

# **Diplomarbeit**

## **Einsatz von Levosimendan im „Real Life“ einer kardiochirurgischen Intensivstation**

eingereicht von

**Thomas Hudax**

Mat.Nr.: 0312297

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der  
**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der  
**Universitätsklinik für Anästhesiologie und  
Intensivmedizin**

**Abteilung für Anästhesiologie für Herz- und  
Gefäßchirurgie und Intensivmedizin**

unter der Anleitung von  
**ao. Univ. Prof. Dr. Sonja Fruhwald**

und

**OA Dr. Johann Kainz**

*Eidesstattliche Erklärung*

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

*Graz, am 26.07.2010*

*Thomas Hudax*

## Danksagungen

Mein besonderer Dank gilt meinen beiden Betreuern, **Frau Prof. Dr. Sonja Fruhwald** und **Herrn OA Dr. Johann Kainz**. Beide standen stets für Probleme und Fragen jeglicher Art zur Verfügung und haben mich von Beginn an hervorragend unterstützt. Sei es der Zugang zu Literatur oder auch die Hilfestellung bei der Datenauswertung. Auch eine wissenschaftliche Schreibweise brachten sie mir mit viel Geduld näher.

Von ganzem Herzen möchte ich aber meinen Eltern **Rudolf** und **Gabriele Hudax** danken, die mich bei allen Entscheidungen unterstützt haben und bei Problemen immer für mich da waren. Ohne deren großzügige Unterstützung wäre meine Ausbildung in dieser Form wohl kaum möglich gewesen. Dafür werde ich ihnen immer dankbar sein.

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b> .....	<b>12</b>
<b>2</b>	<b>Physiologische Grundlagen der Herzmuskelzelle</b> .....	<b>13</b>
2.1	Mechanismus der Kontraktion von Herzmuskelzellen .....	13
2.2	Adrenerge Rezeptoren zur Steuerung von Herzmuskelzellen.....	15
<b>3</b>	<b>Pathophysiologische Grundlagen der Herzinsuffizienz</b> .....	<b>16</b>
3.1	Definition .....	16
3.2	Pathophysiologie der Ca <sup>2+</sup> -Verfügbarkeit und der $\beta$ -adrenergen Signaltransduktion bei Herzinsuffizienz .....	17
3.3	Einteilungsmöglichkeiten der akuten Herzinsuffizienz.....	18
<b>4</b>	<b>Pharmakologische Interventionsmöglichkeiten</b> .....	<b>22</b>
4.1	Mögliche Probleme positiver Inotropie .....	25
4.2	Dopamin (Dopamin®) .....	27
4.3	Dobutamin (Dobutrex®) .....	28
4.4	Dopexamin (Dopacard®) .....	30
4.5	PDE III Inhibitoren .....	30
4.5.1	Milrinon (Corotrop®) .....	31
4.5.2	Enoximon (Perfan®).....	32
4.6	Sonderform positiv inotroper Unterstützung: Herzglykoside.....	32
4.7	Vasopressoren .....	33
4.7.1	Noradrenalin (Noradrenalin®, Arterenol®) .....	33
4.7.2	Vasopressin .....	33
4.8	Adrenalin, Epinephrin (Suprarenin®, Adrenalin®).....	34
<b>5</b>	<b>Levosimendan (Simdax®)</b> .....	<b>37</b>
5.1	Die aktuelle Studienlage zu Levosimendan in der Therapie der akuten schweren Herzinsuffizienz aus internistischer Sicht .....	38
5.2	Studienlage zum perioperativen Einsatz von Levosimendan.....	40
<b>6</b>	<b>Material und Methoden</b> .....	<b>44</b>

<b>7</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>48</b>
<b>8</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>55</b>
	<b>Lebenslauf .....</b>	<b>63</b>

## Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1</b> Pathophysiologie und Ätiologie der verschiedenen Herzinsuffizienz- Formen. Aus: Herold Innere Medizin 2007 [11].....	16
<b>Tabelle 2</b> Aktuelle Wirkstoffe und in Erprobung befindliche Wirkstoffe zur Therapie der akuten Herzinsuffizienz – Einsatzmöglichkeit nach der Forrester-Klassifikation. Modifiziert nach Gheorghiade et al. [19].....	22
<b>Tabelle 3</b> Adrenerge Rezeptoreffekte von Katecholaminen.....	24
<b>Tabelle 4</b> Definition der Empfehlungsklassen und der Evidenzgrade.....	27
<b>Tabelle 5</b> Dosierungsschema positiv inotroper Substanzen bei der akuten Herzinsuffizienz. Modifiziert nach Nieminen et al. [10].....	36
<b>Tabelle 6</b> Euroscoreermittlung; modifiziert nach Kochs et al. [64].....	45
<b>Tabelle 7</b> Grunddaten unserer Levosimendan-Patienten.....	48
<b>Tabelle 8</b> Dosisverhältnisse der Levosimendan-Patienten.....	50
<b>Tabelle 9</b> Gleichzeitig mit Levosimendan verabreichte vasoaktive Substanzen und Überlebensraten.....	51
<b>Tabelle 10</b> Begleitende Betablockertherapie der Levosimendan-Patienten.....	52

## **Zusammenfassung**

**Hintergrund:** Zu den Behandlungsstrategien der akuten schweren Herzinsuffizienz gehören positiv inotrope Substanzen, um die Herzleistung zu steigern. Vielen dieser Substanzen stehen neben der kurzfristigen hämodynamischen Verbesserung jedoch eine Erhöhung des myokardialen O<sub>2</sub>-Verbrauchs, proarrhythmogene Effekte und möglicherweise eine erhöhte Mortalität gegenüber.

Der „Calcium-Sensitizer“ Levosimendan ist eine relativ junge, nach ersten Studien vielversprechende Substanz mit positiv inotroper Wirkung ohne Steigerung des myokardialen Sauerstoffverbrauchs. In vielen Vergleichsstudien zur Wirkung von Levosimendan bei Patienten mit akut dekompensierter Herzinsuffizienz wurde die Überlegenheit dieses Inodilatators gegenüber herkömmlichen positiv inotropen Substanzen (Katecholamine und Phosphodiesterasehemmer) demonstriert. Der perioperative Einsatz im klinischen Alltag der Behandlung von herzchirurgischen Patienten wurde bisher jedoch nicht genauer untersucht.

**Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Evaluation folgender Fragestellungen:**

- 1) Wie häufig wird Levosimendan in der Herzchirurgie tatsächlich eingesetzt?
- 2) Wie wurde Levosimendan in diesem Zusammenhang verabreicht?
  - a) Welche herzchirurgischen Patienten bekommen überhaupt Levosimendan?
  - b) Dosierung: Wieviele Dosen wurden insgesamt verabreicht?
  - c) Welche kontinuierliche Rate wurde verwendet?
  - d) Wurde Levosimendan mit oder ohne Bolus gegeben?
  - e) Mit welchen vasoaktiven Medikamenten wurde Levosimendan im Bedarfsfall kombiniert?

**Methodik:** In einer retrospektiven Datenanalyse untersuchten wir Patienten, bei denen Levosimendan perioperativ eingesetzt wurde. Dafür werteten wir die intensivmedizinische Patientendokumentation der Herz-Transplant Intensivstation der Univ. Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin Graz aus dem Jahr 2007 aus.

**Ergebnisse:** Entgegen den primären Annahmen wurde Levosimendan im klinischen Alltag unserer kardiochirurgischen Intensivstation häufiger eingesetzt als erwartet. Insgesamt 10,2 % (103 von 1010 Patienten) wurden 2007 im Rahmen des operativen Eingriffs mit Levosimendan behandelt.

Nach Noradrenalin, das zum Aufrechterhalten eines ausreichenden arteriellen Mitteldrucks (MAP) eingesetzt wird, wurde das Medikament am häufigsten mit Dobutamin kombiniert. Die Mortalität stieg mit der Anzahl der zusätzlich eingesetzten Katecholamine und der steigenden Dosierung dieser Substanzen deutlich an. 24,3 % der Levosimendan-Patienten erhielten eine additive Therapie mit Betablockern.

**Conclusio:** Levosimendan kann auch im klinischen Alltag einer kardiochirurgischen Intensivstation außerhalb von Vergleichsstudien sicher und effizient eingesetzt werden. Die Kombination mit Betablockern stellt ebenso eine sichere Behandlungsmöglichkeit dar.

## **Abstract**

**Background:** In severe acute decompensated heart failure positive inotropic substances are part of the therapy in order to increase the performance of the heart. Side effects, like an increase of myocardial oxygen consumption, proarrhythmogenic effects and eventually a possibly increased mortality are often seen beside a short-term haemodynamic improvement.

Levosimendan, a *calcium sensitizer*, is a relatively young, but after first studies, a promising substance in the approach of positive inotropic therapy without rising the myocardial O<sub>2</sub>-consumption.

Compared to traditional inotropic support with catecholamines and phosphodiesterase inhibitors, the superiority of levosimendan was demonstrated in many clinical comparison studies.

The perioperative use of levosimendan in the daily routine of a cardio surgical intensive care unit has not been investigated in detail up to now.

**The objective of the present study is to evaluate the following questions:**

- 1) How frequently is levosimendan used in cardiac surgery?
- 2) How was levosimendan used in this context?
  - a) What sort of cardio surgical patients get levosimendan at all?
  - b) Dosage: How many doses were given altogether?
  - c) Which continuous rate was used?
  - d) Was levosimendan applied with or without a bolus?
  - e) If necessary, which vasoactive drugs were used in combination with levosimendan?

**Methods:** In a retrospective data analysis of the year 2007 we investigated the modalities of the use of levosimendan in the perioperative setting. Therefore we analysed the data of patients at the cardio surgical intensive care unit of the University Hospital in Graz, Department for Anaesthesiology and Intensive care Medicine.

**Results:** In contrast to primary assumptions levosimendan is used more often in the daily clinical routine of a cardio surgical intensive care unit than expected.

In 2007 10.2 % (i.e. 103 out of 1010 patients) received treatment with levosimendan at our institution.

Beside norepinephrine levosimendan was most frequently combined with dobutamine. Norepinephrine is mostly used in order to stabilize low mean arterial pressure (MAP). The mortality rate distinctly increased when applying several additional catecholamines and high dosage of these substances. 24.3 % of levosimendan-patients were additionally given beta blockers.

**Conclusion:** Levosimendan can be used safely and efficiently in the clinical routine of a cardio surgical intensive care unit. A combination with beta blockers is also a safe therapeutic option.

# 1 Einleitung

Die Herzinsuffizienz ist eine der führenden Ursachen für eine Krankenhausaufnahme bei Patienten die über 65 Jahre alt sind. Trotz vielfältiger medikamentöser Therapieoptionen ist die Erkrankung meist progredient und hat eine schlechte Prognose [1]. Shin et al. konnten beispielsweise zeigen, dass die 60-Tages-Mortalität bei Patienten mit dieser Erkrankung bei ca. 10% liegt [2].

Herzranke Patienten, die sich einem kardiochirurgischen Eingriff unterziehen, benötigen oftmals eine medikamentöse positiv inotrope Unterstützung in der perioperativen Phase (vor, während und nach einer Herzoperation). Essentieller Bestandteil dieser Unterstützung sind vasoaktive Substanzen, um die Herzleistung zu steigern und dadurch eine ausreichende Kreislaufleistung aufrechtzuerhalten.

Zur Verfügung stehen neben der Gruppe der Katecholamine (Dobutamin, Dopamin, Adrenalin) und Vasopressoren (Noradrenalin, Vasopressin) auch Phosphodiesterasehemmer (Milrinon, Enoximon). Katecholamine wirken über eine Erhöhung des cAMP-Spiegels, was zur positiven Inotropie und Chronotropie führt. Dem Benefit der damit erreichten hämodynamischen Verbesserung stehen jedoch der Nachteil einer Erhöhung des myokardialen Sauerstoffverbrauchs, proarrhythmogene Effekte und daraus resultierend eine möglicherweise erhöhte Mortalität gegenüber.

Im Jahr 2001 wurde eine neue positiv inotrope Substanz zugelassen. Der „Calcium Sensitizer“ Levosimendan (Simdax<sup>®</sup>) verbessert die Sensibilität des Myokards auf Calcium. Der positiv inotrope Effekt wird ohne die oben beschriebenen negativen Begleiterscheinungen erreicht. In einigen klinischen Studien an Patienten mit akuter schwerer Herzinsuffizienz wurde die Überlegenheit dieses Medikaments gegenüber herkömmlichen Katecholaminen bereits mehrfach demonstriert [3-6].

Durch seinen Wirkmechanismus kann Levosimendan auch gut mit Betablockern kombiniert werden, weil diese Substanz im Gegensatz zu Katecholaminen den  $\beta$ -Rezeptor nicht beeinflusst.

## 2 Physiologische Grundlagen der Herzmuskelzelle

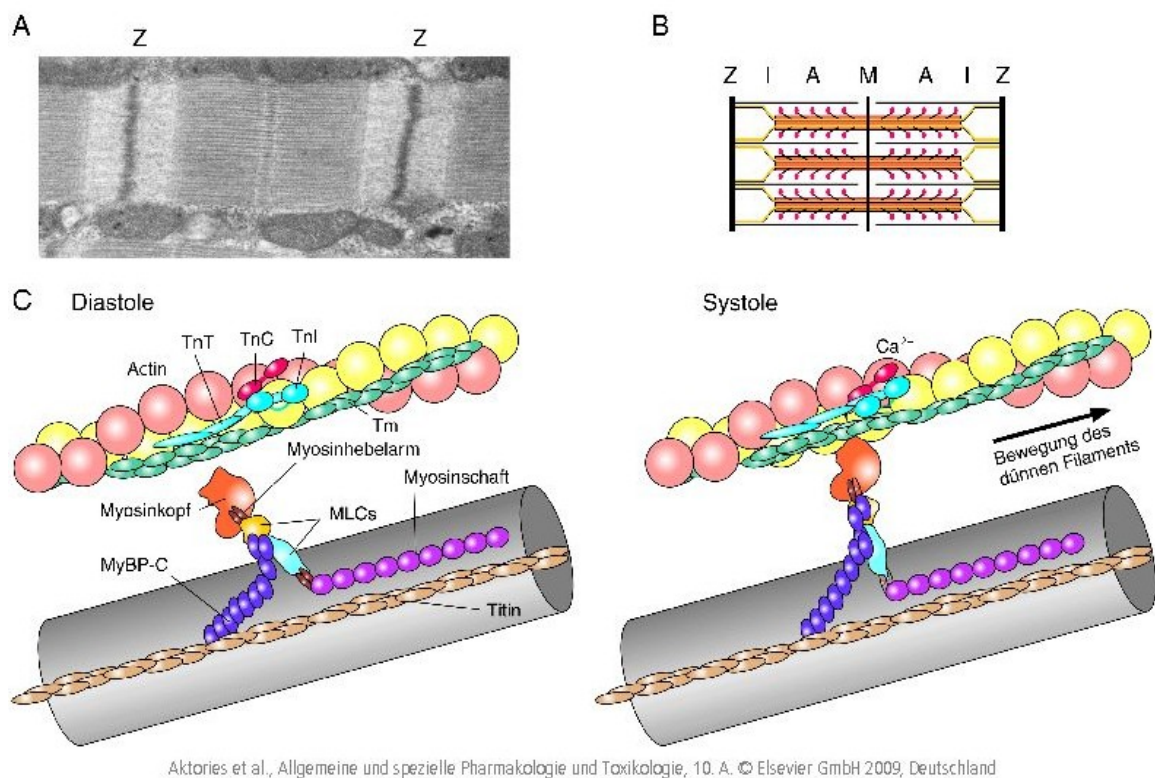
### 2.1 Mechanismus der Kontraktion von Herzmuskelzellen

Jede Zelle wird durch ein Aktionspotential erregt. Zur Übermittlung des Kontraktionssignals von der Zellmembran zu den in der Tiefe liegenden Myofibrillen sind einströmende  $\text{Ca}^{2+}$ -Ionen während der Plateauphase verantwortlich. Dieser Mechanismus wird auch elektromechanische Koppelung genannt. Die Kontraktionskraft der Herzmuskelzellen hängt daher eng mit dem Ausmaß des  $\text{Ca}^{2+}$ -Einstroms zusammen. Jede Änderung dieses  $\text{Ca}^{2+}$ -Einstroms (z.B. unter dem Einfluss des vegetativen Nervensystems) stellt eine Möglichkeit zur Regulation der myokardialen Kontraktionskraft dar.

