konnten. Gegenüber Plazebo und Dobutamin sank unter LS der PCWP stärker. Dobutamin und LS führten zu einem vergleichbarem Anstieg des Schlagvolumens, wobei die Effekte auf das Herzminutenvolumen bei höheren LS-Dosen aufgrund eines stärkeren Anstieges der Herzfrequenz ausgeprägter waren. Dobutamin und LS führten zu einem Absinken des peripheren Gefäßwiderstandes, wobei sich unter höheren LS-Dosen eine stärkere Vasodilatation zeigte, welche auch zum Absinken des mittleren arteriellen Druckes um 5–10 mmHg führte.

### Dosis-Eskalations-Studie

In dieser ebenfalls doppelblinden, plazebokontrollierten Studie wurden 146 Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz (NYHA III–IV) und einem systolischen Blutdruck  $>85 \text{ mmHg}$  eingeschlossen. LS ( $0,1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  gefolgt von stündlichen Dosissteigerungen um  $0,1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  bis zu einer maximalen Dosis von  $0,4 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ , wobei alle Steigerungsschritte von einem  $6 \mu\text{g}/\text{kg}$  Bolus eingeleitet wurden) wurde gegen Plazebo verglichen [19]. Bei 70% der Patienten konnte LS bis zur geplanten Maximaldosierung gesteigert werden, wobei eine Reduktion des PCWP unter  $10 \text{ mmHg}$  und eine Anstieg der Herzfrequenz um mehr als 15 Schläge gegenüber dem Ausgangswert die häufigsten Gründe waren nicht zur Maximal-Dosis fortzuschreiten. Bei zu LS randomisierten Patienten wurde die Infusion offen für 24 Stunden fortgeführt. Danach erfolgte eine abermalige Randomisierung in ein Fortführen oder eine Beendigung der LS-Infusion. LS führte zu einer Zunahme des Schlagvolumens um ca. 12 ml (Basiswert 46 ml) und des Herzindex um  $0,7 \text{ L}/\text{min}/\text{m}^2$  (Basiswert  $1,8 \text{ L}/\text{min}/\text{m}^2$ ), wobei sich bereits mit den niedrigsten Dosen ein signifikanter Effekt zeigte. Interessanterweise waren die hämodynamischen Effekte, unabhängig, ob 24 oder 48 h infundiert wurde, nach 48 Stunden gleich groß. Gegenüber Plazebo zeigten LS behandelte Patienten nach 6 Stunden eine Besserung der Dyspnoe und einen Trend zu einem besserem Allgemeinzustand.

### LIDO-Studie

In dieser doppelblind randomisierten multizentrischen Studie wurden die hämodynamischen Effekte von LS ( $24 \mu\text{g}/\text{kg}$  Bolus gefolgt von  $0,1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  über 24 h) mit Dobutamin ( $5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  über 24 h) bei 203 Patienten mit akut dekompensierter chronischer Herzinsuffizienz und einem systolischen Blutdruck über  $85 \text{ mmHg}$  verglichen [2]. Die Infusionsraten wurden bei 69 Patienten in der LS-Gruppe und bei 40 Patienten in der Dobutamin-Gruppe bei denen das Herzminutenvolumen nicht mehr als 30% anstieg verdoppelt. Unter den gegebenen Infusionsraten kam es bei mit LS behandelten Patienten in einem höhe-

rem Ausmaß zu einem gesteigerten Herzminutenvolumen und zu einem reduziertem PCWP. Der systolische Blutdruck sank unter LS stärker.

Durch gleichzeitige Medikation mit  $\beta$ -Blockern wurde die Wirkung von Dobutamin erwartungsgemäß unterdrückt. Im Gegensatz dazu schienen die hämodynamischen Effekte von LS durch  $\beta$ -Blocker verstärkt zu werden. Die erhaltene Wirkung von LS konnte auch bei gesunden Patienten unter Carvedilol-Therapie bestätigt werden [20]. Bei Patienten unter  $\beta$ -Blockertherapie mit dekompensierter Herzinsuffizienz und Notwendigkeit einer inotropen Therapie könnte LS so eine wertvolle Behandlungsalternative zu Phosphodiesterase-Inhibitoren darstellen.

Sechs Stunden nach Ende der Infusion war keine hämodynamische Wirkung von Dobutamin mehr nachweisbar, während die Wirkung von LS anhielt. Die mit LS behandelten Patienten zeigten im Vergleich zu Dobutamin einen Trend zu weniger Dyspnoe bzw. zu einem besseren Allgemeinzustand.

