

Aus der  
1. Medizinischen Abteilung des  
Krankenhaus Neuwittelsbach, München  
Lehrkrankenhaus der Ludwig-Maximilians-Universität, München  
Prof. Dr. med. Michael Weis

# Intermittierende Therapie mit Levosimendan bei Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät  
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von  
Matthias Blaschke  
aus München

2022

Berichterstatter:

Prof. Dr. med. Michael Weis

Mitberichterstatter:

PD Dr. Ute Wilbert-Lampen

Dekan:

Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung:

07.07.2022

# Inhaltsverzeichnis

<b>Inhaltsverzeichnis.....</b>	<b>3</b>
<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>6</b>
<b>Abstract.....</b>	<b>9</b>
<b>Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>11</b>
<b>Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>13</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>15</b>
<b>1. Einleitung.....</b>	<b>17</b>
1.1. Herzinsuffizienz als Begriff und Syndrom.....	17
1.2. Epidemiologie und Ätiologie.....	17
1.3. Pathophysiologie der chronischen Herzinsuffizienz.....	20
1.4. Klassifikation der Herzinsuffizienz.....	20
1.4.1. Klassifikation anhand der Symptome nach der NYHA- Klassifikation.....	21
1.4.2. Klassifikation des terminalen Stadiums der Herzinsuffizienz nach der INTERMACS-Klassifikation.....	22
1.5. Beschreibung der Herzinsuffizienz .....	23
1.5.1. Beschreibung der Herzinsuffizienz nach dem Schweregrad und zeitlichen Verlauf.....	24
1.5.2. Beschreibung der Herzinsuffizienz anhand der betroffenen Herzkammer.....	26
1.5.3. Definition der Herzinsuffizienz anhand der linksventrikulären Auswurfleistung (LVEF), ESC 2021.....	26
1.6. Behandlungsstrategien bei fortgeschrittener Herzinsuffizienz.....	27
1.6.1. Schrittmacher-Therapien und Kreislaufunterstützungssysteme.....	28
1.6.2. Inotrope Therapie.....	28

1.6.2.1 „klassische“ cAMP-abhängige Inotropika.....	29
1.6.2.2 cAMP-unabhängiges Inotropikum – Levosimendan.....	29
1.6.2.2.1 Metabolismus und Wirkspektrum.....	30
1.6.2.2.2 Dosierung und Monitoring.....	34
1.6.2.2.3 Therapie mit Levosimendan als „Brückentherapie“ ...	35
1.7 Therapieentscheidung Transplantation.....	36
1.7.1 Organisation.....	36
1.7.2 Patientenauswahl und patientengerechte Dringlichkeitsstufen.....	37
1.8 Zielsetzung.....	41
<b>2. Material und Methoden.....</b>	<b>42</b>
2.1. Untersuchungskollektiv.....	42
2.1.1. Patientenkollektiv und Studiendesign.....	42
2.1.2. Erfassung patientenbezogener Daten.....	42
2.2. Methodik.....	44
2.2.1. Tabellarische Datensammlung.....	44
2.2.2. Gabe von Levosimendan als Infusionslösung.....	49
2.3 Statistische Auswertung.....	50
<b>3. Ergebnisse.....</b>	<b>51</b>
3.1 Angaben zum Patientenkollektiv.....	51
3.1.1 Beschreibung der Patienten anhand individueller Charakteristika.....	51
3.1.1.1 Altersverteilung, Genese der Kardiomyopathie, BMI, NYHA-Klassifikation und Vorhofflimmern.....	51
3.1.1.2 Apparatetechnische Versorgung mit LVAD-System und/oder ICD-/CRT-System.....	53
3.1.1.3 Zusammenhang zwischen Blutgruppe und Wartezeit.....	53
3.1.1.4 Verteilung der medikamentösen Basistherapie.....	54
3.2 Einfluss von Levosimendan.....	55
3.2.1 Einfluss von Levosimendan auf das Auftreten von „cardiac events“ .....	55
3.2.2 Einfluss von Levosimendan auf das Auftreten von „adverse events“ .....	56
3.2.3 Einfluss von Levosimendan auf untersuchte Parameter.....	56

3.2.4 Einfluss von Levosimendan auf das Überleben der Wartezeit.....	66
3.3 Vergleich der Laufrate 0,05 µg/kg/min - 0,1 µg/kg/min bei erster Gabe Levosimendan.....	67
3.4 Einfluss des Cardiac Index auf die untersuchten Laborparameter bei erster Gabe von Levosimendan.....	68
<b>4. Diskussion.....</b>	<b>70</b>
4.1 Einfluss von Levosimendan auf das Auftreten von „cardiac events“.....	71
4.2 Einfluss von Levosimendan auf das Auftreten von „adverse events“.....	72
4.3 Einfluss von Levosimendan auf untersuchte Laborparameter.....	72
4.4 Laufrate – Dosierung – Zeitraum, was gilt es bei der Anwendung von Levosimendan zu beachten.....	76
4.5 Levosimendan und kardiale Hämodynamik.....	77
4.6 Einfluss von Levosimendan auf das Überleben innerhalb der Wartezeit – große Studien liefern Hinweise.....	79
4.7 Einordnung dieser Arbeit im Kontext anderer Studien.....	81
4.8 High-Urgency-Patienten, ein „besonderes“ Patientengut.....	82
4.9 Repetitive Levosimendangaben – Relevanz des aktiven Metaboliten OR 1896....	82
4.10 Apparative Herzinsuffizienztherapien bei fortgeschrittener Herzinsuffizienz.....	83
4.11 Wie medizinische Basistherapie und Levosimendan sich ergänzen.....	84
4.12 Der erklärte Zusammenhang zwischen Blutgruppe und Wartezeit.....	85
4.13 Schlussfolgerungen.....	86
<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>87</b>
<b>Danksagung.....</b>	<b>102</b>
<b>Eidesstaatliche Versicherung.....</b>	<b>103</b>
<b>Publikationsliste.....</b>	<b>104</b>

## **Zusammenfassung**

### **Hintergrund:**

Die Indikation zur Herztransplantation besteht bei Patienten  $\leq 65$  Jahren mit terminaler Herzkrankheit und sekundärem Organversagen nach Ausschöpfung medikamentöser und interventioneller Therapien. Die Wartezeit dauert je nach Blutgruppe viele Monate und kann den Gebrauch von „klassischen“ Inotropika als Überbrückungstherapie notwendig machen. Wegen fehlender Effektivität, Sicherheitsbedenken und Toleranzerscheinungen wird deren Einsatz kontrovers diskutiert.

Der Kalziumsensitizer Levosimendan kann eine mögliche Alternative für Patienten darstellen, die eine überbrückende Therapie mit einem Inotropikum benötigen.

### **Studienziel und Methoden:**

Die vorliegende Analyse charakterisiert die Effektivität und Komplikationsrate einer intermittierenden Therapie mit Levosimendan bei hospitalisierten Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz vor einer Herztransplantation. Das zu untersuchende Kollektiv ergab sich aus einem Gesamtkollektiv von 95 Patienten, welche im Zeitraum 2011 – 2018 auf der Intensivstation des Krankenhauses Neuwittelsbach in München hochdringlich (HU) auf eine Herztransplantation warteten, dauerhaft intensivmedizinisch überwacht wurden und intermittierend Levosimendan erhielten.

Die Datenerfassung erfolgte retrospektiv aus archivierten Krankenakten, welche im Zentralarchiv entliehen und ausschließlich zum Zwecke der Auswertung eingesehen und anschließend pseudonymisiert in einer Excel-Tabelle dokumentiert wurden.

Neben der Dokumentation von allgemeinen Patientendaten wurden Informationen über den Transplantations-Status und der zugehörigen Wartezeit, wichtige klinische Zielgrößen sowie Laborparameter, Infusionsschemata der Levosimendangabe und auftretende unerwünschte Ereignisse dokumentiert. Die hämodynamischen Daten und Laborparameter wurden vor Levosimendan, 4-8 Tage sowie 14-20 Tage nach Levosimendaninfusion (12.5 mg; 0,05-0.1  $\mu\text{g} / \text{kg} / \text{min}$  über 24-48h) ausgewertet.