Die elektromechanische Koppelung beginnt damit, dass  $\text{Ca}^{2+}$ -Ionen transsarcolemmal durch L-Typ- $\text{Ca}^{2+}$ -Kanäle in das Cytoplasma einströmen. Die einwärts strömenden  $\text{Ca}^{2+}$ -Ionen dienen allerdings nur zu einem kleinen Teil der direkten Aktivierung des kontraktile Apparats. Vielmehr kommt es in weiterer Folge zu einer  $\text{Ca}^{2+}$ -Freisetzung aus dem Sarkoplasmatischen Retikulum (SR), getriggert durch das einströmende  $\text{Ca}^{2+}$ . Am SR sitzt der sogenannte Ryanodin-Rezeptor Typ 2 (RyR2), der die  $\text{Ca}^{2+}$ -Freisetzung aus dem SR vermittelt. Dies geschieht durch die erhöhte  $\text{Ca}^{2+}$ -Konzentration im Spalt zwischen L-Typ  $\text{Ca}^{2+}$ -Kanal und Ryanodin-Rezeptor.

Die Erhöhung der freien  $\text{Ca}^{2+}$ -Konzentration (von  $10^{-7}$  auf  $10^{-5}$  mol/l) bewirkt schließlich (über Bindung von  $\text{Ca}^{2+}$  an Troponin C) die Umsetzung von chemischer Energie (ATP aus den Mitochondrien) in eine mechanische Verkürzung und Spannungsentwicklung der Muskelfasern.

Nach Bindung der Myosinköpfe an das Actinfilament kommt es unter ATP-Verbrauch zu einer Kippbewegung der Myosinköpfe, wodurch die Actinfilamente in Richtung Sarcomermitte gezogen werden. Wiederholtes Freiwerden und Anhaften der Myosinköpfe, d.h. die mehrfache Ausführung einer solchen Kippbewegung in den vielen in Serie geschalteten Sarcomeren, spiegelt sich schlussendlich in einer auch makroskopisch erkennbaren Kontraktion wider. (siehe Abb. 1 C)



Aktories et al., Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, 10. A. © Elsevier GmbH 2009, Deutschland

**Abb. 1** Aus: Aktories et al. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie [7]. Mit freundlicher Genehmigung des Verlags.

Die Relaxation in der Diastole - der Myosinkopf löst sich wieder von der Actinkette - erfolgt mit der Elimination von  $\text{Ca}^{2+}$  aus dem Zytosol. Dafür verantwortlich sind zwei Prozesse:

- 1) Eine über die SR- $\text{Ca}^{2+}$ -ATPase (SERCA) vermittelte Rückaufnahme von  $\text{Ca}^{2+}$  in das SR. Dieser Prozess wird durch Phospholamban (PLB) reguliert, das durch die Proteinkinase A zuvor phosphoryliert wurde.
- 2)  $\text{Ca}^{2+}$  wird aus der Zelle über den sarkolemmalen  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -Austauscher (NCX) transportiert, wobei ein  $\text{Ca}^{2+}$  im Austausch gegen drei  $\text{Na}^+$  die Zellmembran passiert [7].

## **2.2 Adrenerge Rezeptoren zur Steuerung von Herzmuskelzellen**

Adrenorezeptoren werden in 2 große Gruppen (Alpha- ( $\alpha$ ) und Beta- ( $\beta$ ) Rezeptoren) unterteilt. Im Kardiomyozyt werden die drei  $\beta$ -Rezeptor-Subtypen  $\beta_1$ ,  $\beta_2$  und  $\beta_3$  exprimiert.

Die Hauptwirkung am Herzmuskel erfolgt über den  $\beta_1$ -Rezeptor, dessen Expressionsmuster am Ventrikelmyokard überwiegt. Dieser ist verantwortlich für die positive Inotropie (Steigerung der Kontraktionskraft), Chronotropie (Frequenzsteigerung), Dromotropie (Leitungsgeschwindigkeit) und Lusitropie (Relaxationsgeschwindigkeit).

Über den  $\beta_2$ -Rezeptor wird insbesondere die Erschlaffung glatter Muskelzellen (Vasodilatation) vermittelt. Die Bedeutung der  $\beta_3$ -Rezeptoren im kardiovaskulären System ist bislang nicht vollständig geklärt. [8-10].

Der klassische Signalweg der  $\beta$ -Rezeptoren besteht in einer G-Protein-(guaninnukleotidbindende Proteine) gekoppelten Aktivierung der zyklischen Adenylatzyklase. Die Aktivität dieser Adenylatzyklase wird durch G-Proteine reguliert, wobei  $G_s$ -Proteine stimulierend und  $G_i$ -Proteine hemmend wirken. Die Adenylatzyklase bildet aus Adenosintriphosphat (ATP) zyklisches Adenosinmonophosphat (cAMP), das von der Phosphodiesterase III (PDE III) abgebaut wird. Hier greifen die PDE III-Inhibitoren an (Enoximon, Milrinon).

Im weiteren Verlauf aktiviert cAMP die Proteinkinase A (PKA), die den bereits oben erwähnten L-Typ  $Ca^{2+}$ -Kanal phosphoryliert, was zu einem vermehrten  $Ca^{2+}$ -Einstrom in die Zelle führt. Das steuert den weiteren Ablauf der Kontraktion.

### 3 Pathophysiologische Grundlagen der Herzinsuffizienz

#### 3.1 Definition

Die akute Herzinsuffizienz wird definiert als abnorme kardiale Funktion mit raschem Auftreten von verschiedenen klinischen Symptomen wie beispielsweise Dyspnoe, Schwindel, Halsvenenstauung etc. Eine akute Herzschwäche kann de novo auftreten oder sich aus einer chronischen Herzinsuffizienz entwickeln (= acute on chronic heart failure) [11].

Tabelle 1 zeigt die verschiedenen Formen der Herzinsuffizienz, die sich aus der zugrunde liegenden Pathophysiologie ergeben.

Pathophysiologie	Ätiologie
<b>1) Systolische Ventrikelfunktionsstörung</b>	
Kontraktionsschwäche	Koronare Herzkrankheit (ca. 70%) Kardiomyopathien (15 %) Myokarditis
erhöhte Ventrikelwandspannung Volumenbelastung oder erhöhter Preload Bei Druckbelastung = Erhöhung des Afterloads	Vitien, arterielle Hypertonie Pulmonale Hypertonie
<b>2) Diastolische Ventrikelfunktionsstörung</b>	
Herzhypertrophie	arterielle Hypertonie
Behinderte Ventrikelfüllung	Konstriktive Perikarditis Restriktive Kardiomyopathie Herzbeutelamponade
<b>3) Herzrhythmusstörung</b>	Bradykardie/Tachykardie

**Tab. 1** Pathophysiologie und Ätiologie der verschiedenen Herzinsuffizienz-Formen. Aus: Herold Innere Medizin 2007 [12]

### **3.2 Pathophysiologie der $Ca^{2+}$ -Verfügbarkeit und der $\beta$ -adrenergen Signaltransduktion bei Herzinsuffizienz**

Zum genaueren Verständnis der Entwicklung einer Herzinsuffizienz muss man sich die pathophysiologischen Vorgänge der Signalkaskaden in der Herzmuskelzelle vor Augen halten:

Das neuroendokrine System führt über eine frühe kompensatorische Aktivierung im Rahmen der Herzinsuffizienz zu erhöhten Plasmaspiegeln endogener Katecholamine, besonders von Noradrenalin. Das kann in der Prognoseabschätzung genutzt werden; hohe endogene Noradrenalin-Spiegel haben nämlich auch eine prädiktive prognostische Bedeutung [13].

Die kompensatorische Ausschüttung von Katecholaminen ist ein Mechanismus, der kurzfristig und in frühen Stadien der Herzinsuffizienz durchaus sinnvoll erscheint. Er führt zunächst zu einem  $\beta_1$ -adrenerg vermittelten Anstieg der myokardialen Kontraktilität und der Herzfrequenz.

Die negative Kehrseite höherer Katecholamin-Plasmaspiegel ist aber im weiteren Verlauf eine Desensibilisierung und „Downregulation“ der  $\beta$ -Rezeptoren. Dies betrifft vor allem den  $\beta_1$ -Rezeptor mit Abnahme von  $\beta_1$ -Rezeptor mRNA und Protein um bis zu 50% [14, 15].

Zusätzlich kommt es zu einer teilweisen Abkopplung der Betarezeptoren von der Signalkaskade sowie zu einer Abnahme der Ligandenaffinität [16].

Diese Veränderungen am  $\beta$ -Rezeptor am insuffizienten Myokard führen zu einer verminderten intrazellulären  $Ca^{2+}$ -Verfügbarkeit. Folglich wird auch die kontraktile Antwort von exogen zugeführten Katecholaminen wie beispielsweise Dobutamin am insuffizienten Herzen deutlich abgeschwächt [17]. Weiters muss damit gerechnet werden, dass die exogene Zufuhr von Katecholaminen die beschriebenen Prozesse aufgrund der erwähnten Veränderungen am  $\beta$ -Rezeptor bis hin zur katecholaminrefraktären Herzinsuffizienz verschlechtern kann.

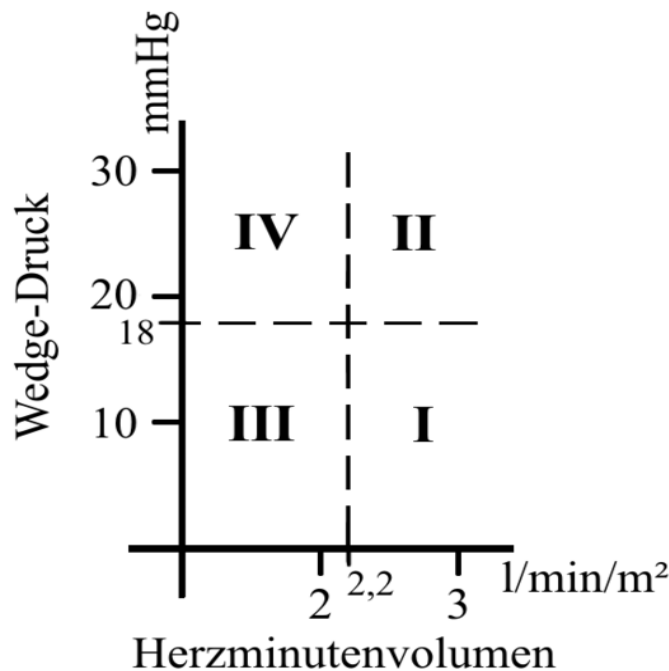
### 3.3 Einteilungsmöglichkeiten der akuten Herzinsuffizienz

Eine international anerkannte und oft genutzte Einteilung der akuten Dekompensation einer Herzinsuffizienz ist die Klassifikation nach **Killip** und **Forrester** (Klasse I – IV). Zur Therapieentscheidung werden diese beiden Klassifikationen im günstigsten Fall wie unten dargestellt kombiniert eingesetzt.

Die beiden Grunddeterminanten der Forrester-Klassifikation (Abb. 2) sind die **kardiale Pumpleistung** (Herzminutenvolumen in Liter/min) und der **Füllungsdruck** der linken Kammer (LVEDP in mm Hg). Diese beiden Messwerte werden mit Hilfe eines Rechtsherzkatheters ermittelt [18,19].

- **Klasse I:** Normales Blutflussverhalten. Keine Lungen- oder Halsvenenstauung; kardiale Auswurfleistung und Lungengefäßdruck liegen im physiologischen Bereich. Beurteilung: Keine Herzinsuffizienz, Letalität < 5 %.
- **Klasse II:** Der Füllungsdruck der Kammer ist erhöht, die Auswurfleistung jedoch normal. Durch den hohen Füllungsdruck kommt es zum Rückstau in die Lungengefäße; klinisch zeigen sich eine Halsvenen – und/oder Leberstauung sowie Tachypnoe; ein Lungenödem kann sich bilden, basale Rasselgeräusche sind vorhanden. Die Körperperipherie wird normal versorgt. Diese Situation wird auch als Rückwärtsversagen des linken Herzens bezeichnet. Beurteilung: Mäßige Herzinsuffizienz, Letalität 10-20%.
- **Klasse III:** Normaler Füllungsdruck der linken Kammer, daher kein Blutrückstau in die Lunge; kein Lungenödem und keine pulmonalen Rasselgeräusche. Die verminderte Herzauswurfleistung führt jedoch zu einer Unterversorgung der Peripherie, auch als Vorwärtsversagen des linken Herzens bezeichnet. Beurteilung: Schwere Herzinsuffizienz, Letalität 30-40 %.
- **Klasse IV:** Erhöhter Füllungsdruck der Kammer; die Auswurfleistung ist vermindert (Blutdruck < 90mm Hg). Es kommt zu einem Rückstau in die Lungengefäße und zur Unterversorgung der Peripherie mit konsekutiver

peripherer Zyanose. Beurteilung: Kardiogener Schock, Letalität 70-90 % [18,19].



**Abb. 2** Forrester-Klassifikation. Grenzwerte: Herzminutenvolumen 2,2 l/min/m<sup>2</sup>, Wedge-Druck 18mm Hg [18]. aus Wikipedia: <http://de.wikipedia.org/wiki/Forrester-Klassifikation>; mit der „GNU-Lizenz für freie Dokumentation“.

Die Ausprägung der klinischen Zeichen der Herzinsuffizienz in dieser Klasseneinteilung ist nicht streng abgrenzbar, sondern es besteht vielmehr ein fließender Übergang.

Eine Einteilung, die zwar keine internationale Gültigkeit besitzt, aber für die Prognose-Abschätzung hilfreich erscheint, ist im folgenden Abschnitt dargestellt. Nieminen, Shin und Gheorghiade beschreiben, bezogen auf den Zeitpunkt der akuten Dekompensation, drei wesentliche hämodynamische Konstellationen [1,2,20]:

### **1. Erhöhter Ausgangsblutdruck bei Dekompensation**

Es handelt sich um eine systolische Ventrikelfunktionsstörung, die im Rahmen einer erhöhten Wandspannung entsteht. Typischerweise findet sich diese Form des ventrikulären Versagens bei lange bestehender arterieller Hypertonie. Die Sterblichkeit beträgt nach 30 Tagen 2%, nach 90 Tagen 5%; 30% der Patienten müssen innerhalb von 90 Tagen wieder stationär aufgenommen werden. In diese Gruppe sind vermehrt Frauen und Patienten mit erhaltener systolischer Funktion einzuordnen.

### **2. Normaler Blutdruck bei Dekompensation**

Bei dieser Gruppe bestehen schon bei der Krankenhausaufnahme eine eingeschränkte systolische Funktion und ausgeprägte klinische Zeichen der Lungenstauung, wie z.B. Dyspnoe bei Lungenödem. Die krankheitsspezifische Letalität ist 3% nach 30 bzw. 7% nach 90 Tagen. Auch hier werden 30% erneut hospitalisiert.