### RUSSLAN-Studie

In der RUSLAN-Studie [3] wurden 504 Patienten mit akuter Lungenstauung innerhalb von 5 Tagen nach Herzinfarkt und einem systolischen Blutdruck  $>90$  mmHg in 4 verschiedene Dosisgruppen von LS (Bolus-Infusion über 10 Minuten mit  $6\ \mu\text{g}/\text{kg}$ ,  $12\ \mu\text{g}/\text{kg}$  oder  $24\ \mu\text{g}/\text{kg}$ , gefolgt von  $0,1\ \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ,  $0,2\ \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  oder  $0,4\ \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) oder Placebo randomisiert (Tabelle 1), die Anwendung erfolgte über 6 h. Das primäre Ziel dieser Studie war es, die Sicherheit von LS – im Speziellen das Risiko von Hypotension und Ischämie – bei dieser instabilen Patientengruppe zu untersuchen. Es zeigte sich, dass LS abgesehen von der höchsten Dosisgruppe keine dieser unerwünschten Effekte verursachte. Zwar zeigte sich keine Verbesserung der Symptome durch LS, jedoch war eine Verschlechterung der Herzinsuffizienz nach 6 h und nach 24 h in den mit LS behandelten Patienten weniger wahrscheinlich ( $P=0,033$  bzw.  $P=0,044$ ). Neben Nitraten, ACE-Hemmern,  $\beta$ -Blockern und Diuretika erhielten zwischen 10,1 und 20,4% der mit LS behandelten Patienten am Beginn bzw. innerhalb von 24 h nach Beginn der LS-

Therapie Dopamin und/oder intravenöse Inotropika (außer Digitalis), welche nicht näher spezifiziert wurden.

### Effekte von LS auf Morbidität und Letalität

In der LIDO- [2] und RUSLAN-Studie [3] wurden Morbidität und Letalität als sekundäre Endpunkte untersucht (Abb. 3). In der LIDO-Studie traten keine Todesfälle während der LS-Infusion, aber 3 Todesfälle während der Dobutamin-Behandlung auf. In einer vorgeplanten Analyse am Tag 31 zeigte sich gegen mit Dobutamin behandelten Patienten eine signifikante Letalitätsreduktion in der LS-Gruppe und eine Reduktion eines kombinierten Endpunktes aus Tod und Verschlechterung der Herzinsuffizienz. Nachdem die Schwedische Kontrollbehörde 6-Monats-Letalitätsdaten verlangte, zeigten sich in einer post-hoc-Analyse anhaltend höhere Überlebensraten in der mit LS behandelten Patientengruppe. Nach 180 Tagen verstarben 27 (26%) der mit LS behandelten Patienten, während 38 (38%) Patienten, die mit Dobutamin behandelt wurden, verstarben (hazard ratio, 0,57 [95% CI, 0,34 to 0,95],  $P=0,029$ ). Ebenso zeigte sich nach 6 Monaten im kombinierten Endpunkt (Tod, Hospitalisierung aufgrund dekompensierter Herzinsuffizienz, Tage ohne Spitalsaufenthalt) ein Vorteil bei den LS behandelten Patienten. Diese überraschenden Resultate der LIDO-Studie führten zu vielen Mutmaßungen: Kann hinsichtlich der niedrigeren Letalität von einem positiven Effekt von LS oder von einem negativen Effekt von Dobutamin ausgegangen werden? Zur Beantwortung dieser Frage fehlen noch Daten von geplanten Letalitätsstudien, es gibt jedoch Hinweise, dass es sich tatsächlich um einen spezifischen positiven Effekt von LS handelt. In der RUSLAN-Studie konnte gegenüber *Placebo* in allen LS-Dosisgruppen ein Überlebensvorteil gezeigt werden: Die Gesamt-Letalität wurde nach 14 Tagen von 19,6% auf 11,7% ( $P=0,03$ ) reduziert. Nach 6 Monaten betrug die Letalität in den mit LS behandelten Gruppen 22,6% (91/402) gegen 31,4% (32/102) in der *Placebo*-Gruppe (hazard ratio, 0,67 [95% CI, 0,45 to 1,00];  $P=0,05$ ). Die Letalitätsunterschiede sind beeindruckend. Es ist jedoch offen, ob die Daten der RUSLAN-Studie an einem nach dem derzeitigen state-of-the-art revascularisierten Patientenkollektiv reproduzierbar sind. Denn nur etwa 15–22% der Patienten waren bei den verschiedenen Dosisgruppen in der RUSLAN-Studie lysiert, kein einziger wurde einer primären PTCA zugeführt. Nur etwa 40% wurden mit ACE-Hemmern und/oder  $\beta$ -Blockern behandelt.