## Ergebnisse:

Entsprechend o.g. Kriterien wurde 34 Patienten (6 Frauen, 28 Männer) im mittleren Alter von  $51 \pm 10$  Jahren im NYHA Stadium III-IV in die Studie eingeschlossen.

Bei 11 Patienten zeigte sich eine ischämische Kardiomyopathie (32%), bei 19 Patienten eine dilatative Kardiomyopathie (56%) und bei 4 Patienten eine arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie [ARVC, (12%)].

Die kardiale Basismedikation zur Herzinsuffizienztherapie wurde möglichst beibehalten und bei Indikation für eine inotrope Therapie Levosimendan in einem Intervall von 4 Wochen appliziert.

Bei 6 Patienten (18%) traten nach Levosimendan ventrikuläre Salven oder gehäufte ventrikuläre Extrasystolen auf, 5 Patienten (15%) zeigten während oder kurz nach der Therapie nicht therapiebedürftige, selbstlimitierende ventrikuläre Tachykardien. Die Laborparameter Natrium, Kalium, Hämoglobin und CRP zeigten keine signifikanten Änderungen im Verlauf.

Hingegen zeigte sich eine signifikante Reduktion des Kreatinins unmittelbar nach Infusion (initial  $1.43 \pm 0.4$  mg/dl; nach 4-8 Tagen  $1.28 \pm 0.3$  mg/dl;  $p < 0.0005$ ) mit einem Wiederanstieg nach 14- 20 Tagen ( $1.43 \pm 0.3$  mg/dl).

Bilirubin zeigte sich ebenfalls signifikant nach Levosimendan reduziert (initial  $1.63 \pm 0.7$  mg/dl; nach 4-8 Tagen  $1.30 \pm 0.5$  mg/dl;  $p < 0.0005$ ) mit einem partiellen Wiederanstieg (nicht-signifikant) im Verlauf ( $1.34 \pm 0.5$  mg/dl). Der Herzinsuffizienzmarker BNP viel nach Levosimendan signifikant ab (initial  $1565 \pm 1136$  ng/l; nach 4-8 Tagen  $1103 \pm 895$  ng/l;  $p < 0.0001$ ), während er im längeren Zeitverlauf wieder auf das alte Niveau anstieg ( $1462 \pm 1001$  ng/l;  $p < 0.001$  versus Werte nach 4-8 Tagen).

28 Patienten (82%) konnten nach einer mittleren Wartezeit von  $6 \pm 5$  Monaten erfolgreich transplantiert werden. Die maximale Wartezeit betrug 12 Monate und war insbesondere abhängig von der Blutgruppe (Blutgruppe 0:  $5,49 \pm 3,22$  Monate; Blutgruppe AB  $0,58 \pm 0,52$  Monate). 6 Patienten blieben ohne Transplantation (18%), davon musste 1 Patient (3%) bei Stabilisierung nicht weiter gelistet werden, 2 Patienten (6%) erhielten bei klinischer Verschlechterung ein LVAD (6%) und 3 Patienten (9%) verstarben während der Wartezeit.

## **Schlussfolgerungen:**

In der vorliegenden nicht randomisierten, monozentrischen Studie zeigte sich die Gabe von Levosimendan sicher und effektiv, insbesondere konnte bei den meisten Patienten eine weitere Verschlechterung der kardialen, hepatologischen und nephrologischen Parameter verhindert werden. Aufgrund der Halbwertszeit von wenigen Wochen sind intermittierende, repetitive Levosimendan-Gaben notwendig, eine gehäufte Arrhythmogenität wurde nicht beobachtet.

Die gewonnenen Daten und positiven Erkenntnisse aus der vorliegenden Studie sollten nun in einer prospektiven, randomisierten Studie mit Levosimendan bestätigt werden bevor grundlegende Therapie-Empfehlungen erfolgen können.

## **Abstract**

### Intermittent therapy with levosimendan in patients with advanced heart failure

Therapeutic options for patients with advanced heart failure on the high-urgent (HU) heart transplant (HTx) waiting list are limited. In view of the limited data on the usefulness of classic inotropes, the calcium sensitizer levosimendan (Lev) may be a possible alternative for patients in need of a repetitive therapy with an inotropic agent as a bridge to HTx.

In a single-center open-label study we retrospectively analyzed data from 34 HU-listed patients (from a total collective of 95 HU patients) who repetitively received Lev (12.5 mg; 0,05-0.1 µg / kg / min over 24-48h) in 2-8 weeks intervals due to cardiac instability and/or progressive second organ dysfunction. Potential side effects as well as changes of kidney, liver and heart functional parameters were evaluated (0-6 days before, 4-8 days and 14-20 days after Lev infusion).

Patient collective: age  $51 \pm 10$  years, 6 women, 28 men; NYHA stage III-IV. 11 Patients with ischemic cardiomyopathy (32%), 19 patients with dilated cardiomyopathy (56%), 4 patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (12%).

Results: The waiting time for HTx was up to 12 months ( $6 \pm 5$  months). There were no adverse, serious events (resuscitation, defibrillation for ventricular tachycardia (VT), intubation and ventilation, renal replacement therapy) up to 7 days after Lev infusion. Transient cardiac arrhythmias (ventricular bursts or non-sustained VTs) occurred in 11 patients (32%) with spontaneous termination and no need of urgent anti-arrhythmic therapy.

The values for sodium, potassium, Hb and CRP did not change significantly after Lev. In contrast, there was a significant reduction in creatinine after 4-8 days (initially  $1.43 \pm 0.4$  mg/dl; after 4-8 days  $1.28 \pm 0.3$  mg/dl;  $p < 0.0005$ ) with an increase again after 14 - 20 days ( $1.43 \pm 0.3$  mg/dl).

The bilirubin value was significantly reduced after 4-8 days (initially  $1.63 \pm 0.7$  mg/dl; after 4-8 days  $1.30 \pm 0.5$  mg/dl;  $p < 0.0005$ ) with only partial (non-significant) increases again over the course ( $1.34 \pm 0.5$  mg/dl). The BNP value was significantly reduced 4-8 days after administration of Lev (initially  $1565 \pm 1136$  ng/l; after 4-8 days  $1103 \pm 895$  ng/l;  $p < 0.0001$ ) and increased again in the longer time course ( $1462 \pm 1001$  ng/l;  $p < 0.001$  versus 4-8 days).

28 patients were successfully transplanted (82%). 6 patients remained without HTx (18%), of which 1 patient (3%) with clinical improvement could be discharged. 2 patients (6%) received an LVAD and 3 patients (9%) died during the waiting period.

Conclusion: Intermittent therapy with Lev as "a bridge to transplant" is safe and effective concerning deterioration of heart failure and prevention of progressive kidney/hepatic dysfunction. However, a prospective randomized multi-center trial is necessary to underscore the encouraging data of this observational, single center study.