### **3. Hypotensive Blutdruckwerte bei Dekompensation**

Bei Aufnahme liegt der systolische Druck in dieser Gruppe unter 120 mm Hg. Überdurchschnittlich häufig finden sich hier Patienten mit vorbestehender deutlich erniedrigter Ejektionsfraktion und daraus folgend schwerer hämodynamischer Kompromittierung. Im Vergleich zu den anderen beiden Gruppen ist hier die Letalität mit 7% nach 30 bzw. 14% nach 90 Tagen deutlich höher.

Die **typischen klinischen Zeichen einer akuten Herzinsuffizienz** beinhalten folgende Symptome:

- Dyspnoe, Tachypnoe
- Orthopnoe
- Lungenödem (mit Orthopnoe und Rasselgeräuschen)
- Zyanose
- Schwächegefühl, eventuell Todesangst
- Hirnorganische Funktionsstörungen (Verwirrtheit)
- Halsvenenstauung

Zur Verbesserung dieser Beschwerden müssen geeignete Therapiestrategien eingesetzt werden.

Im Sinne einer Ökonomisierung der Herzarbeit in der Phase der akuten Dekompensation sind die Entlastungsstrategien des Myokards (Vor- und Nachlastsenkung) sowohl bei erhöhtem Ausgangsblutdruck wie auch bei normalem Blutdruck besonders günstig. Diese Entlastung (z.B. mit Vasodilatoren wie Nitroglycerin) setzt jedoch eine gewisse inotrope myokardiale Reserve voraus. So kann eine Nachlastsenkung dann nicht mehr eingesetzt werden, wenn die Pumpfunktion schon so weit eingeschränkt ist, dass der Vasodilatation keine entsprechende Zunahme des Schlag- respektive Herzzeitvolumens folgt. Damit kann nämlich kein ausreichender arterieller Mitteldruck (z.B. MAP 60 mm Hg) mehr aufrechterhalten werden [21]. In dieser Situation ist der Einsatz sogenannter Inotropika sinnvoll, um den Cardiac Index (= Herzminutenvolumen bezogen auf die Körperoberfläche) zu steigern. Inotropika sind Substanzen, die entweder in der Systole die  $Ca^{2+}$  - Verfügbarkeit am kontraktilen Apparat erhöhen oder bei konstanter  $Ca^{2+}$ -Konzentration die Sensitivität des kontraktilen Apparats für  $Ca^{2+}$  steigern [21].

Weitere klinische Situationen, die eine inotrope Therapie erfordern, sind neben einem schwerwiegenden Myokardinfarkt auch die fulminante Lungenembolie, der Zustand nach herzchirurgischen Eingriffen (vor allem nach Einsatz einer Herzlungenmaschine) und andere Erkrankungen (z.B. schwere Sepsis). Diese Zustandsbilder gehen nämlich mit einem kritischen Abfall der myokardialen Pumpleistung und des Blutdrucks einher.

Auf die Besonderheiten der perioperativen inotropen Stütztherapie wird in den nachfolgenden Abschnitten genauer eingegangen.

## 4 Pharmakologische Interventionsmöglichkeiten

Mit Diuretika, Betablockern, ACE-Hemmern, AT<sub>1</sub>-Antagonisten, Aldosteronrezeptor-Antagonisten und Vasodilatoren können herzinsuffiziente Patienten in ihrer kardialen Leistung verbessert bzw. lange stabil gehalten werden. Verschiedene Ursachen, wie beispielsweise eine kardiale Ischämie, eine hypertensive Entgleisung etc., können dazu führen, dass sich aus dem (vermeintlich) stabilen Zustand eine akute schwere Herzinsuffizienz im Sinne einer Dekompensation entwickelt.

In Anlehnung an die Forrester-Klassifikation steht heute eine breite Palette an Pharmaka zur Therapie der akuten Herzinsuffizienz zur Verfügung, die in Tabelle 2 dargestellt sind.

	<b>Forrester II und IV</b>	<b>Forrester III und IV</b>
<b>Aktuelle Wirkstoffe</b>	Diuretika Vasodilatoren (Hypertension) Nitroglycerin Nitroprussid Nesiritide	Dobutamin Dopamin Milrinon Levosimendan (Digoxin)
<b>Wirkstoffe in Erprobung</b>	Vasopressinantagonisten Adenosinantagonisten Ularitide	Kardiale Myosinaktivatoren (z.B. CK-0 689 705) metabolische Modulatoren (z.B. Perhexilin) Istaroximon

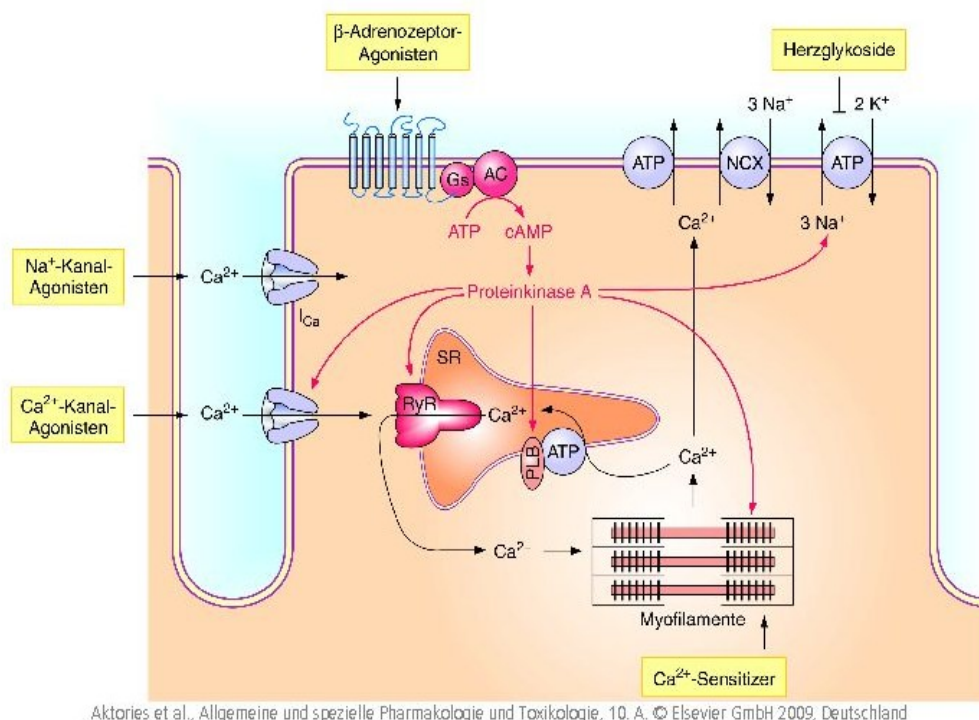
**Tab. 2** Aktuelle Wirkstoffe und in Erprobung befindliche Wirkstoffe zur Therapie der akuten Herzinsuffizienz – Einsatzmöglichkeit nach der Forrester-Klassifikation.

Modifiziert nach Gheorghiade et al. [20]

Positiv inotrope Substanzen, wie Katecholamine, Phosphodiesterase III Inhibitoren, Hemmer der  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase (Digitalispräparate) und  $\text{Ca}^{2+}$ -Sensitizer, haben unterschiedliche Angriffspunkte in den endogenen, positiv inotropen Signaltransduktionskaskaden.

Endogene, positiv inotrope Mediatoren wirken im Wesentlichen über zwei Wege:

Angiotensin II, Endothelin-1 und  $\alpha$ -Agonisten entwickeln eine inotrope Wirkung über sogenannte  $\text{G}\alpha_q$  gekoppelte Rezeptoren und über die Proteinkinase C  $\alpha$  [16]. Der Hauptweg der positiv inotropen Signalkaskade von den endogenen, aber auch exogen zugeführten Katecholaminen erfolgt über das Adrenorezeptorsystem. Wesentliche Rezeptorschnittstellen sind in Abbildung 3 dargestellt.



Aktories et al., Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, 10. A. © Elsevier GmbH 2009, Deutschland

**Abb. 3** Übersicht über die wichtigsten Angriffspunkte positiv inotrop wirkender Pharmaka an der Herzmuskelzelle. Aus: Aktories et al. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie [7]. Mit freundlicher Genehmigung des Verlags.

Im Grunde unterscheiden sich inotrope Therapeutika einerseits in einer Erhöhung der intrazellulären  $\text{Ca}^{2+}$ -Konzentration (Wirkung der Katecholamine über  $\beta$ -Rezeptoren), andererseits in einer Erhöhung der  $\text{Ca}^{2+}$ -Sensitivität der

Myofilamente (Levosimendan). Erstere führen über die Stimulation von  $\beta$ -Rezeptoren zu einer erhöhten intrazellulären cAMP-Konzentration. Das stellt einen Energie verbrauchenden Prozess dar, welcher vor allem auch beim „hibernating Myokard“ bei KHK-Patienten im Rahmen von kardiochirurgischen Revaskularisierungsmaßnahmen eine wesentliche Rolle spielt [22]. Die Wirkprofile verschiedener Inotropika sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

	$\beta_1$	$\beta_2$	$\alpha$	Dopamin 1 (DA <sub>1</sub> )
<b>Adrenalin</b>	+++	+++	+++	∅
<b>Noradrenalin</b>	+++	∅ - +	+++	∅
<b>Dopamin</b>	∅ - +++	∅ - +	∅ - +++	+++
<b>Dobutamin</b>	+++	+	∅ - +	∅
<b>Dopexamin</b>	∅	+++	∅	+++

**Tab. 3** Adrenerge Rezeptoreffekte von Katecholaminen. Effekt: ∅ kein, + gering, ++ mittelgradig, +++ stark

In der Akutsituation stellen Inotropika eventuell eine lebensrettende medikamentöse Therapie dar. Sie wirken jedoch nur symptomatisch und können das Überleben teils sogar negativ beeinflussen. Das soll im Folgenden genauer erläutert werden.

## 4.1 Mögliche Probleme positiver Inotropie

Die Indikation zur Therapie mit positiv inotropen Substanzen sollte streng gestellt werden: Der kurzfristigen hämodynamischen Verbesserung und den möglicherweise akut lebensrettenden Effekten stehen Wirkungen dieser Substanzgruppen gegenüber, die das positive Wirkprofil sehr schnell trüben können. Besonders stark ausgeprägt sind diese Nebenwirkungen bei Substanzklassen, die den cAMP-Spiegel erhöhen – also bei Katecholaminen und PDE III Inhibitoren. Dies sollte beim Einsatz dieser Substanzen auch bedacht werden.

Bei den  $\beta$ -Adrenozeptor-Agonisten sollten im Detail vier erhebliche Nachteile berücksichtigt werden, die sich aus dem oben beschriebenen Wirkmechanismus ergeben:

- 1) Sie steigern den myokardialen  $O_2$ -Verbrauch überproportional, weil sie die Kontraktilität und die Frequenz steigern. Dieser Effekt kann nur dadurch entstehen, indem es zu einer extrem starken Steigerung des ATP (also Energie-) verbrauchenden  $Ca^{2+}$ -Transports insbesondere in das SR kommt [7].

Weitere pathologische Vorgänge durch den erhöhten Sauerstoffverbrauch und der damit verbundenen Ischämie sind verstärkte Apoptose und Wachstumsinduktion.

- 2) Katecholamine führen zu einer verstärkten Arrythmieneigung, weil der durch sie gesteigerte depolarisierende  $Ca^{2+}$ -Einstrom die Automatie fördert und damit Vorhofflimmern sowie ventrikuläre Tachyarrhythmien begünstigt [23].
- 3) Die  $Ca^{2+}$ -Überladung der Herzmuskelzellen erhöht das Risiko herdförmiger Muskelzellnekrosen [7].
- 4) Eine länger dauernde Therapie mit  $\beta$ -Adrenozeptor-Agonisten führt, wie schon beschrieben, zu einer rasch einsetzenden

Wirkungseinschränkung bis zum Wirkverlust aufgrund einer „Tachyphylaxie“ der  $\beta$ -Adrenozeptoren [7].

Unter Beachtung dieser vier wichtigen Punkte ergibt sich die Indikation zum Einsatz positiv inotroper Substanzen dann, wenn trotz voll ausgeschöpfter Basismaßnahmen (d.h. optimierte medikamentöse Herzinsuffizienztherapie, optimale Beatmungseinstellung etc.) eine akute kardiale Dekompensation auftritt. Eine akute Dekompensation kann auch de novo - ohne vorheriges chronisches Stadium einer Herzinsuffizienz - auftreten. In einem solchen Fall muss das therapeutische Ziel eine rasche Rekompensation durch eine weitere Steigerung der Pumpleistung bzw. des Herzzeitvolumens sein, um ein mögliches Abgleiten in ein MODS (Multiorgandysfunktionssyndrom) zu verhindern [11].

Für die meisten Medikamente gibt es verschiedene Empfehlungsklassen, um dem Anwender Anhaltspunkte im Umgang mit den einzelnen Substanzen zu geben. Die heute gebräuchliche Definition für die Empfehlungsklassen sowie die Evidenzgrade sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

Klasse der Empfehlung	
<b>Klasse I</b>	Allgemeine Übereinstimmung, dass Empfehlung nützlich
<b>Klasse IIa</b>	Empfehlung kontrovers, als eher nützlich bewertet
<b>Klasse IIb</b>	Empfehlung kontrovers, Nützlichkeit weniger gut etabliert
<b>Klasse III</b>	Nützlichkeit nicht gegeben oder sogar gefährlich/schädlich
Grad der Evidenz	
<b>Grad A</b>	Mehrere große randomisierte Studien oder Metaanalysen
<b>Grad B</b>	Eine große randomisierte Studie oder mehrere große nicht randomisierte Studien
<b>Grad C</b>	Expertenmeinung und/oder kleinere Studien

**Tab. 4** Definition der Empfehlungsklassen und der Evidenzgrade.

Im folgenden Teil werden die einzelnen Substanzen in Hinblick auf ihr Wirkspektrum und die von der ESC empfohlenen Evidenz besprochen

## **4.2 Dopamin (Dopamin®)**

Dopamin ist gleichzeitig ein endogenes Katecholamin und ein Neurotransmitter mit dosisabhängig unterschiedlicher Wirkung an dopaminergen (DA<sub>1</sub>), β- und α-adrenergen Rezeptoren. Niedrig dosiert (< 3 µg/kg/min) führt Dopamin über eine Stimulation von peripheren DA<sub>1</sub>-Rezeptoren zu einer Zunahme der mesenterialen Perfusion und Steigerung der glomerulären Filtrationsrate.

Diese Tatsache führte zum jahrzehntelangen Einsatz von Dopamin in „renaler Dosierung“ als essentiellm Bestandteil eines nephroprotektiven Therapieregims. Dieses Konzept wurde durch die **ANZICS** Studie (Patienten mit SIRS und beginnendem Nierenversagen) stark angezweifelt [24]. In der Gruppe mit „low-

dose“ Dopamin konnte gegenüber der Placebogruppe keine signifikante Nephroprotektion nachgewiesen werden und es bestand kein Unterschied den Kreatininanstieg betreffend (primärer Endpunkt). Auch in der Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie, der Intensiv- bzw. Krankenhausverweildauer sowie der Mortalitätsrate gab es keine Differenzen. Der Einsatz von Dopamin als nephroprotektive Substanz hat also keine Berechtigung mehr.

In Dosierungen zwischen 3 und 6  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  wirkt Dopamin über Stimulation des  $\beta_1$ -Rezeptors zunehmend positiv inotrop, chronotrop und dromotrop.