Als weiteres Argument für einen möglichen spezifischen Effekt von LS liefert eine rezente Metaanalyse von Inotropika-Effekten bei der Behandlung von Patienten mit Herzinsuffizienz (NYHA III–IV), welche keine Letalitätsunterschiede zwischen Dobutamin bzw. „Hoch-Dosis“-Dopamin gegenüber *Placebo*-behandelten Patienten bzw. gegenüber Kontrollgruppen ergab [21].

Hervorgehoben werden muss, dass es dem Arzt erstmals möglich ist, seine herzinsuffizienten Patienten mit positiv inotropen Substanzen zu behandeln, ohne vielleicht negative Effekte auf die Überlebensraten in Kauf nehmen zu müssen. Wenn sich diese Daten bestätigen, wird hiermit tatsächlich eine neue Ära in der Therapie der Herzinsuffizienz eingeläutet.

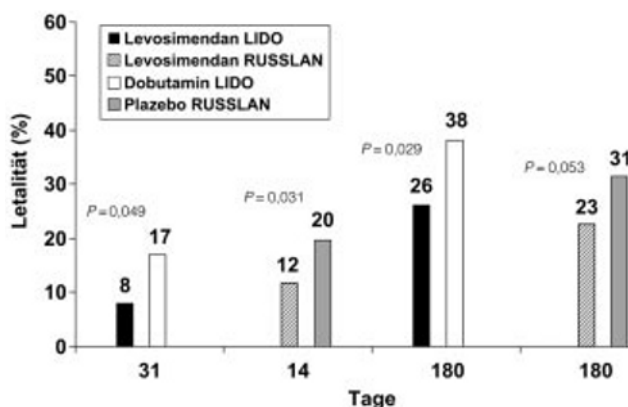


Abb. 3. Frühe und späte Letalität in der LIDO- und RUSLAN-Studie [2, 3]

Hinsichtlich des großen Preisunterschiedes zwischen einer 24h-LS und Dobutamin-Behandlung (€ 1024 gegenüber € 41) gemäß der LIDO-Studie wurde eine rezente Kosten/Effektivitätsanalyse unter Berücksichtigung gewonnener Lebensjahre durchgeführt [22]. Diese zeigte im Vergleich zu anderen kardiovaskulären Therapieformen ein für LS günstiges Kosten/Nutzen-Verhältnis (im europäischen Durchschnitt € 3205/gewonnenes Lebensjahr).

### LS in der Intensivmedizin

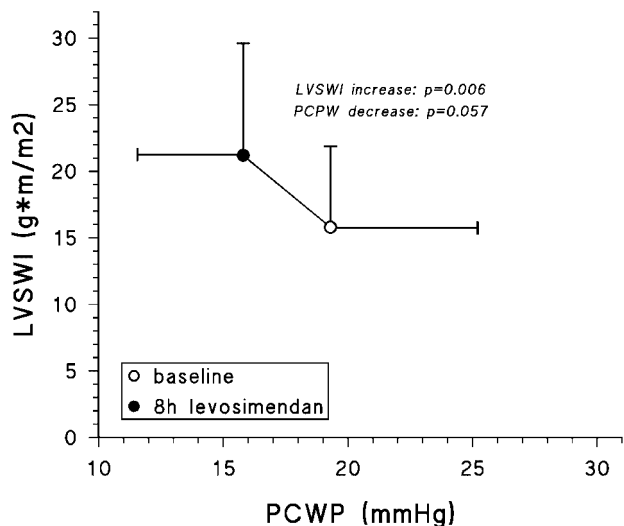
Daten hinsichtlich des Einsatzes von LS im intensivmedizinischen Bereich sind noch rar. LS wurde bei kardiochirurgischen und Patienten mit kardiogenem Schock eingesetzt: Bei 18 Patienten mit erhöhtem perioperativem Risiko (ASA III oder IV), aber erhaltener Linksventrikelfunktion ( $>EF 30\%$ ), wurde LS in 2 verschiedenen Dosierungen (18  $\mu\text{g}/\text{kg}$  Bolus und 0,2  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  für 6 h oder 36  $\mu\text{g}/\text{kg}$  Bolus und 0,3  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  für 6 h) oder Placebo 15 Minuten vor Abgehen von der Herzlungenmaschine (HLM) begonnen [23]. LS verursachte gegenüber Placebo 15 Minuten nach HLM einen signifikanten Anstieg des Herzminutenvolumens und einen signifikanten Abfall des peripheren Gefäßwiderstandes. In der Hochdosis-LS-Gruppe zeigte sich 15 Minuten nach HLM ein signifikanter Anstieg der Herzfrequenz, auch benötigten die Patienten in der Hochdosis-LS-Gruppe höherer Vasokonstriktordosen (Phenylephrin). Der mittlere arterielle Blutdruck war in beiden LS-Gruppen signifikant niedriger. Die gemischt venöse Sättigung änderte sich ebenso wie in der Placebo-Gruppe in den LS-Gruppen nicht signifikant. Auch eine andere Arbeit mit 16 stabilen kardiochirurgischen Patienten mit erhaltener Linksventrikelfunktion, bei der LS als Bolus (24  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) oder Placebo nach Abgehen von der HLM verabreicht wurde, erbrachte ähnliche hämodynamische Resultate. Bemerkenswert war, dass die Erhöhung des Herzminutenvolumens nicht mit einem Anstieg des myokardialen Sauerstoffbedarfes einherging [24].