## Abbildungsverzeichnis

Abb. 1.1:	Weltweite Todesfallstatistik der WHO für das Jahr 2016 nach den zehn häufigsten Todesursachen.....	18
Abb. 1.2:	Sterbefälle durch Herz-Kreislauf-Erkrankungen 2018.....	19
Abb. 1.3:	NYHA-Klassifikation.....	21
Abb. 1.4:	Typische/untypische Symptome der Herzinsuffizienz sowie Zeichen höherer und geringer Spezifität.....	23
Abb. 1.5:	Mögliche auslösende Faktoren für das Eintreten eines akuten kardialen Pumpversagens.....	24
Abb. 1.6:	Definition der Herzinsuffizienz mit erhaltener, mäßiggradig eingeschränkter und reduzierter Ejektionsfraktion.....	26
Abb. 1.7:	Flussdiagramm als Entscheidungshilfe für weitere Therapieoptionen bei AdHF.....	27
Abb. 1.8:	Strukturformel von Levosimendan.....	30
Abb. 1.9:	Vollständiger Metabolismus von Levosimendan.....	31
Abb. 1.10:	Interaktion von Troponin C und Calciumionen in Verbindung mit Aktin- und Myosinfilamenten.....	32
Abb. 1.11:	Selektive Bindung von Levosimendan an calciumgesättigtes Troponin C.....	33
Abb. 1.12:	Zubereitung und Infusionsraten bezogen auf die gewünschte Laufrate und Körpergewicht.....	34
Abb. 1.13:	Personelle und organisatorische Aufteilung nach dem TPG.....	36
Abb. 1.14:	Indikationen und Kontraindikationen zur Herztransplantation.....	38
Abb. 1.15:	Darstellung der Warteliste zur Herztransplantation inkl. Zu- und Abgängen im Jahr 2019.....	40
Abb. 2.1:	Ausschnitt einer Monitorüberwachung mit Dokumentation einer beginnenden Kammertachykardie.....	47
Abb. 2.2:	Ausschnitt einer Routine-Laboruntersuchung.....	48
Abb. 3.1:	Gemeinsame Verteilung von implantierten ICD- und CRT-Geräten.....	53
Abb. 3.2:	Verteilung der Wartezeit (in Monaten) nach Blutgruppen.....	54
Abb. 3.3:	Verteilung der medikamentösen Basistherapie.....	55
Abb. 3.4:	Darstellung von dokumentierten Salven und ventrikulären Tachykardien.....	56
Abb. 3.5:	Änderungsverhalten des Blutsalzes Natrium über die Intervalle I, II, III.....	57

Abb. 3.6:	Änderungsverhalten des Blutsalzes Kalium über die Intervalle I, II, III.....	58
Abb. 3.7:	Änderungsverhalten des Stoffwechselproduktes Kreatinin über die Intervalle I, II, III.....	59
Abb. 3.8:	Änderungsverhalten des Stoffwechselprodukts Harnstoff über die Intervalle I, II, III.....	60
Abb. 3.9:	Änderungsverhalten der Filtrationsleistung GFR über die Intervalle I, II, III.....	61
Abb. 3.10:	Änderungsverhalten des Blutfarbstoffs Hämoglobin über die Intervalle I, II, III.....	62
Abb. 3.11:	Änderungsverhalten des Entzündungsmarkers C-reaktives Protein über die Intervalle I, II, III.....	63
Abb. 3.12:	Änderungsverhalten des Herzinsuffizienzmarkers BNP über die Intervalle I, II, III.....	64
Abb. 3.13:	Änderungsverhalten von Bilirubin über die Intervalle I, II, III.....	65

## Tabellenverzeichnis

Tab. 2.1	Ausschnitt der erstellten Excel-Tabelle mit patientenbezogenen Daten inkl. implantierter Schrittmachersysteme und bekannter Vorhofrhythmusstörungen.....	44
Tab. 2.2:	Ausschnitt der erstellten Excel-Tabelle mit Dokumentation von Aufnahme- und Entlassdatum zur Berechnung der Wartezeit sowie Daten zum intra- und postoperativen Verlauf.....	45
Tab. 2.3:	Ausschnitt der erstellten Excel-Tabelle mit Daten zur EF, Komplikationen sowie Aufschlüsselung der Medikamenteneinnahme.....	47
Tab. 2.4:	Exemplarische Laborparameter während der Levosimendangabe.....	49
Tab. 2.5:	Exemplarische Daten aus den vorliegenden Rechtsherzkatheteruntersuchungen.....	49
Tab. 2.6:	Dokumentation von Zeitpunkt, Intervall seit der letzten Applikation, Dosierung von Levosimendan.....	50
Tab. 3.1:	Daten zu Genese der Kardiomyopathie, Altersverteilung, BMI, NYHA-Klassifikation und Vorhofflimmern.....	52
Tab. 3.2:	Errechnete Mittelwerte, Standardabweichungen und Mediane für Natrium.....	57
Tab. 3.3:	Errechnete Mittelwerte, Standardabweichungen und Mediane für Kalium.....	58
Tab. 3.4:	Errechnete Mittelwerte, Standardabweichungen und Mediane für Kreatinin...	59
Tab. 3.5:	Errechnete Mittelwerte, Standardabweichungen und Mediane für Harnstoff...	60
Tab. 3.6:	Errechnete Mittelwerte, Standardabweichungen und Mediane für die GFR....	61
Tab. 3.7:	Errechnete Mittelwerte, Standardabweichungen und Mediane für Hämoglobin.....	62
Tab. 3.8:	Errechnete Mittelwerte, Standardabweichungen und Mediane für das CRP....	63
Tab. 3.9:	Errechnete Mittelwerte, Standardabweichungen und Mediane für BNP.....	64
Tab. 3.10:	Errechnete Mittelwerte, Standardabweichungen und Mediane für Bilirubin....	65
Tab. 3.11:	Darstellung der Testergebnisse des Wilcoxon-Rangsummentest bei unterschiedlichen Laufraten von Levosimendan.....	67
Tab. 3.12:	Einteilung in zwei Untersuchungsgruppen.....	68

Tab. 3.13:	Darstellung der Testergebnisse des Wilcoxon-Rangsummentest unter Berücksichtigung des Cardiac Index.....	69
Tab. 3.14:	Studienübersicht.....	81

## Abkürzungsverzeichnis

AdHF	fortgeschrittene Herzinsuffizienz
AHF	akute Herzinsuffizienz
ATP	Adenosintriphosphat
ARVC	arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie
BÄEK	Bundesärztekammer
Bili	Bilirubin
BiVAD	biventrikuläres Herzunterstützungssystem
BMI	Bodymass-Index
BNP	B-Typ Natriuretisches Peptid
cAMP	Cyclisches Adenosinmonophosphat
CHF	chronische Herzinsuffizienz
CI	cardiac index – Herzindex
CMP	Kardiomyopathie
CRP	c-reaktives Protein
CRT	Kardiale Resynchronisationstherapie
CT	Computertomographie
DGK	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V.
DSO	Deutsche Stiftung Organtransplantation
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European Society of Cardiology
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
Hb	Hämoglobin
HFmrEF	Herzinsuffizienz mit mäßiggradig eingeschränkter linksventrikulärer Auswurfleistung
HFpEF	Herzinsuffizienz mit erhaltener linksventrikulärer Auswurfleistung
HFfrEF	Herzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulärer Auswurfleistung
HZV	Herzzeitvolumen
ICD	Implantierbarer Cardioverter Defibrillator
Ka	Kalium
Krea	Kreatinin
LVAD	linksventrikuläres Herzunterstützungssystem - Left Ventricular Assist Device

LVEF	linksventrikuläre Auswurfleistung
MRT	Magnetresonanztomographie
Na	Natrium
NYHA	New York Heart Association
PAd	pulmonalarterieller Druck diastolisch
PAm	pulmonalarterieller Druck mittel
PAs	pulmonalarterieller Druck systolisch
PCd	Wedge-Druck diastolisch
PCm	Wedge-Druck mittel
PCs	Wedge-Druck systolisch
PCWP	Lungenkapillaren-Verschlussdruck
PVR	pulmonaler Gefäßwiderstand
RHK	Rechtsherzkatheter
RVAD	rechtsventrikuläres Herzunterstützungssystem
RVd	rechtsventrikulärer Druck diastolisch
RVm	rechtsventrikulärer Druck mittel
RVs	rechtsventrikulärer Druck systolisch
TPG	Transplantationsgesetz
WHO	Weltgesundheitsorganisation
WZ	Wartezeit

# **1. Einleitung**

## **1.1 Herzinsuffizienz als Begriff und Syndrom**

Eine Kombination von verschiedenen Krankheitszeichen kann in der Medizin als „Syndrom“ bezeichnet werden [1]. Dies bedeutet, dass eine Anzahl von Symptomen überbegrifflich einer Diagnose zugeordnet werden kann, wenn diese zusammen ihren Ursprung in der gebildeten Diagnose finden. Rund 1,8 Millionen Menschen in Deutschland leiden unter einer Herzschwäche (Herzinsuffizienz), dabei kommt es in einer Vielzahl der Fälle zu einer Einschränkung der Pumpleistung des Herzens mit unterschiedlichem Schweregrad und verschiedenen Symptomen. Der Begriff Herzinsuffizienz beschreibt dabei die Kombination der Symptome mit Wirkung auf den Organismus. Der Beginn einer Herzinsuffizienz ist oft schleichend und in der frühen Phase der Erkrankung nicht ersichtlich. Oft führt die fortschreitende Herzinsuffizienz durch Verschlechterung der Symptome zu häufigen Arztbesuchen sowie einer steigenden Zahl an Hospitalisierungen mit insgesamt eingeschränkter Lebensqualität und Lebenserwartung [2–4].