In höheren Dosierungen ( $> 7 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) kommt mehr und mehr auch die  $\alpha$ -agonistische Wirkung mit Vasokonstriktion und Zunahme des peripheren Widerstandes zum Tragen.

Neuere Untersuchungen in tierexperimentellen Studien zeigten bei Herzinsuffizienz in Kombination mit SIRS und Sepsis sogar Probleme beim Einsatz von Dopamin. Es kam nämlich zu einer Reduktion des mukosalen Blutflusses und der gastrointestinalen Motilität.

Weiters scheint Dopamin den sogenannten „critical illness hypopituitarism“ zu verstärken sowie Prolaktin als protektiven Immunmodulator zu supprimieren. Außerdem ist es atemdepressiv, stört die Wundheilung, beeinflusst die Schilddrüsenhormon-Sekretion und vieles mehr [25].

Trotz dieser skeptischen Sichtweise gegenüber Dopamin ist es bei akuter Herzinsuffizienz mit Hypotension ( $< 90 \text{ mmHg}$ ) in den ESC-Guidelines immer noch empfohlen (wenn auch kontrovers diskutiert). (ESC Guidelines 2005, Class IIb recommendation, level of evidence C) [11].

### **4.3 Dobutamin (Dobutrex®)**

Dobutamin war vor der Einführung von Levosimendan die am häufigsten eingesetzte Substanz zur Therapie der akuten schweren Herzinsuffizienz. Daher kann es auch in diversen Vergleichsstudien von Levosimendan mit anderen Inotropika am häufigsten gefunden werden. Diese Substanz ist auch in der akuten Herzinsuffizienztherapie im Rahmen von herzchirurgischen Eingriffen oft anzutreffen.

Dobutrex<sup>®</sup> ist ein synthetisches Katecholamin und liegt als Racemat vor. Das linksdrehende Isomer stimuliert überwiegend die  $\alpha$ -adrenergen Rezeptoren, während das rechtsdrehende Isomer als Agonist an  $\beta_1$  und  $\beta_2$ - Rezeptoren wirkt [26]. Dobutamin führt am Herzen dosisabhängig zu positiv inotropen und chronotropen Effekten. Im arteriellen Gefäßsystem wirkt Dobutamin in niedrigen Dosierungen leicht vasodilatierend und somit Nachlast senkend.

Bei höheren Dosen überwiegt die Vasokonstriktion. Tachykardien durch Dobutamin sind im Vergleich zu anderen Katecholaminen seltener zu beobachten [2]. Dies gilt jedoch nur unter der Voraussetzung, dass die Patienten euvoläm sind und damit einen ausreichenden Füllungszustand haben. Was jedoch häufiger auftritt, ist die proarrhythmogene Wirkung bei höheren Dosierungen von Dobutamin:

In der **PRECEDENT** Studie („Prospective Randomized Evaluation of Cardiac Ectopy With Dobutamine or Natreacor Therapy“) induzierte Dobutamin signifikant mehr ventrikuläre Extrasystolen sowie höhergradige ventrikuläre Ereignisse [27].

Auch bei längerfristiger Therapie mit Dobutamin zeigt sich im Verlauf eindeutig ein Trend zu negativen Ergebnissen:

In der **FIRST** Studie kam es zu einer beinahe 2-fach höheren Mortalitätsrate nach 6 Monaten bei Herzinsuffizienz-Patienten im Stadium NYHA III und IV, wenn zum Zeitpunkt der Randomisierung eine kontinuierliche Dobutamininfusion verabreicht wurde [28].

Von einer weiteren möglichen Therapie mittels intermittierender Dobutamingaben (sogenannte „Dobutaminkuren“) bei schwer herzinsuffizienten Patienten ist man wieder abgegangen. Es zeigte sich neben einer zwar verbesserten kardiopulmonalen Leistungsbreite auch eine Exzesssterblichkeit nach 6 Monaten (insbesondere durch Arrhythmien) [29].

Dobutamin wird üblicherweise mit einer Startdosis von 2-3  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  begonnen und kann bis zu einer Maximaldosis von 20  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  auftitriert werden.

Lowes et al. postulieren, dass unter vorbestehender Betablockertherapie schon initial mit einer höheren Dosis gestartet werden sollte (15-20  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ), um eine ausreichende hämodynamische Wirkung zu erreichen. In einer Studie konnte gezeigt werden, dass bei Patienten mit dekompensierter HI unter Carvedilol erst bei höheren Dosierungen von Dobutamin ein signifikanter Anstieg des HZV

(Herzzeitvolumen) erreicht wurde [30]. Da dies die einzige Studie ist, in der eine solch hohe Startdosis empfohlen wird, hat sie auch keinen Eingang in Guidelines gefunden. Daher ist es allgemein üblich, mit einer niedrigeren Dosierung zu beginnen und bis zur erwünschten Wirkung zu titrieren, um schwerere Nebenwirkungen zu vermeiden.

Dobutamin ist wegen seiner kurzen Halbwertszeit von 2-3 Minuten gut steuerbar, führt aber relativ rasch zu einer Downregulation von  $\beta_1$ -Rezeptoren [31,32].

Die Indikation für Dobutamin ist dann gegeben, wenn eine Hypoperfusion (Hypotension und verminderte Nierenfunktion) mit oder ohne Lungenödem oder Stauung nachgewiesen ist, wobei diese therapierefraktär auf Diuretika und Vasodilatoren sein muss. (ESC Guidelines 2005, Class IIa recommendation, level of evidence C) [11].

#### **4.4 Dopexamin (Dopacard®)**

Dopexamin hat trotz seines günstigen Wirkprofils als  $\beta_2$ -Rezeptor-Agonist mit guten vasodilatierenden Eigenschaften und ohne wesentliche Wirkung auf  $\alpha$ - oder  $\beta_1$ -adrenerge Rezeptoren nie wirklich Eingang in die klinische Praxis und in Leitlinien gefunden [21].

#### **4.5 PDE III Inhibitoren**

Die beiden PDE III Inhibitoren Milrinon und Enoximon wirken wie der Sammelname schon sagt, über eine Hemmung der Phosphodiesterase III.

Die PDE III ist ein Enzym, das den Abbau von cAMP in Myozyten und glatten Gefäßmuskelzellen bewirkt. Eine Hemmung dieses Enzyms führt somit zu einer positiv inotropen, lusitropen und vasodilatierenden Wirkung.

PDE III Inhibitoren werden auch als Inodilatoren bezeichnet, da sie in ihrer Wirkung zwischen dem rein vasodilatierenden Nitroprussidnatrium und den vorwiegend positiv inotropen Substanzen wie Dobutamin stehen. Die positive Inotropie kommt durch einen intrazellulären  $\text{Ca}^{2+}$ -Anstieg zustande, während die

Vasodilatation auf einer Verminderung der  $\text{Ca}^{2+}$ -Konzentration in der glatten Gefäßmuskelzelle beruht [33].

Da die PDE III Inhibitoren in der Signaltransduktionskaskade distal der  $\beta$ -Rezeptoren ansetzen, wird ihre Wirkung bei gleichzeitiger Betablockertherapie nicht wesentlich abgeschwächt.

Aufgrund einer von Packer et al. nachgewiesenen erhöhten Mortalität bei Langzeittherapie mit PDE III Hemmern spielen sie so wie die klassischen Katecholamine nur in der kurzfristigen Therapie eine Rolle [34].

Auch ein neuer Versuch, PDE III Inhibitoren in der oralen Langzeittherapie der Herzinsuffizienz zu etablieren, schlug fehl: Enoximon zusätzlich zur Standardherzinsuffizienztherapie zeigte keine Unterschiede zu Plazebo und die **ESSENTIAL** Studie wurde deshalb vorzeitig abgebrochen [35].

Laut ESC liegt die Indikation für PDE III Inhibitoren in der Kurzzeittherapie der schweren, gegen Diuretika und Vasodilatoren refraktären Herzinsuffizienz mit ausreichendem systolischem Blutdruck (ESC Guidelines 2005 Class IIb recommendation, level of evidence C) [11].

Weiters können PDE III Inhibitoren bei Patienten mit unzureichendem Erfolg auf Dobutamin und/oder gleichzeitiger Betablockertherapie bevorzugt gegenüber Dobutamin eingesetzt werden. (ESC Guidelines 2005, Class IIa recommendation, level of evidence C) [11].

#### 4.5.1 Milrinon (Corotrop®)

In der **OPTIME-CHF** Studie („Outcomes of a Prospective Trial of Intravenous Milrinone for Exacerbations of Chronic Heart Failure“) wurden insgesamt 951 Patienten mit akuter Dekompensation einer vorbestehenden chronischen Herzinsuffizienz in 2 Studiengruppen zu einer 48-stündigen i.v. Gabe von Milrinon versus Plazebo randomisiert. Innerhalb von 60 Tagen konnten in den definierten Endpunkten (Anzahl Krankenhaustage, Krankenhausmortalität usw.) keine signifikanten Vorteile von Milrinon gegenüber Plazebo gefunden werden. Allerdings fielen in der Milrinon – Gruppe häufigere behandlungsbedürftige hypotensive Episoden sowie neu aufgetretene Vorhoffarrhythmien auf. In einer Subgruppenanalyse konnte jedoch gezeigt werden, dass Patienten mit

Herzinsuffizienz nicht ischämischer Ursache in Anbetracht der erwähnten Endpunkte besser als die Kontrollen abschnitten.

Methodisch einzuwenden ist gegen diese Studie, dass das Einschlusskriterium nur die Verschlechterung einer vorbestehenden Herzinsuffizienz ohne zwingende klinische Notwendigkeit des Einsatzes von Inotropika war [36].

Milrinon wird mit einem initialen Bolus von 25 µg/kg KG über 10min, gefolgt von einer Dauerinfusion von 0,35 – 0,75 µg/kg/min verabreicht. Oft wird jedoch auch hier wie bei Levosimendan aus Gründen der hämodynamischen Stabilität auf eine Bolusgabe verzichtet.

#### **4.5.2 Enoximon (Perfan<sup>®</sup>)**

Enoximon ist in Österreich nicht verfügbar und wird daher an unserer Intensivstation nicht verwendet.

### ***4.6 Sonderform positiv inotroper Unterstützung: Herzglykoside***

Aufgrund der spärlichen Studienlage zu Digitalispräparaten (trotz ihres Einsatzes seit mehr als 200 Jahren in der chronischen Therapie der „Wassersucht“/Herzinsuffizienz) ist ihr Stellenwert in der Akuttherapie unklar.

Herzglykoside bewirken über eine Hemmung der Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase eine Erhöhung der intrazellulären Na<sup>+</sup>-Konzentration. Dadurch wird der Na<sup>+</sup>-Gradient über der Zellmembran vermindert, was zu einer Hemmung des Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup>-Austauschers und folglich zu einer Anreicherung von Ca<sup>2+</sup> im Zellinneren führt. Daraus resultiert ein positiv inotroper Effekt.

Wenige kleine Studien mit Digoxin zeigten hämodynamisch günstige Effekte in Form von zunehmendem Herzzeitvolumen und Abnahme der linksventrikulären Füllungsdrücke [37].

Trotzdem hat Digoxin keinen Eingang in derzeitige Leitlinien gefunden.

Eine Tatsache lässt den frühzeitigen Einsatz und ein rasches i.v. Aufsättigen mit Digoxin in der akuten Herzinsuffizienz jedoch sinnvoll und hilfreich erscheinen:

Digoxin ist das einzige Antiarrhythmikum, das gleichzeitig positiv inotrop, aber negativ dromotrop wirkt. Das macht den Einsatz vor allem in jener klinischen Situation sinnvoll, wenn akutes Herzversagen durch Vorhofflimmern mit schneller Überleitung auf die Kammern drastisch verschlimmert wird [21].

## **4.7 Vasopressoren**

### **4.7.1 Noradrenalin (Noradrenalin<sup>®</sup>, Arterenol<sup>®</sup>)**

Noradrenalin hat unter den besprochenen Substanzen die stärkste  $\alpha_1$ -adrenozeptor-agonistische Wirkung.

Es verfügt aber auch über geringere  $\beta_1$ -agonistische Eigenschaften und wirkt somit nur wenig chronotrop.

Arterenol<sup>®</sup> wird aufgrund seiner vasokonstriktorisches Wirkung insbesondere dann eingesetzt, wenn in bestimmten Situationen (z.B. beim septischen Schock) niedrige Blutdrücke aufgrund eines verminderten systemvaskulären Widerstandes vorherrschen.

Bei einer möglichen Kombination von Noradrenalin mit Dobutamin ist Folgendes zu beachten: Durch die Nachlaststeigerung von Noradrenalin muss mit einem erhöhten myokardialen Sauerstoffverbrauch und einer damit verbundenen myokardialen Ischämie gerechnet werden [21].

Wie auch bei Adrenalin kann sich der Einsatz von Noradrenalin negativ auf die gastrointestinale Mikrozirkulation auswirken [38].

Noradrenalin wird sehr häufig mit Dobutamin und Levosimendan kombiniert. Diese Kombination kommt oft deswegen zustande, weil sowohl Dobutamin als auch Levosimendan den peripheren Widerstand senken. Dem wirkt Noradrenalin entgegen und ermöglicht so, den MAP zu stabilisieren und die Organperfusion aufrechtzuerhalten.

### **4.7.2 Vasopressin**

Der Name Vasopressin bezieht sich auf seine vasokonstriktorisches Wirkung.

Vasopressin, besser auch als Antidiuretisches Hormon (ADH) oder Adiuretin bekannt, wird im Nucleus supraopticus und Nucleus paraventricularis des Hypothalamus gebildet und im Hypophysenhinterlappen gespeichert. In physiologischen Mengen bewirkt ADH über V<sub>2</sub>-Rezeptoren eine vermehrte Rückgewinnung von Wasser aus dem Primärharn und damit eine Konzentrierung des Harns. Dadurch wird im menschlichen Organismus der Wasserhaushalt kontrolliert.

In der Intensivmedizin wird Vasopressin therapeutisch aufgrund seiner vasokonstriktorischen Wirkung in niedriger bis mittlerer Dosierung und der damit verbundenen Blutdrucksteigerung eingesetzt. Über V<sub>1a</sub>-Rezeptoren, die überwiegend im Herzen und in der glatten Gefäßmuskulatur vorkommen, bewirkt Vasopressin die Vasokonstriktion und eine linksventrikuläre Hypertrophie.

Die am häufigsten eingesetzte Substanz ist der synthetische V<sub>1</sub>-Agonist Terlipressin. Terlipressin hat eine deutlich längere HWZ und kann als Bolus gegeben werden, wohingegen Vasopressin kontinuierlich appliziert werden muss. Es gibt nur wenige Arbeiten, die den Einsatz dieser Substanz rechtfertigen. In einer Arbeit von Lange et al. wird Terlipressin als möglicher Ausweg aus einer schweren katecholamin-refraktären Hypotonie im perioperativen Setting genannt [39].

Andererseits konnten wie bei Adrenalin negative Auswirkungen auf die intestinale Mukosa-Perfusion gezeigt werden [40].

In einer schwedischen Arbeit von Nygren et al. erhielten septische herzchirurgische Patienten Vasopressin in Dosierungen von 1,2, 2,4 und 4,8 U/h für 30 Minuten. In diesem Fall resultierte eine Verschlechterung der Perfusion von gastrointestinaler Mukosa, ohne die globale Hämodynamik zu verbessern.

Folglich ist der Einsatz von Vasopressin zur Verbesserung einer katecholamin-refraktären Hypotonie kritisch anzusehen.