Über den Einsatz von LS bei kardiogenem Schock liegen bislang nur anekdotische Erfahrungen vor. In der LIDO- (LS vs. Dobutamin)-Pilotstudie 1021a wurden ein Patient in der LS- und zwei Patienten in der Dobutamingruppe mit kardiogenem Schock eingeschlossen [25]. Es fand sich ein Anstieg des CI um 1,51 l/min/m<sup>2</sup> mit LS (12  $\mu\text{g}$ -Bolus, 0,2  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ -Dauerinfusion) und um 0,63 l/min/m<sup>2</sup> unter Dobutamin. Der PCWP blieb unverändert unter LS und sank um 1,5 mmHg in der Dobutamingruppe. In einer völlig unselektierten Serie von 10 kritisch kranken Patienten mit kardiogenem Schock unterschiedlicher Genese (ausgedehnter Myokardinfarkt n=4, dekompensierter chronischer Herzinsuffizienz n=4, nach Herzoperation n=2) führte eine als ultima ratio verabreichte 24 h-Dauerinfusion (0,1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) als zusätzliche Medikation zur konventionellen Schock-Therapie (inklusive Katecholaminen) zu einem signifikanten Anstieg des Herzminutenvolumens und zu einem signifikantem Abfall des peripheren Gefäßwiderstandes [26]. Die übrigen hämodynamischen Werte, v.a. der Blutdruck und die Füllungsdrucke, änderten sich im Verlauf nicht signifikant. Sechs von 10 Patienten verstarben, 4 an therapierefraktärem kardiogenem Schock sowie je einer an einer Mesenterialarterienembolie bzw. an einer an einer zerebralen

Blutung. Die LS-Anwendung in diesem Bereich erschien weitgehend sicher, und es scheint gerechtfertigt, LS in randomisierten-kontrollierten Studien bei Patienten im kardiogenen Schock zu testen.

Bei nur geringen Änderungen in der Herzfrequenz bleibt es offen, welchen Anteil die inotrope Wirkung von LS an der Herzminutenvolumenzunahme hat und wie viel allein durch die Abnahme des peripheren Gefäßwiderstandes erklärt werden kann. Ohne die Frage mit der verwendeten Methodik klären zu können, zeigen sich jedoch verschiedene Hinweise, dass ein Teil der beobachteten hämodynamischen Effekte durch eine bedeutsame inotrope Wirkung von LS verursacht wurden: Bei 8/10 Patienten kam es zu einem Anstieg des linksventrikulären Arbeitsindex bei gleichbleibenden bzw. gering reduzierten Vorlast-Bedingungen (Abb. 4). Der Anstieg der Arbeitsindizes war mit einem Rückgang der Laktatwerte verbunden, welcher – obgleich statistisch nicht signifikant – eine verbesserte Gewebedurchblutung und eine Rückkehr zu einer global aeroben Stoffwechselsituation vermuten lässt. Die zwei Patienten, die unter LS keinen Anstieg des Arbeitsindex innerhalb von 36 h zeigten, verstarben.

Aufgrund unserer Erfahrungen könnte ein mögliches praktisches Vorgehen sein, die 8 h Werte als Entscheidung zur Fortführung der Therapie heranzuziehen. Patienten im kardiogenen Schock, welche nach 8 h keinen Anstieg des Arbeitsindex aufweisen, dürften jene sein, die keine ausreichende inotrope myokardiale Reserve besitzen. Eine solche Vorgangsweise setzt naturgemäß ein geeignetes hämodynamisches Monitoring voraus. In jedem Falle müsste eine solche Vorgehensweise an einer wesentlich größeren Anzahl an Patienten evaluiert werden.