Moderne Diagnostik wie eine ausführliche klinische Untersuchung, laborchemische Untersuchungsverfahren sowie apparatetechnische Systeme [Ultraschall, Computertomographie (CT), Magnetresonanztomographie (MRT), Herzkatheterverfahren, elektrokardiographische Aufzeichnung wie Elektrokardiogramm (EKG)] führen zusammen mit modernen medikamentösen Basistherapien [5–7], vor allem bei niedrigen Stadien der Herzinsuffizienz, zu einer deutlichen Verbesserung der Lebensqualität und tragen zu einer Reduktion von Folgediagnosen und einer Senkung der Mortalität bei [5, 8–12].

## **1.2 Epidemiologie und Ätiologie**

Betrachtet man die weltweiten Todesfallzahlen für das Jahr 2016 so zeigte sich, dass über 50% der insgesamt ca. 56 Millionen Gestorbenen den zehn häufigsten Todesursachen zugeordnet werden können. Herz- und Kreislauferkrankungen führen diese Statistik mit

großem Abstand seit Jahren an.

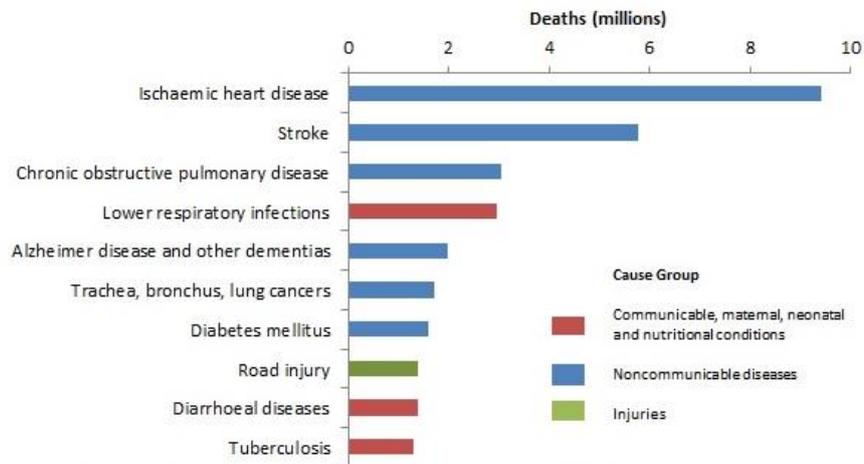


Abb. 1.1: Weltweite Todesfallstatistik der WHO für das Jahr 2016 nach den zehn häufigsten Todesursachen nach [13].

Sieht man sich die zehn häufigsten Diagnosen für Krankenhausbehandlungen im Jahre 2013 in Deutschland an, so war die Diagnose Herzinsuffizienz (I50) bei Frauen mit insgesamt 189521 Fällen an erster Stelle und bei Männern mit 162661 Fällen an Platz zwei der häufigsten Krankenhauseinweisungen [14]. Dies lässt sich vor allem dadurch erklären, dass die hohe medizinische Versorgungsleistung zu einer zunehmenden Lebenserwartung führt, eine hohe Prävalenz schwerer Komorbiditäten sowie eine Zunahme der chronischen Herzinsuffizienz mit steigendem Alter [15, 16]. Diese stetig steigenden Patientenzahlen bedeuten einen hohen Kostenfaktor für das öffentliche Gesundheitswesen [17–19]. In industrialisierten Staaten beträgt die Inzidenz der Herzinsuffizienz mit steigendem Alter bis zu 2% [20], entsprechend hoch ist die Zahl der in Deutschland Gestorbenen im Jahr 2018 mit der Hauptdiagnose Herzinsuffizienz (Abb. 1.2).

Betrachtet man die Todesursachen nach Krankheitsarten im Jahre 2018 in Deutschland, so stellen die Herz-/Kreislaufkrankungen mit 36,2% den größten Anteil dar.

<b>ICD-10</b> Positionsnummer	<b>Todesursache</b>	<b>Gestorbene<sup>1</sup></b>	<b>Anteil in %</b>
I25	Chronische ischämische Herzkrankheit	76 273	22,1
I21	Akuter Myokardinfarkt (Herzinfarkt)	46 207	13,4
I50	Herzinsuffizienz	37 709	10,9
I11	Hypertensive Herzkrankheit	23 301	6,7
I48	Vorhofflattern und Vorhofflimmern	21 523	6,2
I63	Hirninfarkt	15 026	4,4
I69	Folgen einer zerebrovaskulären Krankheit	12 551	3,6
I64	Schlaganfall, nicht als Blutung oder Infarkt bezeichnet	12 024	3,5
I35	Nichtreumatische Aortenklappenkrankheiten	10 563	3,1
I10	Essentielle (primäre) Hypertonie	9 056	2,6

Abb. 1.2: Sterbefälle durch Herz-Kreislauf-Erkrankungen insgesamt 2018 nach [21].

Das Syndrom Herzinsuffizienz ist meist die klinische Ausprägung einer lange bestehenden kardialen Grunderkrankung, ganz gleich ob eine primär kardiale Erkrankung oder eine nichtkardiale Erkrankung mit Beteiligung des Herzens dazu beigetragen haben [22]. Neben einer Myokardschädigung (Infarkt oder Kardiomyopathien), bestehenden Herzklappenerkrankungen, Arrhythmien sowie Reizleitungsstörungen können auch Systemerkrankungen, wie beispielsweise eine Amyloidose mit Myokarbbeteiligung zur Entstehung einer Herzinsuffizienz beitragen [23]. Aber auch nichtkardiale Ursachen können eine Herzinsuffizienz bedingen, unter anderem Stoffwechselstörungen der Schilddrüse oder eine Zuckerkrankheit, Blutarmut, Lungenerkrankungen bis hin zu einer unbehandelten arteriellen Hypertonie [22]. Dabei spielt die arterielle Hypertonie die größte Rolle bei der Entstehung einer chronischen Herzinsuffizienz [24, 25].

### **1.3 Pathophysiologie der chronischen Herzinsuffizienz**

Eine normale Pumpfunktion des Herzens definiert sich durch drei wesentliche Hauptfaktoren; die Kontraktilität des Myokards, die Vorlast (linksventrikulärer enddiastolischer Druck) und die Nachlast (mittlerer arterieller Druck). Eine veränderte Pumpfunktion entsteht durch Änderung dieser drei Hauptfaktoren.

Die Kontraktilität des Myokards wird vor allem durch den Frank-Starling-Mechanismus und das Bowditch-Phänomen bereitgestellt. Dabei beschreibt der Frank-Starling-Mechanismus den Zusammenhang zwischen Vordehnung und Kraftentwicklung des Myokards [12]. Bei einer Herzinsuffizienz kommt es trotz vorhandener Vorlast zur Ausbildung eines insuffizienten Schlagvolumens durch eine eingeschränkte Kontraktilität. Unter dem Bowditch-Phänomen versteht man die Beziehung zwischen Herzfrequenz und Kontraktilität, dabei führt eine Steigerung der Herzfrequenz zu einer Erhöhung der Kontraktilität und damit zu einem höheren Schlagvolumen. Dieses Phänomen ist bei der chronischen Herzinsuffizienz deutlich eingeschränkt oder sogar aufgehoben [26].