#### **4.8 Adrenalin, Epinephrin (Suprarenin<sup>®</sup>, Adrenalin<sup>®</sup>)**

Adrenalin bindet an  $\alpha$ -,  $\beta_1$ - und  $\beta_2$ - Adrenorezeptoren (Tab. 3) und wirkt am Herzen positiv inotrop, chronotrop und dromotrop.

Adrenalin ist das Mittel der Wahl zur hämodynamischen Stabilisierung und Wiederherstellung eines adäquaten arteriellen Perfusionsdruckes im Rahmen der medikamentösen Therapie bei kardiopulmonaler Reanimation (siehe ERC – Leitlinien). Hierbei wird empfohlen, mit einem 1mg i.v. Bolus zu beginnen und diesen bei Bedarf alle 3-5 Minuten zu wiederholen [21]. Diese Vorgehensweise ist jedoch bis heute noch in keiner einzigen Studie als positiv nützlich erwiesen.

Niedrig dosiert wirkt Adrenalin vorwiegend auf  $\beta_1$ - und  $\beta_2$ -Rezeptoren. In höheren Dosierungen ( $> 0,5\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) dominiert ein  $\alpha$ -adrenerger Effekt.

Adrenalin ist im Moment neben Dopamin jene Substanz, über dessen Benefit am meisten diskutiert wird. Adrenalin führt im Vergleich zu anderen  $\beta$ -mimetischen Katecholaminen zum stärksten Anstieg von intrazellulärem cAMP und ist somit der potenteste klinisch verfügbare  $\beta_1$ -Rezeptor-Agonist [41]. Damit verbunden ist eine massive Erhöhung des myokardialen Sauerstoffverbrauches mit all den bekannten Problemen.

Dass Adrenalin die Splanchnikusperfusion vermindert, ist ebenfalls bekannt [42]. Sakka et al. konnten zeigen, dass sich beim Einsatz von Adrenalin nach herzchirurgischen Eingriffen das Cardiac output zwar wie zu erwarten erhöhen ließ. Die Perfusion der Magenmukosa verschlechterte sich jedoch. Allerdings kam es zu keiner Veränderung der Leberfunktion, die von der Durchblutung abhängt [42].

In einer tierexperimentellen Studie wurde an septischen Schweinen die Mikrozirkulation im Gastrointestinaltrakt nach Verabreichung von Adrenalin, Noradrenalin und Phenylephrin untersucht. Trotz Erhöhung des MAP um 20 % kam es nach Gabe von Adrenalin und Noradrenalin zu keiner Erhöhung des mikrozirkulatorischen Blutflusses im Gastrointestinaltrakt. Im Gegenteil – beide Substanzen reduzierten den Fluss in der Arteria mesenterica superior signifikant sowie nicht signifikant im Stromgebiet der jejunalen Mukosa und des Pankreas [38].

In Tabelle 5 ist eine Übersicht über die Dosierungen der eben besprochenen Substanzen dargestellt.

	<b>Bolus i.v.</b>	<b>Infusionsrate i.v.</b>	<b>Empfehlung/ Evidence</b>
<b>Adrenalin</b>	nur bei Reanimationen	0,05 - 0,5 µg/kg/min	
<b>Noradrenalin</b>	∅	0,2 - 1,0 µg/kg/min	
<b>Dopamin</b>	∅	< 3 µg/kg/min: (renale Effekte) 3-5 µg/kg/min: inotroper Effekt >5 µg/kg/min: Vasokonstriktion	IIb C
<b>Dobutamin</b>	∅	2 - 20 µg/kg/min	IIa C
<b>Dopexamin</b>	∅	1 - 4 µg/kg/min	
<b>Milrinon</b>	25-75 µg/kg über 10-20 min	0,375 - 0,75 µg/kg/min	IIb C
<b>Enoximon</b>	0,25-0,75 mg/kg	1,25 - 7,5 µg/kg/min	IIb C
<b>Levosimendan</b>	12-24 µg/kg über 10 min	0,05 - 0,1 (0,2) µg/kg/min	IIa B

**Tab. 5** Dosierungsschema positiv inotroper Substanzen bei der akuten Herzinsuffizienz

∅ kein Bolus, modifiziert nach Nieminen et al. [11]

## 5 Levosimendan (Simdax<sup>®</sup>)

Gerade aufgrund seines erst relativ jungen Einsatzes ist Levosimendan die am besten untersuchte positiv inotrope Substanz. Das ist notwendig, um den heute strikten Auflagebestimmungen für Pharmaka genügend Studiendaten bezüglich Wirksamkeit und Sicherheit zu liefern. Angesichts dieser Tatsache ist Levosimendan die im Moment vielversprechendste positiv inotrope Substanz zur Therapie der akuten schweren Herzinsuffizienz (NYHA III-IV) [43].

Der  $\text{Ca}^{2+}$ -Sensitizer Levosimendan hat ein **duales Wirkprinzip**: Einerseits wirkt es positiv inotrop über eine Steigerung der Sensitivität von Troponin C gegenüber  $\text{Ca}^{2+}$ . Das führt somit zu einer Steigerung des Schlagvolumens (SV), ohne den myokardialen Sauerstoffverbrauch zu erhöhen.

Andererseits wirkt Levosimendan über die Öffnung ATP-abhängiger Kaliumkanäle glatter Gefäßmuskelzellen vasodilatatorisch. [44,45].

Des Weiteren erhöht sich der Blutfluss zu Geweben, wie der Magenmukosa [46,47], dem Nierenmark, dem Dünndarm und der Leber. Dadurch verbessert sich die Oxygenierung dieser teils rasch ischämiegefährdeten Organe [48].

Levosimendan wird im menschlichen Organismus vollständig verstoffwechselt. Durch den Abbau im Körper bilden sich etwa 5 % aktive Metaboliten. Intestinal entsteht zunächst **OR-1855**, um dann in der Leber zu **OR-1896** abgebaut zu werden. **OR-1896** ist aufgrund seiner  $\text{Ca}^{2+}$ -sensibilisierenden Eigenschaft selbst positiv inotrop wirksam [49]. Wie Levosimendan selbst hemmt der Metabolit OR-1896 die PDE-III, jedoch 40-mal schwächer und 3-mal weniger selektiv [50]. Dieser Metabolit erreicht erst 2 Tage nach Infusionsende ein Konzentrationsmaximum und hat eine lange Halbwertszeit von 80-96 Stunden. Deshalb wird OR-1896 für die anhaltende bzw. verstärkte hämodynamische Wirkung bis zu 7-9 Tage nach Ende einer 24-stündigen Levosimendan-Infusion verantwortlich gemacht [51].

Levosimendan gelangt durch Exkretion in den Dünndarm und wird von der dort vorhandenen Bakterienflora zu Amino-Phenylpyridazinon (OR-1855) reduziert [52]. Die weitere Verstoffwechslung erfolgt durch Acetylierung zum N-acetylierten Konjugat OR-1896. Das für die Acetylierung von OR-1855 zu OR-1896 verantwortliche Enzym ist vermutlich die N-Acetyltransferase (NAT2) [52].

Auf der Grundlage von Dosisfindungsstudien wird eine Bolusgabe von 6-24 µg/kg über 10 Minuten und eine anschließende kontinuierliche Infusion von 0,05-0,2 µg/kg/min über 24 Stunden empfohlen [53,54].

### **5.1 Die aktuelle Studienlage zu Levosimendan in der Therapie der akuten schweren Herzinsuffizienz aus internistischer Sicht**

**LIDO Studie:** Eine der ersten und wohl auch die bekannteste Studie ist die LIDO Studie [3].

103 internistische Patienten in der Levosimendan-Gruppe erhielten eine Loading Dose Levosimendan von 24µg/kg über 10 min als i.v. Bolus, gefolgt von einer kontinuierlichen i.v. Infusion mit 0,1µg/kg/min über 24 h. 100 Patienten in der Dobutamin-Gruppe erhielten ohne Initialdosis eine 24-stündige Dobutamin Infusion mit einer Rate von 5µg/kg/min.

Primärer Endpunkt war das Auftreten bzw. der Nachweis einer hämodynamischen Verbesserung, die in 28% (29 Patienten) der Levosimendan- und 15% (15 Patienten) der Dobutamin-Gruppe erreicht wurde.

Der sekundäre Endpunkt beleuchtete die Sterblichkeit innerhalb der ersten 31 Tage bzw. nach 180 Tagen nach Verabreichung von Levosimendan. In beiden Fällen konnte eine deutlich geringere Mortalitätsrate in der Levosimendan-Gruppe gezeigt werden (7,81 % vs. 17 % bzw. 26 % vs. 38 %).

Auch die Hospitalisierungsrate war vergleichsweise geringer. Im Median waren die Levosimendan-Patienten während der ersten 180 Tage 157 Tage am Leben und nicht hospitalisiert, während es bei den Dobutamin-Patienten nur 133 Tage waren [3].

**RUSSLAN Studie:** Diese Studie untersuchte die Sicherheit und Effizienz von Levosimendan an Patienten mit Linksherzversagen nach akutem Myokardinfarkt. (Safety and efficacy of a novel calcium sensitizer, levosimendan, in patients with left ventricular failure due to an acute myocardial infarction).

Die Patienten erhielten entweder Levosimendan in unterschiedlichen Dosierungen (0,1 – 0,4 µg/kg/min) oder ein Placebo über einen Zeitraum von 6 Stunden.

Der primäre Endpunkt war eine signifikante Hypotonie oder myokardiale Ischämie, welche in allen Gruppen (abgesehen von der höchst dosierten Levosimendan-Gruppe) ähnlich häufig auftraten.

Die sekundären Endpunkte umfassten Mortalitätsrisiko, Verschlechterung der Herzinsuffizienz, Symptomkontrolle der Herzinsuffizienz und Langzeitmortalität.

Die mit Levosimendan behandelten Patienten hatten ein geringeres Mortalitätsrisiko und auch die Anzahl an Patienten bei denen sich die Herzinsuffizienz weiter verschlechterte, war geringer als in der Placebo-Gruppe. [4].

**SURVIVE Studie:** Der Überlebensvorteil mit Levosimendan behandelter Patienten konnte in dieser Studie (1327 Patienten, Levosimendan vs. Dobutamin) nicht bestätigt werden. Randomisiert wurden Patienten mit akuter schwerer Herzinsuffizienz, die intravenöse Unterstützung mit positiv inotropen Substanzen benötigten.

Primärer Endpunkt war die Gesamtmortalität. Diese lag nach 180 Tagen bei 26 % der Patienten in der Levosimendan-Gruppe und bei 28 % in der Dobutamin-Gruppe [5].

In einer Folgearbeit konnte jedoch eine am Tag 5 signifikant niedrigere Mortalitätsrate in jener Levosimendan-Gruppe gezeigt werden, in der die Patienten unter Betablockertherapie standen [55].

**CASINO Studie:** In dieser aktuellen Studie („Calcium-sensitizer-or-inotrope-or-none-in-low-output-heart-failure“) wurde die Behandlung der dekompensierten Herzinsuffizienz mit low-output failure mit Levosimendan vs. Dobutamin bzw. Plazebo verglichen.

Diese für 600 Probanden ausgelegte Untersuchung wurde jedoch aufgrund des Überlebensvorteils in der Levosimendan-Gruppe nach 6 Monaten schon nach 299 Patienten abgebrochen [6].

## **5.2 Studienlage zum perioperativen Einsatz von Levosimendan**

Zum Einsatz von Levosimendan im perioperativen Setting sind im Gegensatz zur Therapie der Herzinsuffizienz auf medizinischen Intensivstationen bislang leider weniger Studien bzw. nur einzelne Fallberichte mit deutlich geringeren Fallzahlen verfügbar [56].

Das liegt auch daran, dass kardiochirurgische Patienten sehr heterogen und untereinander nur sehr schwer miteinander vergleichbar sind.

Jedoch lassen die oben beschriebenen Effekte von Levosimendan den perioperativen Einsatz dieser Substanz bei ischämiebedingten Problemen sinnvoll erscheinen [43].

Tritapepe et al. konnten zeigen, dass sich eine frühzeitige Therapie mit Levosimendan positiv auf das outcome von Patienten auswirkt, die sich einer CABG-Operation unterziehen. 106 Patienten, die einer elektiven Coronar-Arterien-Ersatz Operation zugeführt wurden, erhielten vor Angehen an den kardio-pulmonalen Bypass entweder Levosimendan als Bolus ( $24\mu\text{g}/\text{kg}$  über 10min i.v.) oder Placebo.

Ergebnis waren eine signifikant kürzere Beatmungszeit über Trachealtubus, eine reduzierte Liegedauer auf der ICU sowie ein postoperativ höherer cardiac power index [57].

De Hert et al. untersuchten die Auswirkungen zweier verschiedener Applikationsmodalitäten von Levosimendan (Start vor dem kardio-pulmonalen Bypass vs. Ende des CPB), verglichen mit einer Standardbehandlung mit Milrinon [58].

Die 3 verschiedenen Behandlungsmodalitäten für das Weaning vom CPB waren folgendermaßen definiert:

Gruppe A erhielt Milrinon ( $0,5\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) nach Öffnen der Aortenklemme.

Gruppe B erhielt Levosimendan ( $0,1\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) sofort nach Narkoseeinleitung.

In Gruppe C wurde Levosimendan in derselben Dosierung wie bei Gruppe B unmittelbar nach Öffnen der Aortenklemme gestartet.

Zusätzlich wurden alle Patienten mit Dobutamin (5µg/kg/min) und Noradrenalin unterstützt. In den Ergebnissen konnte in Gruppe B das initial höchste Schlagvolumen erzielt werden. Das Auftreten von Vorhofflimmern war in Gruppe B am geringsten. Das Schlagvolumen nahm 12 Stunden nach der Operation in der Milrinon-Gruppe ab, nicht jedoch in den beiden Levosimendan-Gruppen, trotz ähnlichen Füllungsdrücken [58].

Aksun et al. machten sich Gedanken über den besten Zeitpunkt des Levosimendan-Starts bei Hochrisikopatienten in der Herzchirurgie. In seiner Conclusio favorisiert er einen frühzeitigen Start der Levosimendan-Gabe bei Patienten mit schwerer linksventrikulärer Funktionseinschränkung [59].

Akgul et al. zeigten im Jahr 2006, dass die intraoperative Levosimendan-Gabe auch erst am Ende der Operation noch einen wesentlichen Benefit bringt.

Nämlich dann, wenn der Zeitpunkt schon erreicht war, in dem unter maximaler supportiver Therapie mittels Katecholaminen, Phosphodiesterase III Hemmer und intraaortaler Ballonpumpe kein Abgehen vom kardio-pulmonalen Bypass möglich war.

Auffallend in dieser aus der Türkei stammenden Studie mit 15 Patienten war jedoch ein relativ niedriger präoperativer mittlerer Euro-Score Wert von 3,46, der vor der Operation ein schwieriges Abgehen vom CPB nicht vermuten ließ [60].

De Hert et al. untersuchten auch die Dosisverhältnisse und die Behandlungsdauer kardiochirurgischer Patienten mit Katecholaminen. Bei Patienten mit einer präoperativen Ejektionsfraktion von 30% oder darunter wurde Levosimendan (0,1 µg/kg/min) mit Milrinon (0,5 µg/kg/min) verglichen. Alle Patienten erhielten zusätzlich Dobutamin (5 µg/kg/min).

Aus den Ergebnissen ging hervor, dass in der Levosimendan-Gruppe eine geringere Gesamtdosis sowie eine kürzere Behandlungszeit mit Inotropika und Noradrenalin notwendig waren als in der Milrinon-Gruppe. (P < 0,05).