**Abb. 4.** Veränderung der Mittelwerte des PCWP (Abszisse) und des Arbeitsindex (Ordinate) während einer LS-Infusion bei Patienten mit kardiogenem Schock. Aufgezeichnet sind mittleren 8 h-Werte (+ Standardabweichungen) des PCWP und des LVS WI während der LS-Infusion (schwarze Kreise) gegenüber den mittleren Ausgangswerten (offene Kreise). Im Mittel zeigte sich ein signifikanter Ansteige des LVS WI und ein signifikanter Abfall des PCWP. LVS WI left ventricular stroke work index; PCWP pulmonary capillary wedge pressure

Über die Sicherheit bzw. Sinnhaftigkeit von Kombinationen verschiedener Inotropika oder Vasopressoren mit LS lässt sich noch nicht abschließend urteilen. Es sei jedoch darauf hingewiesen, dass in der RUSSLAN-Studie in den mit LS behandelten Patientengruppen 6–14,7% der Patienten gleichzeitig Dopamin und 4–9,8% gleichzeitig andere intravenöse Inotropika (andere als Dopamin oder Glykoside, sonst nicht näher spezifiziert) erhielten. Zwar konnte LS im Tiermodell die inotropen Effekte von Dopamin potenzieren [27], diesbezügliche Daten aus klinischen Studien liegen allerdings noch nicht vor. Unsere persönlichen Erfahrungen sind, dass bei Absetzen eines gleichzeitig laufenden  $\beta$ -Mimetikums (Dobutamin, Adrenalin) nach Einsetzen des LS-Effekts unter Umständen eine deutliche hämodynamische Verschlechterung in Kauf genommen werden muss. Möglicherweise ist die Kombination eines niedrig dosierten  $\beta$ -Mimetikums mit LS sinnvoll, um eine ausreichende Verfügbarkeit von Kalzium in der Zelle sicherzustellen. Eine ausreichende Kalziumkonzentration ist ja eine Voraussetzung, damit LS seine Effekte entfalten kann.

### Sicherheit und Verträglichkeit von LS

Das größte Augenmerk sollte bei einer LS-Anwendung auf die Induktion einer Hypotension gelegt werden. Insbesondere bei initial niedrigen bzw. bei einer durch LS verursachten Reduktion der Füllungsdrucke kann eine potentielle Hypotension verstärkt werden. Prinzipiell sollte LS nicht bei Patienten mit einem systolischem Blutdruck unter 85 mmHg angewendet werden. Eine Anwendung bei Patienten mit einem niedrigeren Blutdruck bzw. bei Patienten im kardiogenem Schock eventuell in Kombination mit Katecholaminen ist derzeit noch nicht mit Studien abgesichert und erfordert ein exaktes hämodynamisches Monitoring, um adäquate Füllungsdrucke zu gewährleisten. Da sich messbare Effekte (und somit vermutlich auch therapeutische LS-Spiegel) innerhalb von 3–4 h auch ohne Bolus aufbauen, muss insbesondere bei Patienten mit niedrigem Anfangs-Blutdruck oder bei kritisch kranken Patienten eine Bolusgabe gut überlegt werden. Grundsätzlich sollte die Dosis der Bolusinfusion dem hämodynamischen Zustand des Patienten angepasst werden und ein kurzfristiger hämodynamischer Nutzen gegenüber den möglichen unerwünschten Effekten wie Hypotension sorgfältig abgewogen werden.

Wenn es unter laufender LS-Infusion trotz adäquater Füllungsdrucke zu einer anhaltenden Hypotension kommt, sollte die Infusion gestoppt werden und gegebenenfalls nach einer Stabilisierung mit einer geringeren Dosis wieder begonnen werden. Generell treten hypotensive Episoden bereits früh nach LS-Beginn auf. Da sich die aktiven Metaboliten erst nach längerer Infusionsdauer bilden, kann bei einer kurzen Anwendungsdauer nach Absetzen der Infusion mit einem relativ raschen Wirkverlust innerhalb von 1–2 h gerechnet werden. In der LIDO-Studie [2] wurde bei Auftreten von anhaltender Hypotension (systolischer Blutdruck < 80 mmHg) oder Tachykardie (Herzfrequenz > 140/min für zumindest 10 Minuten oder ein Herzfrequenzanstieg > 25 Schläge/Minute) die LS-Infusion zumindest für 30–60 Minuten gestoppt, jedenfalls aber so lange, bis der unerwünschte Nebeneffekt nicht mehr bestand. Danach