Die Kontraktilität wird weiter durch neuroendokrine Mechanismen beeinflusst und gesteuert. Durch eine Aktivierung des sympathischen Nervensystems kommt es über proteinvermittelte Abläufe zur vermehrten Bereitstellung von intrazellulärem Kalzium, was nach Bindung an Troponin C zu einer verbesserten Kontraktilität führt. Bei der chronischen Herzinsuffizienz führt eine dauerhafte Aktivierung des Sympathikus zur Überversorgung des Organismus mit Katecholaminen.

Das RAAS-System, die vasoaktive Wirkung von Endothelinen und nicht zuletzt die immunmodulatorische Wirkung von Zytokinen tragen entscheidend zum Verlauf einer Herzinsuffizienz bei.

### **1.4 Klassifikationen der Herzinsuffizienz**

In den vergangenen Jahren haben sich verschiedene Klassifikationsschemata sowohl in der Literatur als auch in der täglichen Praxis etabliert. Dabei liegt der Schwerpunkt entweder in der prognostischen Bedeutung, der Einstufung des klinischen Schweregrades oder in der Entstehung und möglichen Progredienz der Erkrankung.

### 1.4.1 Klassifikation anhand der Symptome nach der NYHA-Klassifikation

Die wohl in der täglichen Praxis am häufigsten verwendete Klassifikation stellt die NYHA-Klassifikation dar, welche von der *New York Heart Association* (NYHA) veröffentlicht wurde und sich an der Leistungsfähigkeit des Patienten orientiert, ohne dabei auf die Genese der Grunderkrankung einzugehen. Die NYHA-Klassifikation verwendet dabei die Symptome Dyspnoe, Leistungsfähigkeit sowie Palpitationen. Dabei wird vor allem unterschieden, ob der Patient seine Beschwerden in Ruhe, bei schwerer körperlicher Anstrengung, bei leichter körperlicher Anstrengung oder keine Beschwerden hat [7, 19, 27].

NYHA-Klasse	Symptome der Herzinsuffizienz
I	Keine Einschränkung der körperlichen Belastbarkeit, keine Symptome wie Dyspnoe, Palpitationen oder allgemeine Erschöpfung
II	Geringe Einschränkung der körperlichen Belastbarkeit, geringe Symptome wie Dyspnoe, Palpitationen oder allgemeine Erschöpfung bei schwerer körperlicher Anstrengung, keine Ruhebeschwerden
III	Deutliche Einschränkung der körperlichen Belastbarkeit, deutliche Symptome wie Dyspnoe, Palpitationen oder allgemeine Erschöpfung bei leichter körperlicher Anstrengung, keine Ruhebeschwerden
IV	Symptome wie Dyspnoe, Palpitationen oder allgemeine Erschöpfung ohne wesentliche Anstrengung

Abb. 1.3: NYHA-Klassifikation nach [3].

## **1.4.2 Klassifikation des terminalen Stadiums der Herzinsuffizienz nach der INTERMACS-Klassifikation**

Patienten mit weit fortgeschrittener Herzinsuffizienz werden in die Klasse IV der NYHA-Klassifikation eingeteilt. Eine Entscheidungshilfe für weitere therapeutische Optionen (Inotropikatherapie, Herzunterstützungssysteme, Transplantation) bei AdHF lassen sich daraus nicht ableiten. Die Klassifikation anhand des *Interagency Registry of Mechanical Assisted Circulatory Support* (INTERMACS) erfolgt in 7 Klassen und dient vor allem als präoperative Entscheidungshilfe in der Fragestellung geplanter Kreislaufunterstützungssysteme [28–30]. Die Einteilung erfolgt anhand des klinischen Status von kardiogenem Schock mit hoher Mortalität absteigend bis zu Patienten mit stabilem Zustand und bestehender fortgeschrittenen Herzinsuffizienz [30].

## **1.5 Beschreibung der Herzinsuffizienz**

Die Beschreibung beziehungsweise Definition des Syndroms Herzinsuffizienz kann sowohl klinisch mit Orientierung an die Symptome des Patienten, dem zeitlichen Verlauf, nach der betroffenen Herzkammer als auch pathophysiologisch oder hämodynamisch erfolgen.

Grundsätzlich sollte das menschliche Herz in der Lage sein den Organismus mit ausreichend Blut und Sauerstoff zu versorgen, um einen stabilen Energie- und Stoffwechsel zu jeder Zeit bereitstellen zu können. Durch eine zunehmend eingeschränkte Herzleistung kann es zu einer Unterversorgung des Energie- und Stoffwechsels sowie zu einer Verschlechterung anderer Organfunktionen kommen [31–34]. Die resultierenden pathophysiologischen Veränderungen können folglich als klinisch manifeste Herzinsuffizienz in Form von Kurzatmigkeit (Dyspnoe), Bein- und Unterschenkelödemen, rascher Ermüdbarkeit sowie Herzstolpern (Palpitationen) auftreten [31, 35, 36].

Die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK) fasst in ihrer aktuellen Leitlinie zur Herzinsuffizienz [übernommene Stellungnahmen der *European Society of Cardiology* (ESC)] typische/untypische Symptome sowie klinische Zeichen mit höherer und geringer Spezifität zusammen und trägt dabei einer möglichen Differenzierung zu anderen Krankheiten Rechnung [36] (Abb. 1.4).

Aufgabe des erfahrenen Arztes ist es, die vorliegenden klinischen Symptome und Zeichen bei der Untersuchung eines Patienten zu deuten und für eine Diagnosefindung bzw. differenzialdiagnostische Betrachtung in Einklang zu bringen.

Symptome	Zeichen
<b>Typisch</b>	<b>Höhere Spezifität</b>
Kurzatmigkeit – Orthopnoe – Paroxysmale nächtliche Atemnot – Verminderte Belastungstoleranz – Erschöpfung, Müdigkeit, verlängerte Erholungszeit nach Belastung – Knöchelschwellung	erhöhter Jugularvenendruck – Hepatojugulärer Reflux – Dritter Herzton (Gallop-Rhythmus) – Verlagerung des Herzspitzenstoßes
<b>Weniger typisch</b>	<b>Geringere Spezifität</b>
Nächtliches Husten – Pfeifen/Giemen – Völlegefühl – Appetitverlust – Verwirrtheit (insbesondere bei Älteren) – Depression – Palpitationen – Benommenheit – Synkope – Bendo-pnoe (Dyspnoe beim Bücken)	Gewichtszunahme (> 2 kg/Woche) – Gewichtsverlust (bei fortgeschrittener Herzinsuffizienz) – Kachexie – Herzgeräusche – periphere Ödeme (Knöchel, Sakrum, Skrotum) – Rasselgeräusche über der Lunge – Klopf-schalldämpfung über der Lungenbasis (Pleuraerguss) – Tachykardie – unregelmäßiger Puls – Tachypnoe – Cheyne-Stokes-Atmung – Hepatomegalie – Aszites – kalte Extremitäten – Oligurie – geringe Pulsamplitude

Abb. 1.4: Typische/untypische Symptome sowie Zeichen höherer und geringer Spezifität nach [36].

Eine Beschreibung der Herzinsuffizienz aus hämodynamischer Sicht bedeutet ein unzureichender Blutfluss durch ein vermindertes Herzzeitvolumen [33] aufgrund einer Veränderung der Nachlast, der Vorlast oder einer verminderten Kontraktilität des Herzens [32].

### 1.5.1 Beschreibung der Herzinsuffizienz nach dem Schweregrad und zeitlichen Verlauf

Die Beschreibung der Herzinsuffizienz in den Schweregraden akut, fortgeschritten und terminal (nicht reversibel) ist, vor allem in den Stadien fortgeschrittener und terminaler Herzinsuffizienz, nicht immer leicht. Klinische Grenzzustände machen eine sichere Einordnung eines Patienten in ein bestimmtes Stadium schwierig.