Auch die Beatmungszeit über einen Trachealtubus war mit Levosimendan wie in der schon erwähnten Arbeit von Tritapepe et al. mit im Median 11 Stunden (11 +/- 7) deutlich kürzer als mit Milrinon (20 +/- 11) [61].

Dies stellt insofern einen wesentlichen Faktor dar, wenn man z.B. das Auftreten von Ventilator assoziierten Pneumonien und die Atelektasenbildung bedenkt.

Dass postoperatives myokardiales Stunning mit nachfolgender zeitweiser myokardialer Funktionseinschränkung nach herzchirurgischen Eingriffen ein großes Problem darstellen kann, darüber ist man sich heute einig. Durch die Wirkweise von Levosimendan kann man diese Veränderungen im Herzmuskel nun mehr und mehr positiv beeinflussen [62].

Ein interessanter Punkt ist auch das Verhalten der kardialen Situation nach Levosimendan-Gabe bei CABG-Operationen bezüglich Hibernation.

Der Begriff „*Hibernating Myocardium*“ kann definiert werden als eine persistierende eingeschränkte myokardiale Funktion, hervorgerufen durch einen verminderten myokardialen Blutfluss. Diese eingeschränkte Funktion ist, wie schon bei der Katecholamin-Wirkweise erwähnt, vor allem bei KHK-Patienten von besonderer Relevanz:

Es wird angenommen, dass trotz eines reduzierten coronaren Blutflusses bestimmte Areale im Herzen nicht nekrotisch werden, sondern dass durch weniger Arbeit eine minimale, aber suffiziente metabolische Restaktivität erhalten bleibt. Diese Herzmuskelzellen bleiben somit potentiell funktionstüchtig und können, sofern eine erfolgreiche Revaskularisation erfolgt, wieder ihre teilweise oder auch volle Leistungsfähigkeit zurückgewinnen. Diese Leistungsfähigkeit könnte auch durch eine Verminderung des Sauerstoffverbrauchs wiederhergestellt werden [22]. Levosimendan stellt hier eine potentiell hilfreiche Möglichkeit dar, im „Ruhezustand“ befindliches Herzmuskelgewebe wieder zu aktivieren.

### **Ziel und Fragestellungen unserer Studie:**

Die positiven Effekte von Levosimendan führten innerhalb der letzten Jahre aufgrund seines positiven Wirkmechanismus zu einem verstärkten Einsatz bei kardiochirurgischen Patienten. Jedoch liegen keine Daten darüber vor, wie häufig Levosimendan tatsächlich im klinischen Alltag eingesetzt wird.

Ziel dieser Arbeit war es daher, mittels retrospektiver Datenanalyse den Einsatz von Levosimendan in den letzten Jahren (2007/2008) zu evaluieren.

Unsere Fragestellungen waren:

- Wie häufig wurde Levosimendan bei den kardiochirurgischen Patienten an der Herz- Transplant Intensivstation des LKH Univ.-Klinikum Graz eingesetzt?
- Wie und in welcher Dosierung wurde Levosimendan verabreicht? (Gabe mit oder ohne Bolus? Wieviele Dosen wurden mit welcher kontinuierlichen Rate gegeben?)
- Weiters wollten wir untersuchen, welche bereits eingangs genannten Katecholamine gleichzeitig mit Levosimendan zum Einsatz kamen.
- Wie häufig wurde Levosimendan mit Betablockern kombiniert?

## 6 Material und Methoden

Anhand der ins Dokumentationssystem (Medocs) der steiermärkischen Krankenanstaltengesellschaft (KAGes) eingespielten Anästhesie- und Intensivdaten wurden die benötigten Daten erhoben. Die Patienten wurden in 2 Arbeitsschritten weiter selektioniert:

In einer ersten Gesamtdurchsicht der Patientendaten wurden jene Patienten herausgefiltert, die im Verlauf des Intensivaufenthalts mit Levosimendan therapiert wurden. Im zweiten Arbeitsschritt wurden die „Simdax®-Patienten“ bezüglich einiger relevanter Begleitfaktoren genauer untersucht und die für uns interessanten Daten in einer Excel-Tabelle erfasst.

Von den Basisdaten wurden Alter, Geschlecht, Hauptdiagnose(n) und operativer Eingriff dokumentiert sowie ob die Operation bzw. die Intensivstationsaufnahme als „Notfallaufnahme“ erfolgte oder nicht. Auch die präoperative Ejektionsfraktion (EF) und der Euroscore wurden als Zieldaten erhoben.

Anhand von Daten aus präoperativen Untersuchungen können Patienten mit Hilfe verschiedener Systeme nach ihrer perioperativen Morbidität und Mortalität klassifiziert werden. Für die Anästhesie in der Herzchirurgie anwendbar sind z.B. Scores der New York Heart Association (NYHA), die ASA-Risikogruppen, der Risikoindex nach Goldman und der eben erwähnte Euroscore.

Um einen das Risiko betreffenden prädiktiven Wert zu erhalten, errechneten wir für unsere Patienten den präoperativen Euroscore mittels eines online – Programms des Herzzentrums Lahr/Baden [63,64].

Der Euroscore (EUROpean System for Cardiac Operative Risk Evaluation) wurde im Jahr 1995 anhand von über 19.000 herzchirurgischen Patientendaten aus 8 EU-Ländern entwickelt und umfasst die in Tabelle 6 dargestellten Kriterien.

<b>Parameter</b>	<b>Punkt- zahl</b>
<b>Alter</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ &gt; 60 Jahre, je weitere 5 Jahre 1 zusätzlicher Punkt</li> </ul>	<b>1</b>
<b>Geschlecht</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Weiblich</li> </ul>	<b>1</b>
<b>Begleiterkrankungen</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <i>COPD</i>: Langzeiteinnahme von Bronchodilatoren/ Steroiden</li> </ul>	<b>1</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <i>Extrakardiale Arterienerkrankungen</i>: pAVK, Karotisstenose &gt;50%, Intervention an der abdominalen Aorta, Extremitätenarterien oder Karotiden</li> </ul>	<b>2</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <i>Neurologische Erkrankung</i>: Dysfunktion mit schwerer Beeinträchtigung im Alltag</li> </ul>	<b>2</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <i>Vorangegangene Herzoperation</i> mit Eröffnung des Perikards</li> </ul>	<b>3</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <i>Niereninsuffizienz</i> – Serumkreatinin &gt; 200 mmol/l präoperativ</li> </ul>	<b>2</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <i>Akute Endokarditis</i> , noch unter Antibiotikatherapie stehend</li> </ul>	<b>3</b>
<b>Kritischer präoperativer Status</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <i>präoperativ Intensivpatient</i>: einer oder mehrere Faktoren: VT, Kammerflimmern, veränderter plötzlicher Tod, präoperativ Herzdruckmassage, präoperative Beatmung, präoperativ positiv inotrope Substanzen erforderlich, IABP</li> </ul>	<b>3</b>

<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <i>Kardiale Faktoren:</i></li> <li>- instabile AP, Ruhe-AP, i.v. Nitrate notwendig</li> <li>- EF 30-50%</li> <li>- EF &lt; 30%</li> <li>- Frischer Myokardinfarkt &lt; 3 Monate</li> <li>- pulmonale Hypertonie PAP &gt; 60mm Hg</li> </ul>	<p>2</p> <p>1</p> <p>3</p> <p>2</p> <p>2</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <i>Operative Faktoren:</i></li> <li>- Notfalloperation am Tag der Krankenhauseinlieferung</li> <li>- größere Herzoperation, außer isolierte ACBG-OP</li> <li>- thorakaler Aorteneingriff</li> <li>- postinfarkt - Ventrikelseptumruptur</li> </ul>	<p>2</p> <p>2</p> <p>3</p> <p>4</p>
<b><i>Risikoprofil nach Addition der Punktwerte</i></b>	
<b>niedriges Risiko</b>	<b>1-2</b>
<b>mittleres Risiko</b>	<b>3-5</b>
<b>hohes Risiko</b>	<b>&gt; 6</b>

**Tab. 6** modifiziert nach Kochs et al. Anästhesiologie, 2. Auflage 2009 [65].

Folgende **Laborparameter** unter den mit Levosimendan behandelten Patienten wurden erhoben:

Troponin T

postoperativ („TNT postoperativ“) sowie  
nach Levosimendan Gabe („TNT post Simdax®“)

Creatinin

postoperativ („Creatinin postoperativ“) bzw.  
post Levosimendan („Creatinin post Simdax®“).

NT-pro BNP

vor Simdax® und  
post Simdax®.

Zur Evaluierung der primären Fragestellung, wann und in welcher Dosierung Levosimendan in der klinischen Praxis tatsächlich gegeben wird, definierten wir die Endpunkte „Simdax® prä - OP“, „Simdax® intra - OP“ und „Simdax® post - OP“. Diese Punkte dienen auch zur Überprüfung, ob bzw. inwieweit dieses Vorgehen von den derzeit empfohlenen Richtlinien abweicht. Hier lag das Augenmerk darauf, ob ein Bolus verabreicht wurde und in welcher Dosierung Levosimendan eingesetzt wurde.

Zur Dokumentation relevanter additiver Kombinationsmedikamente, die gleichzeitig mit Levosimendan infundiert wurden, protokollierten wir folgende Medikamente:

Furosemid (Lasix®) – kontinuierliche Gabe über Perfusor

Katecholamine

- Dopamin
- Dobutamin
- Milrinon
- Adrenalin

Vasopressoren

- Noradrenalin
- Vasopressin

Betablocker (Seloken®, Nomexor®, Brevibloc®, Beloc®, Dilatrend®)

Weiters fließt eine (bereits im Einleitungsteil begonnene) Literaturrecherche zu den Themen „myokardiales Pumpversagen“ (low output failure), „Levosimendan zur Herzunterstützung“ (levosimendan and congestive heart failure) und „schwere Herzinsuffizienz“ in Kombination mit herzchirurgischen Eingriffen (congestive heart failure and cardiac surgery) ein.

## 7 Ergebnisse

Beim Überspielen der Protokolle in das Dokumentationssystem „Medocs“ für das Jahr 2008 gab es technische Probleme und somit war für diese Arbeit nur das Jahr 2007 verwertbar. Dennoch kam eine genügend große Fallzahl an Zielgruppen-Patienten zustande, um aussagekräftige Erkenntnisse zu gewinnen.

Im Jahr 2007 waren insgesamt 1010 Patienten an der Herz-Transplant-Intensivstation unserer Universitätsklinik in stationärer Behandlung. Aus diesem Patientengut erhielten 10,2 % (103 Patienten) Levosimendan.

Im Median waren die Patienten 70 Jahre alt. Mehr als 40% (42,7 % - oder 44 Patienten) der Levosimendan-Patienten wurden präoperativ als „Notfall“ deklariert. Davon verließen 79,5 % (35 Patienten) lebend unsere Intensiveinheit.

Unter den geplanten, nicht notfallmäßig operierten Patienten lag das Überleben mit 83,05% nur wenig über dem der Notfälle.

Charakteristische Patientendaten sind in Tabelle 7 zusammengefasst.

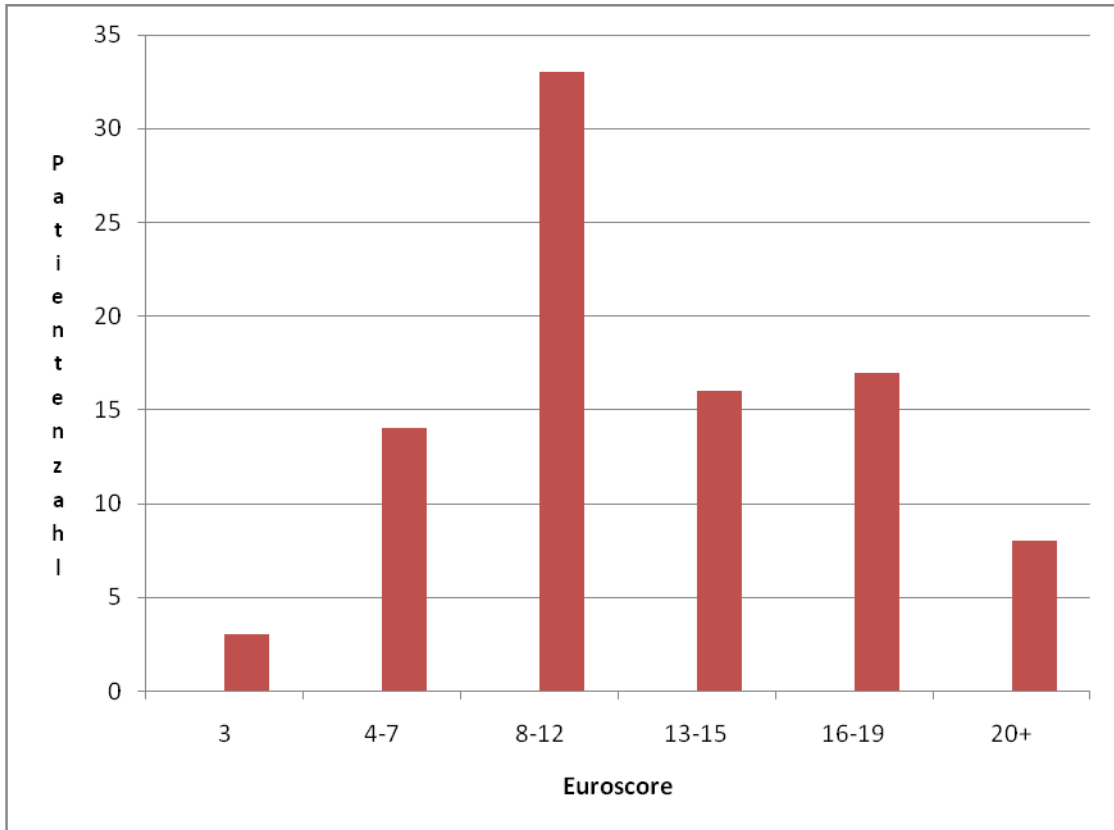
	<b>Levosimendan-Patienten</b>
<b>Anzahl gesamt (%)</b>	<b>103 (10,2)</b>
<b>Alter (Jahre)</b>	<b>65,51</b>
<b>Geschlecht m / w (%)</b>	<b>69 / 34 (67 / 33)</b>
<b>Alter m / w</b>	<b>66,33 / 65,88</b>
<b>Alter (min. / max.)</b>	<b>5 / 83</b>
<b>Notfälle / elektiv (%)</b>	<b>42,7 / 57,3</b>

**Tab 7** Grunddaten der Patienten

Zahlenwerte, wenn nicht in Klammer anders angegeben als Mittelwert

Bei der Art der herzchirurgischen Eingriffe standen aortocoronare Bypass-Operationen an erster Stelle (50 Patienten – 48,5 %). Oft wurden diese auch mit valvulären Korrekturen kombiniert. Hier waren wiederum Operationen an der Aortenklappe sowie Eingriffe an der Mitralklappe sehr häufig.

Unsere Levosimendan-Patienten zeigten einen mittleren Euro-Score Wert von 12. Ein Wert von > 6 gilt als Eingriff mit hohem Risiko. Grafik 1 zeigt die Euro-Score-Verteilung unserer Levosimendan-Patienten.



**Grafik 1** Anm.: bei 12 Patienten konnte der Euro-Score wegen fehlender Daten nicht erhoben werden.

Bezüglich des Zeitpunktes, wann Levosimendan verabreicht wurde, ging ein Trend zur Simdax<sup>®</sup>-Gabe intra- oder postoperativ hervor: 15,53 % präoperativ (16/103), 61,17 % intraoperativ (63/103) bzw. 98,06 % postoperativ (101/103).