wurde mit der Hälfte der Dosis wiederbegonnen, und falls es abermals zu einem unerwünschten Ereignis kam, konnte die Dosis noch einmal halbiert werden. Schwere Nebenwirkungen oder falls die Dosis schon mehr als zweimal reduziert wurde, führten zum sofortigen Infusionsstopp. Ähnlich wurde in der RUSSLAN-Studie [3] bei symptomatischer Hypotension, bei Tachykardie (HF > 130/min für zumindest 10 Minuten) oder anderen schweren Nebenwirkungen die LS-Infusion sofort gestoppt. Anders als bei der LIDO-Studie war bei anhaltender Hypotension eine zusätzliche Gabe von Dopamin von 3–9  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  erlaubt. Wichtig erscheint die Beobachtung, dass bei immerhin 20% der Patienten in der höchsten Dosisgruppe (24  $\mu\text{g}/\text{kg}$  Bolus/0,4  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  Dauerinfusion) eine Hypotension und/oder eine signifikante Myokardischämie aufgetreten sind.

Nach Absetzen einer 24 h LS-Infusion konnte bei herzinsuffizienten Patienten eine anhaltende hämodynamische Wirkung auch 24 h später beobachtet werden [19]. Ob dies auch auf kritisch kranke Patienten zutrifft, ist fraglich, denn durch die meist wesentlich höheren Flüssigkeitsumsätze muss mit einem rascheren Wirkverlust gerechnet werden. Ob in diesem Setting vielleicht eine kurzfristige repetitive Gabe sinnvoll ist, muss in weiteren Studien geklärt werden.

In den vorliegenden Studien wurden Patienten mit Sinustachykardie bzw. tachykardem Vorhofflimmern ausgeschlossen, so dass über die Sicherheit von LS bei diesem Patientenkollektiv zur Zeit noch keine Aussage gemacht werden kann. Es scheint jedoch ratsam, vor Behandlungsbeginn mit LS eine Herzfrequenzkontrolle zu erzielen, da es unter LS-Therapie insbesondere in höheren Dosierungen zu einem Anstieg der Herzfrequenz kommen kann.

Obwohl Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion in den bisherigen großen Studien ausgeschlossen wurden, weisen einige rezente Arbeiten darauf hin, dass LS – als 24 h-Infusion – auch bei dialysepflichtigen Patienten bzw. auch bei Patienten unter laufender Nierenersatztherapie sicher anwendbar ist und sich in der Wirksamkeit von Patienten mit erhaltener Nierenfunktion nicht unterscheidet [28, 29]. Bei Anwendung an niereninsuffizienten, hämofiltrierten Patienten könnte das Auftreten einer Tachykardie auf eine Kumulation hindeuten, da bei 7 Tage Anwendung (und Kumulation von Metaboliten bis zu 21 Tagen nach Beginn der Infusion!) ein Anstieg der Herzfrequenz bis zu 25 Schläge/min über den Ausgangswert gesehen wurde [16].

LS kann zu einem Hämatokritabfall führen, welcher wahrscheinlich durch einer Volumen-Redistribution in das Gefäß-Kompartiment zustande kommt. Typische in der LIDO-Studie [2] aufgetretene Nebenwirkungen für LS sind wahrscheinlich auf die Vasodilatation zurückzuführende Kopfschmerzen (13,6%). Im Vergleich zu Dobutamin zeigt LS bei Patienten mit akut dekompenzierter Herzinsuffizienz ein günstigeres Nebenwirkungsprofil. Während der Behandlung kam es unter LS zu keinem Todesfall (0 versus 3%), seltener zu kardialen Nebenwirkungen wie Angina pectoris (0 versus 6%), Veränderung der Herzfrequenz bzw. Rhythmusstörungen (3,9 versus 13%). Die Sicherheit von LS in den empfohlenen Dosisbereichen konnte auch im Rahmen der RUSSLAN-Studie bestätigt werden [3].

Die Frage, ob alle Patienten, die mit LS behandelt werden, invasiv mit einem Swan-Ganz-Katheter monitoriert werden müssen, lässt sich mit eher nein beantworten: Ein rezente Arbeit zeigte, dass bei stabilen Patienten (systolischer Blutdruck > 85 mmHg, Sauerstoffsättigung > 90%, Patienten mit ausreichender Diurese und Patienten ohne relevante Arrhythmien) LS auch ohne invasives Monitoring sicher anwendbar ist und geeignete Patienten somit auch außerhalb von Herzüberwachungs- oder Intensivstationen behandelt werden könnten [30].