Bei der akuten Herzinsuffizienz (AHF) kommt es innerhalb von wenigen Minuten bis hin zu wenigen Stunden zu einer rapiden Verschlechterung des Allgemeinbefindens aufgrund eines raschen Pumpversagens verschiedenster Ätiologie [22, 36, 37].

In Abbildung 1.5 sind mögliche auslösende Faktoren für ein akutes Pumpversagen zusammengefasst.

Akutes Koronarsyndrom.
Tachyarrhythmien (z.B. Vorhofflimmern, Kammertachykardie).
Übermäßiger Blutdruck-Anstieg.
Infektion (z.B. Pneumonie, infektiöse Endokarditis, Sepsis).
Mangelnde Compliance bezüglich Salz/Flüssigkeits-Aufnahme oder Medikamenten-Einnahme.
Bradyarrhythmie.
Toxische Substanzen (Alkohol, "Partydrogen").
Medikamente (z.B. NSAID, Kortikosteroide, negativ inotrope Substanzen, kardiotoxische Chemotherapeutika).
Exazerbation einer chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung.
Lungenembolie.
Chirurgischer Eingriff und perioperative Komplikationen.
Erhöhter sympathischer Antrieb, Stress-bedingte Kardiomyopathie.
Metabolische/hormonelle Entgleisungen (z.B. Schilddrüsendysfunktion, diabetische Ketose, adrenale Dysfunktion, Schwangerschaft und peripartale Auffälligkeiten).
zerebrovaskulärer Insult
Akute mechanische Ursachen: Myokardruptur als Komplikation eines ACS (Ruptur der freien linksventrikulären Wand, Ventrikelseptumdefekt, akute Mitralinsuffizienz), Thoraxtrauma oder kardiale Intervention, akute Nativ- oder Prothesen-Klappeninsuffizienz infolge einer Endokarditis, Aortendissektion oder Thrombose.

Abb. 1.5: Mögliche auslösende Faktoren für das Eintreten eines akuten Pumpversagens nach [36].

Durch die rasch eingeschränkte Pumpleistung kann sich ein sogenanntes Rückwärts- oder Vorwärtsversagen entwickeln. Während es beim Rückwärtsversagen vornehmlich zu einer „Stauung“ in die Peripherie und in die Lunge kommt [24], zeichnet sich das Vorwärtsversagen durch einen raschen Abfall des Herzzeitvolumens mit Blutdruckabfall, kalten Extremitäten, Schwindel oder Tachykardien aus. Die akute Verschlechterung einer chronischen Herzinsuffizienz ist meist mit einer raschen rekompensierenden, diuretischen Therapie zusammen mit einer bestehenden medikamentösen Basistherapie gut therapierbar. Eine deutlich schlechtere Ausgangsvoraussetzung haben Therapien bei schweren Verläufen eines Lungenödems oder gar bei Eintreten eines kardiogenen Schocks. Die therapeutischen Optionen beim kardiogenen Schock erstrecken sich von vasoaktiven und inotropen Substanzen bis hin zu mechanischen Kreislaufunterstützungssystemen [38], zeigen aber nach wie vor eine hohe Mortalität [17, 39].

Die fortgeschrittene Herzinsuffizienz ist als eine Verschlechterung der chronischen - zumeist stabilen - Herzinsuffizienz anzusehen und kann rasch in eine terminale irreversible

Herzinsuffizienz übergehen [16, 19, 40, 41]. Die chronische Herzinsuffizienz (CHF) umfasst neben allgemeinen Symptomen im Sinne der NYHA-Klassifikation und Zuständen von kardialen Dekompensationen auch apparatetechnische Befunde aus der Herzechokardiographie sowie Laborparameter, mindestens eine zurückliegende stationäre Behandlung, objektivierbare körperliche Leistungseinschränkungen und verordnete medikamentöse Basistherapien [41]. Verschiedene Prognosemarker können den Verlauf einer chronischen Erkrankung skizzieren, unter anderem Funktionsdaten aus rezidivierenden Echokardiographien oder MRT-Untersuchungen, hämodynamische Daten aus wiederholten Rechtsherzkatheteruntersuchungen, Laborparameter wie das BNP, die maximale Sauerstoffaufnahme in der Spiroergometrie oder auch Gehstest-Beurteilungen. [42].

Eine gute Compliance bei der Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz setzt neben dem Verständnis des Patienten für seine Erkrankung auch voraus, dass die vielfältigen Therapieoptionen (u.a. Änderung der Lebensgewohnheiten hinsichtlich Ernährung, Bewegung und Trinkverhalten, medikamentös, interventionelle Verfahren inklusive Schrittmacher- und Herzunterstützungssysteme,) angenommen und weitestgehend umgesetzt werden. Denn eine weitere Verschlechterung des Krankheitsbildes sollte vermieden werden.

Die fortgeschrittene Herzinsuffizienz (AdHF) grenzt sich insoweit von der CHF ab, indem es in diesem Stadium zu vermehrten kardialen Dekompensationen, einer deutlich erhöhten 1-Jahres-Mortalität, zu häufigen und langen stationären Aufenthalten sowie einer deutlich eingeschränkten Lebensqualität kommt [3, 41, 42]. Für Patienten in diesem Krankheitsstadium bestehen verschiedene Therapieoptionen, soweit von einem reversiblen Geschehen auszugehen ist. Neben der Implantation von Herzunterstützungssystemen und der Option zur Transplantation eines Spenderorgans besteht die Möglichkeit zur passageren Verabreichung von inotropen Substanzen [6, 43]. Andernfalls muss der Patient in eine Gruppe ohne weitere Therapieoptionen eingeteilt werden (terminales Stadium – sehr schlechte Lebensqualität, deutlich erhöhte 1-Jahres-Mortalität, nicht reversibler Krankheitsverlauf) [19, 41, 42].

Die Begriffe kompensiert sowie dekompensiert beschreiben den Beschwerdeverlauf einer chronischen Erkrankung. Bei einer kompensierten Herzinsuffizienz hat der behandelte Patient Beschwerden bei körperlicher Belastung, im dekompensierten Zustand weist der Patient Beschwerden ohne körperliche Belastung auf.

## 1.5.2 Beschreibung der Herzinsuffizienz anhand der betroffenen Herzkammer

Je nach betroffener Herzkammer wird zwischen einem Rechtsherz-, einem Linksherz- oder einem globalen Herzversagen unterschieden. Die wichtigsten Ursachen, welche zum Eintreten einer Rechtsherzinsuffizienz führen sind eine Veränderung der Vorlast, der Nachlast sowie Durchblutungsstörungen (Rechtsherzinfarkt) mit resultierender Abnahme der Kontraktilität des rechten Ventrikels [44]. Bei der Globalherzinsuffizienz sind beide Herzkammern betroffen. Auch ein chronisches Linksherzversagen kann im Verlauf die rechtsventrikuläre Funktion beeinträchtigen und zu einem biventrikulären Versagen führen, welches die Behandlungsstrategie erschwert und zu einer hohen Mortalität führt [19].

## 1.5.3 Definition der Herzinsuffizienz anhand der linksventrikulären Auswurfleistung (LVEF), ESC 2021

In der aktuellsten Ausgabe der Leitlinie „ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure“ hat die Europäische Gesellschaft für Kardiologie (ESC) sich erneut an die bereits 2016 vorgestellte Terminologie der Herzinsuffizienz, basierend auf der Einteilung der linksventrikulären Pumpfunktionsstörung, gehalten [45].

<b>Tabelle 1: Definition der Herzinsuffizienz mit erhaltener (HFpEF), mäßiggradig eingeschränkter (HFmrEF) und reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF)</b>			
<b>HF-Typ</b>	<b>HFrEF</b>	<b>HFmrEF</b>	<b>HFpEF</b>
<b>KRITERIEN</b>	1	Symptome ±Zeichen <sup>a</sup>	Symptome ±Zeichen <sup>a</sup>
	2	LVEF < 40%	LVEF 40–49%
	3		1. erhöhte Serumkonzentrationen der natriuretischen Peptide <sup>b</sup> 2. mindestens 1 zusätzliches Kriterium: a. relevante strukturelle Herzerkrankung (LVH und/oder LAE) b. diastolische Dysfunktion <sup>c</sup>
			1. erhöhte Serumkonzentrationen der natriuretischen Peptide <sup>b</sup> 2. mindestens 1 zusätzliches Kriterium: a. relevante strukturelle Herzerkrankung (LVH und/oder LAE) b. diastolische Dysfunktion <sup>c</sup>

Abb. 1.6: Definition der Herzinsuffizienz mit erhaltener, mäßiggradig eingeschränkter und reduzierter Ejektionsfraktion nach [36].