Einen Bolus bei Therapiebeginn mit Levosimendan erhielten lediglich 3 Patienten (2,91 %) – 2 Patienten bei Aortenklappen-Operationen, 1 Patient bei CABG. In Tabelle 8 sind die verschiedenen Dosisverhältnisse dargestellt.

<b>Anzahl Patienten mit 1 Dosis Simdax® (%)</b>	50 (48,54)
Anzahl Patienten mit max. kontinuierlicher Rate von 0,1 µg/kg/min	37
Anzahl Patienten mit max. kontinuierlicher Rate von 0,2 µg/kg/min	13
<b>Anzahl Patienten mit 2 Dosen Simdax® (%)</b>	14 (13,59)
Anzahl Patienten mit max. kontinuierlicher Rate von 0,1 µg/kg/min	8
Anzahl Patienten mit max. kontinuierlicher Rate von 0,2 µg/kg/min	6
<b>Anzahl Patienten mit 3 Dosen Simdax® (%)</b>	38 (36,89)
Anzahl Patienten mit max. kontinuierlicher Rate von 0,1 µg/kg/min	23
Anzahl Patienten mit max. kontinuierlicher Rate von 0,15 µg/kg/min	2
Anzahl Patienten mit max. kontinuierlicher Rate von 0,2 µg/kg/min	12
Anzahl Patienten mit max. kontinuierlicher Rate von 0,25 µg/kg/min	1

**Tab. 8** Dosisverhältnisse der Levosimendan-Patienten. Anm.: Bei 1 Patienten konnte die Dosis nicht eruiert werden.

18,45 % aller Levosimendan-Patienten benötigten repetitive Gaben von Levosimendan (d.h. Levosimendan-Gaben mit Unterbrechungen von durchschnittlich 5,2 Tagen). Grund für die Notwendigkeit eines neuerlichen Starts von Levosimendan war in den allermeisten Fällen eine erneute kardiale Dekompensation auf der Intensivstation.

Einen Überblick über die mit Levosimendan gleichzeitig verabreichten vasoaktiven Medikamente gibt Tabelle 9. In der Spalte „Anzahl Patienten“ geben die Prozentzahlen in Klammer den Prozentsatz vom gesamten Patientengut an. Der Prozentsatz der Überlebenden bezieht sich nur auf jene Patienten, die mit dem jeweiligen Medikament therapiert wurden.

<b>Medikament</b>	<b>Anzahl Patienten (%)</b>	<b>Anzahl Überlebende (%)</b>
Levosimendan	103 (100)	84 (81,6)
Arterenol	100 (97,1)	81 (81,0)
Dopamin	0 (0,0)	-
Dobutamin	41 (39,8)	30 (73,2)
Suprarenin	11 (10,7)	5 (45,5)
Vasopressin	13 (12,6)	4 (30,8)
Corotrop	17 (16,5)	11 (64,7)

<b>Kombinationen</b>	<b>Anzahl Patienten (%)</b>	<b>Anzahl Überlebende (%)</b>
L+D+V	11 (10,7)	4 (36,4)

**Tab. 9** Gleichzeitig mit Levosimendan verabreichte vasoaktive Substanzen und Überlebensraten  
L= Levosimendan; D= Dobutamin, V.= Vasopressin

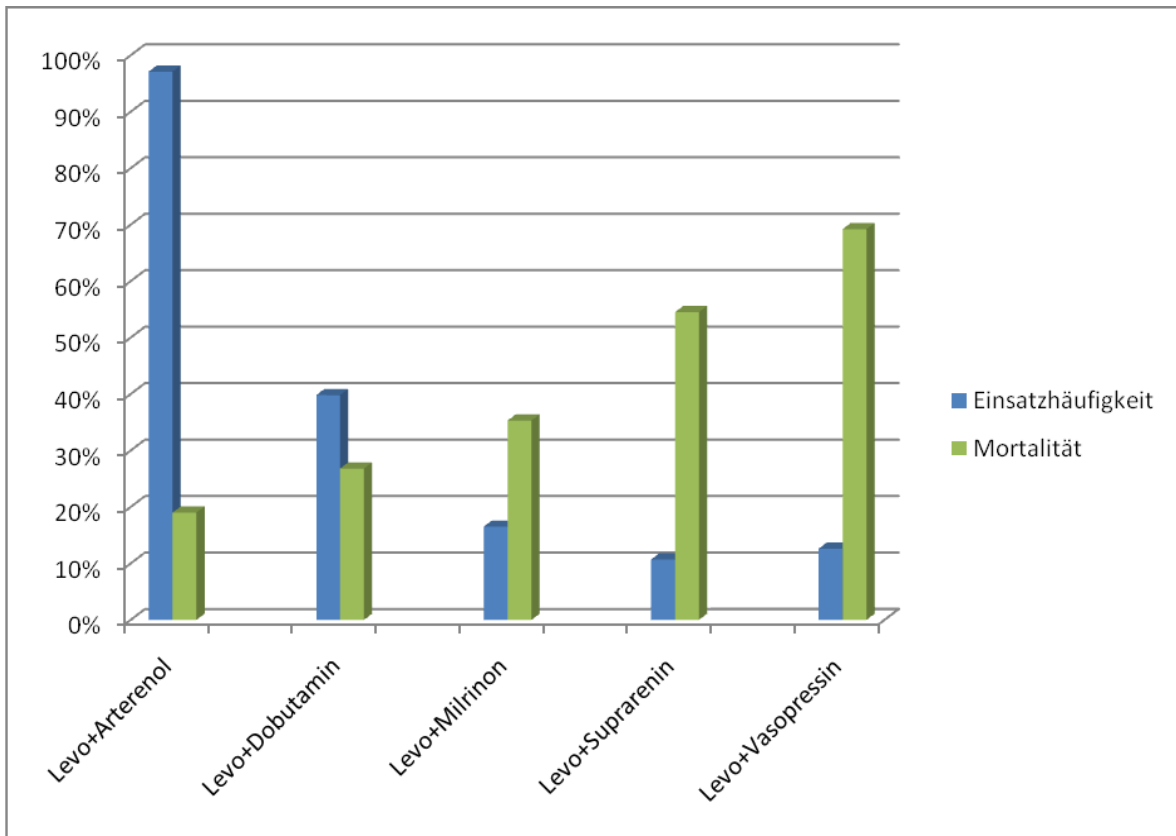
Eine während des laufenden Levosimendan-Perfusors additive Betablockertherapie erhielten insgesamt 25 Patienten, wovon 23 Patienten (92,0%) lebend die Intensivstation verließen. Die hierbei eingesetzten Betablocker sind in Tabelle 10 enthalten.

Betablocker	Anzahl Patienten (%)
Concor <sup>®</sup>	11 (44)
Seloken <sup>®</sup>	4 (16)
Nomexor <sup>®</sup>	4 (16)
Dilatrend <sup>®</sup>	3 (12)
Beloc <sup>®</sup>	2 (8)
Brevibloc <sup>®</sup>	1 (4)

**Tab. 10** Eingesetzte Betablocker

Bei 28 Levosimendan-Patienten lief eine kontinuierliche diuretische Therapie mittels Lasix-Perfusor (27,2 %); das Überleben dieser Gruppe lag bei 78,6 % (22 Patienten).

In Grafik 2 sind die wichtigsten Medikamentenkombinationen und deren Outcome dargestellt.



**Grafik 2** Inotropikakombinationen und deren Outcome

Levosimendan wurde auch mit Milrinon kombiniert. Dabei handelte es sich um Patienten die unter Milrinon nicht die erwartete Stabilisierung zeigten, sodass entweder überlappend, oder nach Stopp von Milrinon mit Levosimendan begonnen wurde.

Bezüglich der erhobenen, bereits eingangs erwähnten Laborwerte in Verbindung mit Levosimendan zeigten sich rückläufige Werten von Troponin T „post Simdax“ im Vergleich zu den Werten am unmittelbar postoperativen Tag. Bei 52 Patienten konnten wir beide Werte (d.h. postoperativ und post Levosimendan) zum Vergleich heranziehen. Hier zeigte sich ein durchschnittlicher postoperativer TNT-Wert von 3,37 µg/l (0-25), der nach Beendigung der Levosimendan-Infusion auf 1,71 µg/l (0-25) gesunken war.

Jene Patienten, die unterhalb der Nachweisgrenze von < 0,010 µg/l unseres Labors lagen, definierten wir mit einem TNT-Wert von 0. Der TNT-Verlauf der Gruppe ohne Levosimendan wurde nicht untersucht, daher sind Angaben zu diesem Patientenkollektiv nicht vorhanden.

Bei der Betrachtung der Creatininwerte konnten wir keinen relevanten Unterschied zwischen den postoperativen Werten (durchschnittlich 1,39 mg/dl; min.0,34-max.6,90) und jenen nach Ende der Levosimendan-Gabe finden. Nach Ende der Levosimendan-Infusion betrug der durchschnittliche Wert bei 100 verwertbaren Patienten 1,49 mg/dl (min. 0,35 – max. 5,05 mg/dl).

Aufgrund der niedrigen Fallzahl an NT-proBNP-Bestimmungen konnten aus diesem herz-spezifischen Marker keine relevanten Schlüsse gezogen werden.

## 8 Diskussion

Wir konnten zeigen, dass diese noch relativ junge Substanz vielfach schon sehr erfolgreich in der Therapie der akuten Herzinsuffizienz im perioperativen Setting angewandt wird.

Der Anteil von 10,2 % Levosimendan-Patienten am Gesamtpatientengut ist höher als die von uns im Vorfeld geschätzten 5-8 %.

Angesichts der Tatsache, dass die Lebenserwartung der Bevölkerung immer noch weiter steigt, ergibt sich daraus eine weitere Zunahme an immer älter werdenden Herzinsuffizienz-Patienten. Dies macht auch die Altersverteilung unserer Patienten deutlich (Alters-Median unserer Patienten: 70 Jahre!). Herzoperationen bei sehr alten, multimorbiden Patienten bringen viele ernst zu nehmende anästhesiologische Probleme mit sich, was sich bei unseren Patienten auch in einem durchschnittlichen Euro-Score Wert von 12 niederschlägt.

Dies unterstreicht die Relevanz unserer Arbeit, die das Ziel verfolgt, den Einsatz von Levosimendan im klinischen Alltag (außerhalb von klinischen Studienprotokollen) zu evaluieren.

Der hohe Anteil an „Notfällen“ von 42,7 % bei unseren Patienten ist ein Indikator dafür, dass das für unsere Datenanalyse ausgewählte Patientengut in gewisser Weise eine Negativselektion aus dem gesamten herzchirurgischen Kollektiv darstellt. Es gab keine Ausschlusskriterien, die in Studien benutzt werden, um Patientengruppen homogen zu halten.

Die Mortalität der Notfallpatienten war jedoch nur geringfügig höher als jener primär elektiv operierten Patienten, die Levosimendan erhielten.

Das Überleben der Notfallpatienten aus auswärtigen Krankenhäusern, die nach dem Eingriff wieder zurückverlegt wurden, wurde von uns aber nicht nachverfolgt.

Vergleicht man das Outcome unserer Notfallpatienten mit dem der Patienten einer deutschen Arbeit von Lehmann et al., so sind nur geringe Unterschiede zu erkennen. In Graz verstarben 20,5 % (9 von 44 Notfallpatienten). Bei Lehmann et al. starben 26% (7 Patienten) in der Levosimendan-Gruppe und 44 % (11 Patienten) in der Kontroll-Gruppe – jedoch innerhalb eines Beobachtungszeitraumes von 30 Tagen nach der Operation ( $P > 0,05$ ) [66].

In dieser Studie wurden Patienten untersucht, die sich einer Notfalls-CABG-Operation unterziehen mussten. Dieser Unterschied zwischen Levosimendan und der Kontrollgruppe (Behandlung nur mit herkömmlichen Katecholaminen) war bei Lehmann et al. erst nach dem zehnten postoperativen Tag zu beobachten.

Nur wenige unserer Patienten wurden schon präoperativ mit Levosimendan vorbereitet („geprimed“).

Aufgrund der im Moment noch sehr hohen Therapiekosten kann nicht bei jedem Patienten, bei dem eventuell hämodynamische Probleme auftreten könnten, von vornherein mit Levosimendan gestartet werden. Das würde die Behandlungskosten explodieren lassen.

Viele Patienten werden auch erst intraoperativ zu Notfällen. Dann kann Levosimendan lebensrettend sein, wenn z.B. ein Abgehen vom kardio-pulmonalen Bypass nicht möglich ist.

Auf eine Bolusgabe von Levosimendan wurde mit Ausnahme von 3 Patienten verzichtet, um eventuell auftretende Hypotonien zu vermeiden. Dieses Vorgehen, Levosimendan kontinuierlich, ohne vorherige Bolusgabe zu verabreichen, war auch in einigen neueren Studien anderer Institutionen üblich [58,61,67].

Eine Bolusgabe und eine dadurch schnellere Aufsättigung mit Levosimendan ist auch nur in bestimmten Situationen erforderlich. Nämlich dann, wenn ein schnelleres Abgehen vom kardio-pulmonalen Bypass angestrebt wird. Dies war auch bei unseren 3 Patienten der Fall.

An unserer Intensivstation wurden im Jahr 2007 nur 2 Kinder (5 bzw. 15 Jahre alt) mit Levosimendan nach herzchirurgischen Eingriffen behandelt. In einer finnischen Single-Center Studie im Herzkatheterlabor der Kinderkardiologie der Helsinki-Universitätsklinik konnten Turanlahti et al. zeigen, dass Levosimendan bei Kindern in der Kardiochirurgie ebenfalls als sicher gilt und ohne Bedenken eingesetzt werden kann. Das pharmakokinetische Verhalten von Levosimendan war in diesen Untersuchungen bei Kindern mit kongenitalen Herzfehlern ähnlich wie bei erwachsenen Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz [68].

Das Weaning vom kardio-pulmonalen Bypass spielt eine Schlüsselrolle im Erfolg oder Misserfolg einer Mitralklappenoperation; speziell bei Patienten mit schwerem pulmonalem Hypertonus. In einem Fallbericht aus der Türkei konnte an 2

Patienten die Senkung des pulmonal-arteriellen-Drucks (PAP) durch frühzeitige Levosimendan-Gabe vor MK-Operationen erfolgreich demonstriert werden [69].

An unserer Intensiveinheit in Graz wurden im Jahr 2007 29 Patienten (28,16 %) mit einer durchschnittlichen EF von 47 % unter anderem an der Mitralklappe operiert.

Da in unserer Arbeit ein Vergleichskollektiv ohne Levosimendan-Therapie fehlt, können wir leider keine eindeutigen Schlüsse über die Erholung des Ischämie-Markers Troponin T ziehen. Einen günstigen Einfluss von Levosimendan konnten Tritapepe et al. sowie De Hert et al. (allerdings mit Troponin I) in ihren Arbeiten zeigen. Der postoperative Troponin I – Anstieg nach CABG - Operationen war bei Tritapepe et al. in der Levosimendan-Gruppe sogar signifikant niedriger als in der Milrinon-Gruppe (treatment by time interaction  $P < 0,0001$ ) [57,61].