### Zusammenfassung und Ausblick

Die bisher publizierten Daten machen LS zu dem am umfangreichsten untersuchten intravenösen Inodilatator. Bemerkenswert ist dabei, dass LS als erste erhältliche inotrope Substanz keinen negativen oder sogar einen positiven Letalitätseffekt zu besitzen scheint. Obwohl dieser Effekt in bereits laufenden bzw. geplanten Studien abgesichert werden muss und viele Fragen über die Wirkungsweise und möglichen Einsatzgebiete von LS offen bleiben, führten die bereits vorliegenden Daten zu einer Aufnahme von LS in die Guidelines der European Society of Cardiology als bevorzugte inotrope Behandlung bei Patienten mit akut dekompensierter chronischen Herzinsuffizienz [31].

### Literatur

- Hulsmann M, Pacher R (2002) Why heart failure clinics? *Wien Klin Wochenschr* 114: 819–821
- Follath F, Cleland JGF, Just H, Papp JGY, Scholz H, Peuhkurinen K, Harjola VP, Mitrovic V, Abdalla M, Sandell E-P, Lehtonen L (2002) Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomized double blind trial. *Lancet* 360: 196–202
- Moiseyev VS, Poder P, Andrejevs N, Ruda MY, Golikov AP, Lazebnik LB, Kobalava ZD, Lehtonen LA, Laine T, Nieminen MS, Lie KI (2002) Safety and efficacy of a novel calcium sensitizer, levosimendan, in patients with left ventricular failure due to an acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 23: 1422–1432
- Haikala H, Levijoki J, Linden IB (1995) Troponin C-mediated calcium sensitization by levosimendan accelerates the proportional development of isometric tension. *J Mol Cell Cardiol* 27: 2155–2165
- Pollesello P, Ovaska M, Kaivola J, Tilgmann C, Lundstrom K, Kalkkinen N, Ulmanen I, Nissinen E, Taskinen J (1994) Binding of a new Ca<sup>2+</sup> sensitizer, levosimendan, to recombinant human cardiac troponin C. A molecular modelling, fluorescence probe, and proton nuclear magnetic resonance study. *J Biol Chem* 269: 28584–28590
- Edes I, Kiss E, Kitada Y, Powers FM, Papp JG, Kranias EG, Solaro RJ (1995) Effects of Levosimendan, a cardiotonic agent targeted to troponin C, on cardiac function and on phosphorylation and Ca<sup>2+</sup> sensitivity of cardiac myofibrils and sarcoplasmic reticulum in guinea pig heart. *Circ Res* 77: 107–113
- Haikala H, Nissinen E, Etemadzadeh E, Levijoki J, Linden IB (1995) Troponin C-mediated calcium sensitization induced by levosimendan does not impair relaxation. *J Cardiovasc Pharmacol* 25: 794–801
- Pagel PS, McGough MF, Hettrick DA, Lowe D, Tessmer JP, Jamali IN, Warltier DC (1997) Levosimendan enhances left ventricular systolic and diastolic function in conscious dogs with pacing induced cardiomyopathy. *J Cardiovasc Pharmacol* 29: 563–573
- Hajjar H RJ, Gwathmey JK (1991) Calcium-sensitizing inotropic agents in the treatment of heart failure: a critical view. *Cardiovasc Drugs Ther* 5: 961–965
- Haikala H, Kaheinen P, Levijoki J, Linden IB (1997) The role of cAMP- and cGMP-dependent protein kinases in the cardiac actions of the new calcium sensitizer, levosimendan. *Cardiovasc Res* 34: 536–546
- Yokoshiki H, Katsube Y, Sunagawa M, Sperelakis N (1997) The novel calcium sensitizer levosimendan activates the ATP-sensitive K<sup>+</sup> channel in rat ventricular cells. *J Pharmacol Exp Ther* 283: 375–383
- Yokoshiki H, Katsube Y, Sunagawa M, Sperelakis N (1997) Levosimendan, a novel Ca<sup>2+</sup> sensitizer, activates the glibenclamide-sensitive K<sup>+</sup> channel in rat arterial myocytes. *Eur J Pharmacol* 27: 333: 249–259
- Kersten JR, Montgomery MW, Pagel PS, Warltier DC (2000) Levosimendan, a new positive inotropic drug, decreases myocardial infarct size via activation of K(ATP) channels. *Anesth Analg* 90: 5–11
- Cleveland JC Jr, Meldrum DR, Cain BS, Banerjee A, Harken AH (1997) Oral sulfonylurea hypoglycemic agents prevent ischemic preconditioning in human myocardium. Two paradoxes revisited. *Circulation* 96: 29–32
- Jamali IN, Kersten JR, Pagel PS, Hettrick DA, Warltier DC (1997) Intracoronary levosimendan enhances contractile function of stunned myocardium. *Anesth Analg* 85: 23–29
- Kivikko M, Antila S, Eha J, Lehtonen L, Penttinen PJ (2002) Pharmacodynamics and safety of a new calcium sensitizer, levosimendan and its metabolites during extended infusion in patients with severe heart failure. *J Clin Pharmacol* 42: 43–51
- Takahashi R, Talukder MA, Endoh M (2000) Inotropic effects of OR-1896, an active metabolite of levosimendan, on canine ventricular myocardium. *Eur J Pharmacol* 400: 103–112
- Nieminen MS, Akkila J, Hasenfuss G, Kleber FX, Lehtonen LA, Mitrovic V, Nyquist O, Remme WJ (2000) Hemodynamic and neurohumoral effects of continuous infusion of levosimendan in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 36: 1903–1912
- 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 (2000) Acute hemodynamic and clinical effects of levosimendan in patients with severe heart failure. Study Investigators. *Circulation* 102: 2222–2227
- Lehtonen L, Sundberg S (2002) The contractility enhancing effect of the calcium sensitizer Levosimendan is not attenuated by carvedilol in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 58: 449–452
- Thackray S, Easthaugh J, Freemantle N, Cleland JGF (2002) The effectiveness and relative effectiveness of intravenous inotropic drugs acting through the adrenergic pathway in patients with heart failure – a meta-regression analysis. *Eur J Heart Failure* 4: 515–529
- Cleland JGF, Takala A, Apajasalo M, Zethraeus N, Kobelt G (2003) 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 Failure* 5: 101–108
- Nijhawan N, Nicolosi A, Montgomery MW, Aggrawal A, Pagel PS, Warltier DC (1999) Levosimendan enhances