Die Einteilung erfolgt in drei Herzinsuffizienz-Gruppen (Abb. 1.6), welche nach der linksventrikulären Auswurfleistung (LVEF  $\geq$  50%, LVEF 40-49%, LVEF < 40%) eingruppiert werden.

## 1.6 Behandlungsstrategien bei fortgeschrittener Herzinsuffizienz

Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz benötigen individuelle Therapieentscheidungen, welche sich oft an Alter, Erkrankungsverlauf, der zur Verfügung stehenden Gesundheitsversorgung und nicht zuletzt an der Prognose orientieren. Eine Genesung ist meist unwahrscheinlich („bridge to recovery“). Neben der Implantation von Herzunterstützungssystemen (Linksherzunterstützungssystem [LVAD] oder biventrikuläres Unterstützungssystem [BiVAD]) besteht die Möglichkeit der Herztransplantation oder die passagere Gabe von positiv inotropen Medikamenten. Die dargestellten Therapieoptionen finden sich entsprechend in den kardiologischen Leitlinien [36, 43]. Ein Flussdiagramm als Entscheidungshilfe für weitere Therapieoptionen bei AdHF zeigt die Abbildung 1.7.

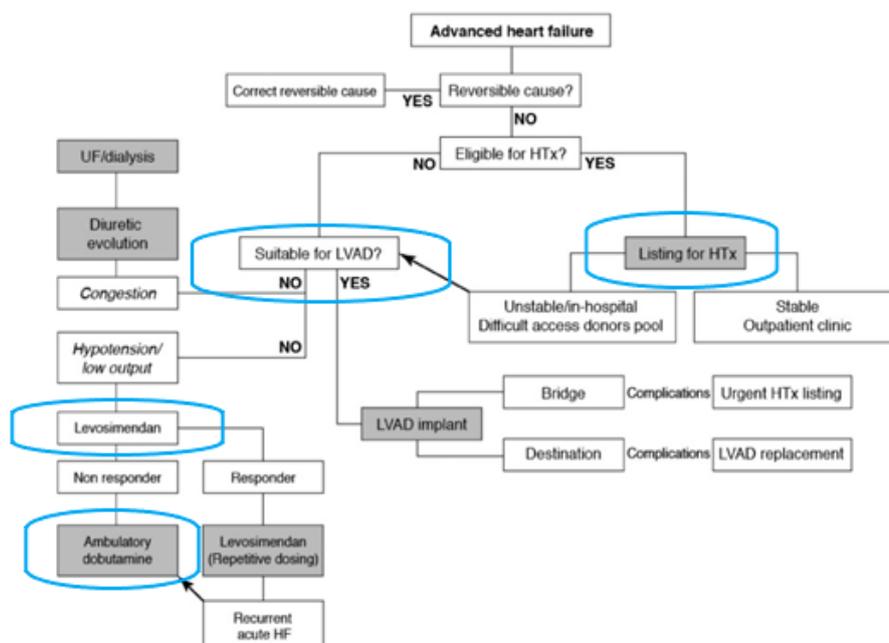


Abb. 1.7: Flussdiagramm als Entscheidungshilfe für weitere Therapieoptionen bei AdHF nach [43].

### **1.6.1 Schrittmacher-Therapien und Kreislaufunterstützungssysteme**

Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz haben ein deutlich erhöhtes Risiko für einen plötzlichen Herztod [36, 46]. Auch unter optimaler Basismedikation sowie antiarrhythmischer Therapie können ventrikuläre Tachykardien oder gar Kammerflattern- /flimmern nicht immer verhindert werden. Zur Senkung der Mortalität wird bei Patienten mit AdHF und/oder eingeschränkter LVEF die Implantation eines Kardioverters/Defibrillators (ICD) als Primär- oder Sekundärprävention empfohlen [36, 46].

Zur Verbesserung der reduzierten LVEF, der Lebensqualität sowie der klinischen Symptome und zur Reduktion der Mortalität kann die Implantation einer kardialen Resynchronisationstherapie (CRT), ggf. in Kombination mit einem ICD, erwogen werden [36, 47]. Die Leitlinien unterscheiden sich hier geringfügig bezüglich der spezifischen EKG-Voraussetzungen wie auch in der Patientenpopulation [47].

Die Versorgung mit ventrikulären Kreislaufunterstützungssystemen kann sowohl als Therapieoption zur Verbesserung der klinischen Symptomatik und Senkung der Mortalität bei Patienten, welche für eine Transplantation nicht infrage kommen eingesetzt werden (destination therapy), aber auch für Patienten, welche aufgrund ihres Alters und der bestehenden Grunderkrankung zur Herztransplantation gelistet sind und eine überbrückende Therapie bis zum Zeitpunkt der Transplantation benötigen (bridge to transplant) [48–52]. Die Einteilung der Unterstützungssysteme für Patienten mit AdHF erfolgt anhand der zu unterstützenden Herzkammer. So erfolgt die Unterscheidung in ein isoliert linksventrikuläres Unterstützungssystem (LVAD), ein isoliert rechtsventrikuläres Unterstützungssystem (RVAD) sowie für die Unterstützung beider Herzkammern die Implantation eines biventrikulären Unterstützungssystems (BiVAD).

### **1.6.2 Inotrope Therapie**

Bei der fortgeschrittenen Herzinsuffizienz kommt es aufgrund verschiedener Pathomechanismen zu einer verminderten Kontraktilität des Herzmuskels mit Reduktion des systemischen Blutdrucks sowie einem reduzierten Herzzeitvolumen [53]. Die kardiale Kontraktilität wird als Inotropie bezeichnet [54]. Arzneimittel, welche die Kontraktilität positiv beeinflussen nennt man Inotropika.

Ziel einer Therapie ist die Steigerung der Kontraktilität und dadurch Erhöhung des Herzzeitvolumens mit Aufrechterhaltung der Perfusion sowie Verhinderung eines Endorganschadens [3, 19, 53, 55].

Die Kalziumionen in den Herzmuskelzellen haben hierbei eine besondere Bedeutung. Sie sind es, welche an Troponin C binden und Aktinbindungsstellen freigeben und dadurch eine Verbindung zwischen Aktin- und Myosinfilamenten ermöglichen und eine Kontraktion auslösen. Grundsätzlich stehen zwei Mechanismen zur Bereitstellung von Kalziumionen zur Verfügung. Entweder durch Erhöhung der intrazellulären Kalziumkonzentration oder durch „Sensibilisierung“ für das bereits vorhandene Kalziumangebot [56].

#### **1.6.2.1 „klassische“ cAMP-abhängige Inotropika**

Klassische Inotropika zeigen ihre Wirkung entweder durch die Anpassung des Kalziumspiegels durch vermehrten Einstrom in die Herzmuskelzelle (Dobutamin, Dopamin, Adrenalin) oder durch Hemmung des Kalziumverlusts an der Herzmuskelzelle (Milrinon). Wichtige Enzyme stellen hierbei die Adenylcyclase, das cyclische Adenylatmonophosphat (cAMP) sowie die Proteinkinase A dar [56]. Letztere öffnet im Verlauf Kalziumkanäle und sorgt dabei für einen Kalziumeinstrom in die Herzmuskelzelle.

Dobutamin erhöht durch eine  $\beta$ -adrenerge Stimulation der Adenylatcyclase die Konzentration von cAMP aus dem sarkoplasmatischen Retikulum, dadurch kommt es zu einer Steigerung des Proteinkinase-A-vermittelten Einstroms von Kalzium [57].