# Literaturverzeichnis

1. Nieminen MS, Harjola VP. Definition and epidemiology of acute heart failure syndromes. *Am J Cardiol* 2005; 96: 5G-10G
2. Shin DD, Brandimarte F, De Luca L et al. Review of current and investigational pharmacologic agents for acute heart failure syndromes. *Am J Cardiol* 2007; 99: 4A-23A
3. Follath et al. 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
4. Moiseyev V.S. et al. Safety and efficacy of a novel calcium sensitizer, levosimendan, in patients with left ventricular failure due to an acute myocardial infarction. A randomized, placebo-controlled, double-blind study (RUSSLAN). *European Heart Journal* 2002; 23: 1422-1432
5. Mebazaa A, Nieminen MS, Packer M et al. Levosimendan vs Dobutamine for Patients With Akute Decompensated Heart Failure: The SURVIVE Randomized Trial. *JAMA* 2007; 297(17): 1883-1891
6. Packer M, Colucci WS, Fisher L. Development of a comprehensive new endpoint for the evaluation of new treatments for acute decompensated heart failure: results with levosimendan in the REVIVE-1 study. *J Cardiac Failure* 2003; 9: 61
7. Aktories, Förstermann, Hofmann et al. *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*, 10.Auflage 2009: 413-447
8. Guimares S, Moura D. Vascular adrenoceptors: an update. *Pharmacol Rev* 2001; 53: 319-356
9. Brodde OE, Michel MC. Adrenergic and muscarinic receptors in the human heart. *Pharmacol Rev* 1999; 51: 651-690
10. Gauthier C, Leblais V, Kobzik L et al. The negative inotropic effect of beta3-adrenoceptor stimulation is mediated by activation of a nitric oxide synthase pathway in human ventricle. *J Clin Invest* 1998; 102: 1377-1384
11. Nieminen MS, Bohm M, Cowie MR et al. Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure: the Task Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26: 384-416
12. Herold G et al. *Innere Medizin* 2007; 179-186
13. Lohse MJ, Engelhardt S, Eschenhagen T. What is the role of beta-adrenergic signaling in heart failure? *Circ Res* 2003; 93: 896-906
14. Kiuchi K, Shannon RP, Komamura K, et al. Myocardial beta-adrenergic receptor function during the development of pacing-induced heart failure. *J Clin Invest* 1993; 91: 907-914
15. Engelhardt S, Bohm M, Erdmann E, et al. Analysis of beta-adrenergic receptor mRNA levels in human ventricular biopsy specimens by quantitative polymerase chain reactions: progressive reduction of beta 1-adrenergic receptor mRNA in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 146-154

16. Yano M, Ikeda Y, Matsuzaki M. Altered intracellular Ca<sup>2+</sup> handling in heart failure. *J Clin Invest* 2005; 115: 556-564
17. Fowler MB, Laser JA, Hopkins GL et al. Assessment of the beta-adrenergic receptor pathway in the intact failing human heart: progressive receptor down-regulation and subsensitivity to agonist response. *Circulation* 1986; 74: 1290-1302
18. Wikipedia: <http://de.wikipedia.org/wiki/Forrester-Klassifikation>; Forrester JS, Waters DD: Hospital treatment of congestive heart failure. Management according to hemodynamic profile. *Am J Med* (1978) 65:173-80. Kodama K et al.: Hemodynamic and metabolic effects of vasodilator therapy for heart failure in acute myocardial infarction. *Jpn Circ J* (1984) 48:380-7.
19. Erdmann E. et al. *Klinische Kardiologie*, 7. Auflage 2009; S.45
20. Gheorghiade M, Mebazaa A. Introduction to acute heart failure syndromes. *Am J Cardiol* 2005; 96: 1G-4G
21. Hewing B, Stangl K. Rationaler Einsatz von Katecholaminen und Inotropika. *Pneumologie* 2007; 61: 700-709
22. Knapp J, Harrer J, Dominik J. Hibernating Myocardium – Mechanisms and Clinical Implications. *ACTA MEDICA (Hradec Kralove)* 1996; 39: 95-99
23. Gheorghiade M, Gattis WA, Klein L. OPTIME in CHF trial: rethinking the use of isotrope in the management of worsening chronic heart failure resulting in hospitalization. *European Journal of Heart Failure* 2003; 5: 9-12
24. Bellomo R, Chapman M, Finfer S et al. Low-dose dopamine in patients with early renal dysfunction: a placebo-controlled randomised trial. Australian and New Zealand Intensive Care Society (ANZICS) Clinical Trials Group. *Lancet* 2000; 356: 2139-2143
25. Debaveye YA, Berghe GH Van den. Is there still a place for dopamine in the modern intensive care unit? *Anesth Analg* 2004; 98: 461-468
26. Ruffolo Jr. RR, Spradlin TA, Pollock GD et al. Alpha and beta adrenergic effects of the stereoisomers of dobutamine. *J Pharmacol Exp Ther* 1981; 219: 447-452
27. 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: 1102-1108
28. O'Connor CM, Gattis WA, Uretsky BF et al. Continuous intravenous dobutamine is associated with an increased risk of death in patients with advanced heart failure: insights from the Flolan International Randomized Survival Trial (FIRST). *Am Heart J* 1999; 138: 78-86
29. Krell MJ, Kline EM, Bates ER et al. Intermittent, ambulatory dobutamine infusions in patients with severe congestive heart failure. *Am Heart J* 1986; 112: 787-791
30. Lowes BD, Tsvetkova T, Eichhorn EJ et al. Milrinone versus dobutamine in heart failure subjects treated chronically with carvedilol. *Int J Cardiol* 2001; 81: 141-149
31. Leier CV. Positive inotropic therapy: an update and new agents. *Curr Probl Cardiol* 1996; 21: 521-581
32. Jain P, Massie BM, Gattis WA et al. Current medical treatment for the exacerbation of chronic heart failure resulting in hospitalization. *Am Heart J* 2003; 145: 3-17

33. Leier CV, Binkley PF. Parenteral inotropic support for advanced congestive heart failure. *Prog Cardiovasc Dis* 1998; 41: 207-224
34. Packer M, Carver JR, Rodeheffer RJ et al. Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. The PROMISE Study Research Group. *N Engl J Med* 1991; 325: 1468-1475
35. Cleland JG, Coletta AP, Lammiman M et al. Clinical trials update from the European Society of Cardiology meeting 2005: CARE-HF extension study, ESSENTIAL, CIBIS-III, S-ICD, ISSUE-2, STRIDE-2, SOFA, IMAGINE, PREAMI, SIRIUS-II and ACTIVE. *Eur J Heart Fail* 2005; 7: 1070-1075
36. Cuffe MS, Califf RM, Adams Jr.KF et al. Short-term intravenous milrinone for acute exacerbation of chronic heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 287: 1541-1547
37. Gheorghiade M, Veldhuisen DJ van, Colucci WS. Contemporary use of digoxin in the management of cardiovascular disorders. *Circulation* 2006; 113: 2556-2564
38. Krejci V, Hildebrand LB, Sigurdsson GH. Effects of epinephrine, norepinephrine and phenylephrine on microcirculatory blood flow in the gastrointestinal tract in sepsis. *Crit Care Med* 2006; 34: 1456-63
39. Lange M, Van Aken H, Westphal M et al. Role of vasopressinergic V1 receptor agonists in the treatment of perioperative catecholamine-refractory arterial hypotension. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2008; 22(2): 369-81
40. Nygren A, Thorén A, Ricksten SE. Vasopressin decreases intestinal mucosal perfusion: a clinical study on cardiac surgery patients in vasodilatory shock. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2009; 53(5): 581-8
41. Van Aken H, Reinhart K, Zimpfer M et al. *Intensivmedizin*, 2. Auflage 2007: 487-493
42. Sakka SG, Hofmann D, Thuemer O et al. Increasing cardiac output by epinephrine after cardiac surgery: effects on indocyanine green plasma disappearance rate and splanchnic microcirculation. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2007; 21(3): 351-6
43. Archan S, Toller W. Levosimendan: current status and future prospects. *Curr Opin Anaesthesiol* 2008; 21: 78-84
44. Haikala H, Nissinen E, Etemadzadeh E et al. Troponin C-mediated calcium sensitization induced by levosimendan does not impair relaxation. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995; 25: 794-801
45. Jamali IN, Kersten JR, Pagel PS et al. Intracoronary levosimendan enhances contractile function of stunned myocardium. *Anesth Analg* 1997; 85: 23-29
46. Morelli A, Castro S de, Teboul JL et al. Effects of levosimendan on systemic and regional hemodynamics in septic myocardial depression. *Intensive Care Med* 2005; 31: 638-644
47. Schwarte LA, Picker O, Bornstein SR et al. Levosimendan is superior to milrinone and dobutamine in selectively increasing microvascular gastric mucosal oxygenation in dogs. *Crit Care Med* 2005; 33: 135-142

48. Pagel PS, Hettrick DA, Warltier DC et al. Influence of levosimendan, pimobendan, and milrinone on the regional distribution of cardiac output in anaesthetized dogs. *Br J Pharmacol* 1996; 119: 609-615
49. Kristof E, Szigeti G, Papp Z et al. Cardiac responses to calcium sensitizers and isoproterenol in intact guinea pig hearts: effects on cyclic AMP levels, protein phosphorylation, myoplasmatic calcium concentration, and left ventricular function. *Ann NY Acad Sci* 1998; 853: 316-319
50. Gegenhuber A, Mueller T, Firlinger F et al. Time course of B-type natriuretic peptide (BNP) and N-terminal proBNP changes in patients with decompensated heart failure. *Clin Chem* 2004; 50: 454-456
51. Kivikko M, Lehtonen L, Colucci WS et al. Sustained hemodynamic effects of intravenous levosimendan. *Circulation* 2003; 107: 81-81
52. Antila S, Huuskonen H, Nevalainen T et al. Site dependent bioavailability and metabolism of levosimendan in dogs. *Eur. J. Pharm.* 1999; 9: 85-91
53. Nieminen MS, 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: 1903-1912
54. Slawsky MT, Colucci WS, Gottlieb SS et al. Acute hemodynamic and clinical effects of levosimendan in patients with severe heart failure. *Circulation* 2000; 102: 2222-2227
55. Mebazaa A, Nieminen MS, Filippatos GS et al. Levosimendan vs. dobutamine: outcomes for acute heart failure patients on  $\beta$ -blockers in SURVIVE. *European Journal of Heart Failure* 2009; 11: 304-311
56. Raja SG, Rayen BS. Levosimendan in cardiac surgery: current best available evidence. *Ann Thorac Surg* 2006; 81: 1536-1546
57. Tritapepe L, De Santis V, Vitale D et al. Levosimendan pre-treatment improves outcomes in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *British Journal of Anaesthesia* 2009; 102: 198-204
58. De Hert S.G. et al. A Randomized Trial Evaluating Different Modalities of Levosimendan Administration in Cardiac Surgery Patients With Myocardial Dysfunction. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 2008;
59. Aksun M, Karahan N, Adanir T et al. Timing of levosimendan in cardiac surgery. *Anadolu Kardiyol Derg* 2009; 9: 223-30
60. Akgul et al. Levosimendan for Weaning from Cardiopulmonary Bypass after Coronary Artery Bypass Grafting. *Heart, Lung and Circulation* 2006; 15: 320-324
61. De Hert S.G. et al. The Effects of Levosimendan in Cardiac Surgery Patients with Poor Left Ventricular Function. *Anesth Analg* 2007; 104: 766-73
62. Ellger BM, Zahn PK, Van Aken HK et al. Case Report. Levosimendan: a promising treatment for myocardial stunning? *Anaesthesia* 2006; 61: 61-63
63. Nashef SA, Roques F, Michel P, et al. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardiothorac Surg.* 1999 Jul; 16(1):9-13

64. Roques F, Michel P, Goldstone AR, Nashef SA. The logistic EuroSCORE. *Eur Heart J*. 2003 May; 24(9):882-3
65. Kochs E, Adams HA, Spies C, et al. *Anästhesiologie*, 2. Auflage 2009: 965-995
66. Lehmann A, Kiessling AH, Isgro F et al. Levosimendan in patients with acute myocardial ischemia undergoing emergency surgical revascularization. *European Journal of Anaesthesiology* 2007; 1-6
67. Järvelä K, Maaranen P, Sisto T et al. Levosimendan in Aortic Valve Surgery: Cardiac Performance and Recovery. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 2008; Vol 22, No 5: 693-698
68. Turanlahti M, Boldt T, Palkama T et al. Pharmacokinetics of levosimendan in pediatric patients evacuate for cardiac surgery. *Pediatr Crit Care Med* 2004; 5: 457-62
69. Cicekcioglu F, Parlar AI, Ersoy O et al. A case report: Levosimendan and severe pulmonary hypertension during open heart surgery. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 56: 563-565

# Lebenslauf

## Persönliche Daten

**Name:** Thomas Hudax

**Geboren:** 01.09.1983 in Graz

**Staatsbürgerschaft:** Österreich

## Schullaufbahn

10/2002 – 05/2003	Grundwehrdienst als Bundesheerleistungssportler im Heeresleistungssportzentrum 11, Seebenstein
1994 – 2002	Bundesgymnasium Fürstenfeld, Abschluss mit ausgezeichnetem Erfolg
1989 – 1994	Volksschule, Fürstenfeld (mit Vorschule)

## Studium

10/2003 – 07/2010	Studium der Humanmedizin an der Medizinischen Universität Graz
11/2004	Abschluss des 1. Studienabschnittes
09/2009	Abschluss des 2. Studienabschnittes

## Famulaturen

Innere Medizin	Kantonsspital St. Gallen, Schweiz (5 Wochen-2009)
Hämato – Onkologie	Kantonsspital St. Gallen, Schweiz (4 Wochen-2009)
Anästhesie	Landeskrankenhaus Hartberg (2 Wochen-2008)
Innere Medizin	Landeskrankenhaus Hartberg (2 Wochen-2008)
Unfallchirurgie	Landeskrankenhaus Feldbach (4 Wochen-2007)
Innere Medizin mit Hämato – Onkologie	Landeskrankenhaus Fürstenfeld (4 Wochen-2006)
Allgemeinchirurgie	Landeskrankenhaus Fürstenfeld (4 Wochen-2005)
Allgemeinchirurgie	Landeskrankenhaus Fürstenfeld (3 Wochen-2005)

## **Zusatzausbildungen und –tätigkeiten**

2009	Prüfung zum „Notfallsanitäter mit allgemeiner Notfallkompetenz Venenzugang und Infusion“ (NKV) und „Notfallsanitäter mit allgemeiner Notfallkompetenz Arzneimittellehre“ (NKA) (Rotes Kreuz, Meduni Graz)
2009	EKG-Seminar (Meduni Graz)
2009	Notfallseminar (Mediziner Corps Graz)
2009	Abdomensonographiekurs mit Übungen am Patienten (Meduni Graz)
2008	Notfallsanitäterausbildung (Rotes Kreuz)
2006 – heute	Ehrenamtliche Arbeit als Sanitäter / Notfallsanitäter beim Österreichischen Roten Kreuz
2006	Rettungssanitäterausbildung (Rotes Kreuz)
2004	Seminar „Einführung in die Akupunktur“ (Meduni Graz)
2004	Intubationskurs (Meduni Graz)
2003	Ausbildung zum Lehrwart für Orientierungslauf (BAFL Wien)

## **Auslandsaufenthalte**

07 – 08/2009	Unterassistent am Kantonsspital St. Gallen, Schweiz
--------------	--------------------------------------------------------

## **Pflichtfamulaturen im Rahmen des praktischen Jahres**

04 – 07/2010	Universitätsklinik für Anästhesie und Intensiv- Medizin, Graz
03 – 04/2010	Lehrarztpraxis für Allgemeinmedizin Dr. med. Franz Peter Zechner, Großwilfersdorf
12/2009 – 01/2010	Abteilung für Kinder – und Jugendheilkunde, LKH Leoben
10 – 12/2009	Universitätsklinik für Innere Medizin – Medizinische Intensivstation, Graz