- cardiac performance after cardiopulmonary bypass: a prospective, randomized placebo-controlled trial. *J Cardiovasc Pharmacol* 34: 219–228
24. Lilleberg J, Nieminen MS, Akkila J, Heikkila L, Kuitunen A, Lehtonen L, Verkkala K, Mattila S, Salmenperä M (1998) Effects of a new calcium sensitizer, levosimendan, on hemodynamics, coronary blood flow and myocardial substrate utilization early after coronary artery bypass grafting. *Eur Heart J* 19: 660–668
25. Follath F, Hinkka S, Jäger D, Just H, Mitrovic V, Papp JG, Peuhkurinen K, Sandell EP, Takkunen O, Lehtonen L (1999) 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* 83: 21(I)–25(I)
26. Delle Karth G, Buberl A, Geppert A, Neunteufl T, Huelsmann M, Kopp C, Nikfardjam M, Berger R, Heinz G (2003) Hemodynamic effects of continuous infusion of levosimendan in critically ill patients with cardiogenic shock requiring catecholamines. *Acta Anaesthesiol Scand* 47: 1251–1256
27. McGough MF, Pagel PS, Lowe D, Hettrick DA, Warltier DC (1996) Levosimendan potentiates the inotropic actions of dopamine in conscious dogs. *J Cardiovasc Pharmacol* 28: 36–47
28. Franco F, Goncalves F, Castro G, Morais ME, Andrade C, Goncalves L, Freitas M, Providencia LA (2003) Levosimendan is efficacious in acute heart failure independent of renal function. *Eur J Heart Fail [Suppl]*: 162
29. Cleland J, Nieminen N, Kivikko M (2003) The effect of levosimendan on long-term mortality of patients with low-output heart failure and renal impairment. *Eur J Heart Fail [Suppl]*: 99
30. Bocchi E, Guimaraes G, Moura F, Vilas-Boas F (2003) Markers of levosimendan efficacy in the treatment of congestive heart failure – the Brazilian evaluation of levosimendan infusion efficacy (BELIEF Study): a prospective multicenter study. *Eur J Heart Fail [Suppl]*: 162
31. Remme WJ, Swedberg K (2001) Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. Task force for the diagnosis and treatment of chronic heart failure, European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 22: 1527–1560
32. Cleland J, McGowan J (2002) Levosimendan: a new era for inodilator therapy for heart failure? *Curr Opin Cardiol* 17: 257–265

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

*(Eingegangen am 15. August 2003, angenommen nach Revision am 10. Dezember 2003)*