Durch einen verminderten Abbau von cAMP durch den Phosphodiesterasehemmer (PDE-III-Hemmer) Milrinon kann ebenfalls eine erhöhte Kalziumkonzentration erreicht werden [56].

#### **1.6.2.2 cAMP-unabhängiges Inotropikum – Levosimendan**

Die Steigerung der Kontraktilität kann auch dadurch erreicht werden, dass die bereits vorhandenen Kalziumionen „sensibilisiert“ werden für die Bindung an das kardiale Troponin C. Levosimendan wurde im Jahre 2000 erstmalig in Schweden angewendet [58, 59].

Entwickelt wurde Levosimendan (Simdax ®) durch das finnische Unternehmen Orion Pharma.

Die Zulassung für die Bundesrepublik Deutschland erfolgte im Jahre 2013 unter der Zulassungsnummer 88995.00.00. Abbildung 1.8 zeigt die Strukturformel von Levosimendan.

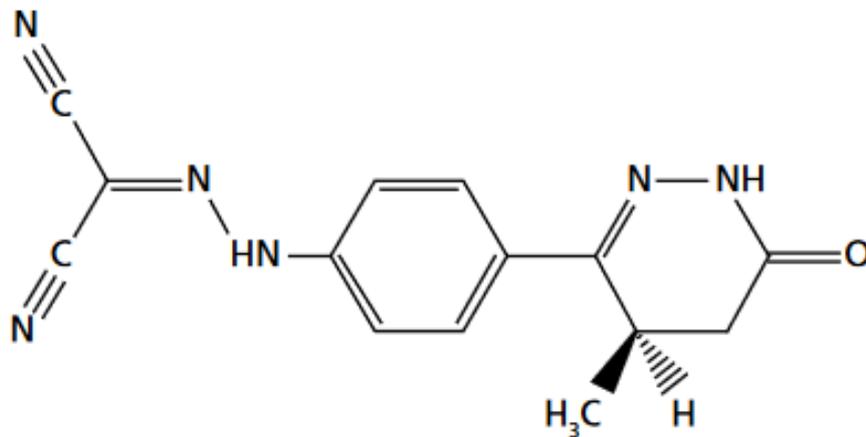


Abb. 1.8: Strukturformel von Levosimendan nach [58].

#### 1.6.2.2.1 Metabolismus und Wirkspektrum

Levosimendan wird als angemischte Infusionslösung verabreicht. Die Metabolisierung erfolgt weitgehend in der Leber. Ein Großteil des verabreichten Medikamentes wird nach der Konjugation mit Glutathion unter Bildung von inaktiven Metaboliten über Niere und Darm ausgeschieden [58]. Nur ein kleiner Teil der anfänglichen Dosis wird durch einen Reduktionsvorgang zu einem bereits aktiven Zwischenmetaboliten (OR 1855) verstoffwechselt. Durch Acetylierung entsteht der für den Wirkmechanismus zuständige aktive Metabolit OR 1896 [39, 55, 59–63]. Der komplexe Metabolismus ist in Abbildung 1.9 dargestellt.

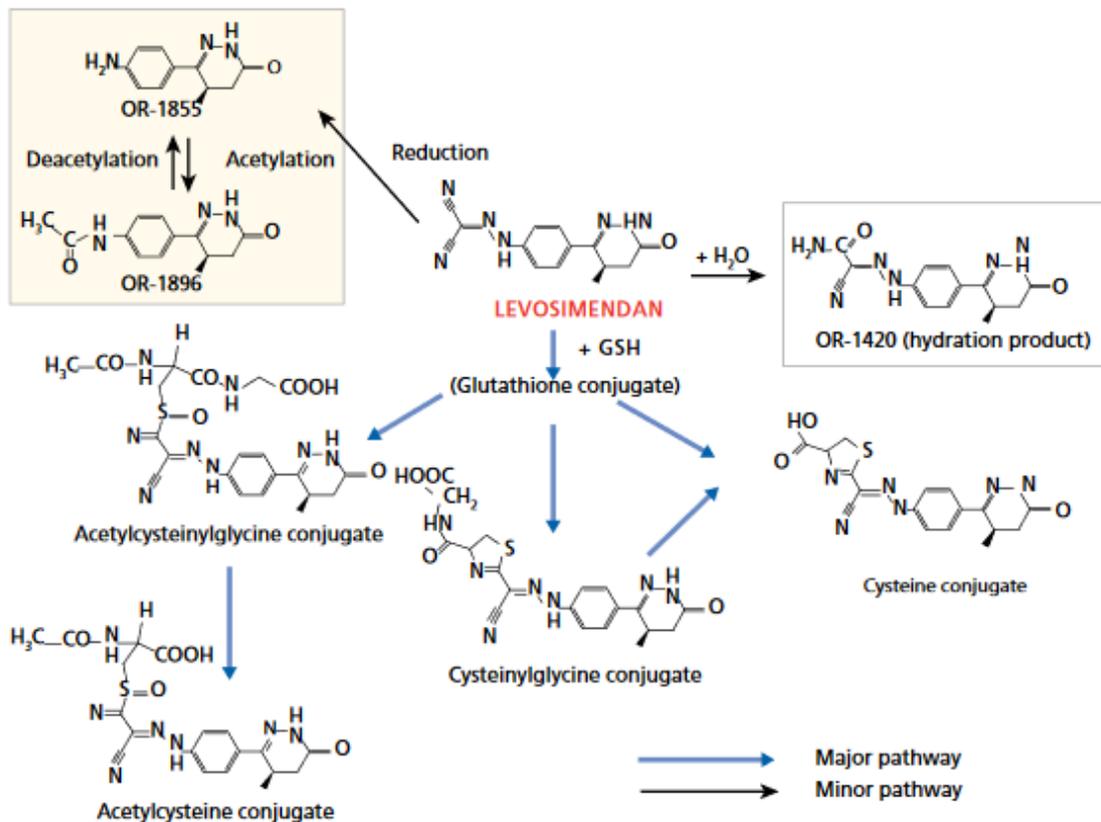


Abb. 1.9: Vollständiger Metabolismus von Levosimendan nach [58].

Der aktive Metabolit OR 1896 weist ähnliche hämodynamische und pharmakologische Eigenschaften auf wie das Medikament Levosimendan [58, 61, 64]. Die Eliminationshalbwertszeit des Medikamentes Levosimendan beträgt wenige Stunden, die Halbwertszeit des Metaboliten OR 1896 bis zu 80 Stunden [60, 61]. Dies ist auch die Erklärung dafür, dass das Wirkspektrum nach Verabreichung für bis zu 7-10 Tage anhalten kann [60, 62, 65, 66].

Die Wirkung im Organismus beruht auf drei großen Säulen [58]:

- Erhöhung der Kalziumempfindlichkeit
- Öffnung von ATP-sensitiven Kaliumkanälen in glatten Muskelzellen der peripheren Gefäße
- Aktivierung von ATP-sensitiven Kaliumkanälen in Mitochondrien

In vorangegangenen Studien konnte gezeigt werden, dass Levosimendan ein hochselektiver PDE-III-Hemmer ist [63, 67].

Am Herz findet man zwei verschiedene Typen von Herzmuskelzellen. Zum einen Herzmuskelzellen des Arbeitsmyokards, welche für die eigentliche Kontraktion tätig sind,

zum anderen Herzmuskelzellen des Erregungsleitsystems. Der Feinbau der Muskelzellen des Arbeitsmyokards besteht neben einem Zellkern aus der Länge nach verlaufenden Myofibrillen sowie dazu parallel angeordnetes sarkoplasmatisches Retikulum [67]. Die Myofibrillen bestehen weiterhin aus Aktin- und Myosinfilamenten. An die Aktinfilamente angelagert sind die regulatorischen Proteine Tropomyosin und Troponin. Die Kontraktion selbst erfolgt durch die Bindung von vorhandenem intrazellulärem Kalzium an Troponin C (Abbildung 1.10) [68].

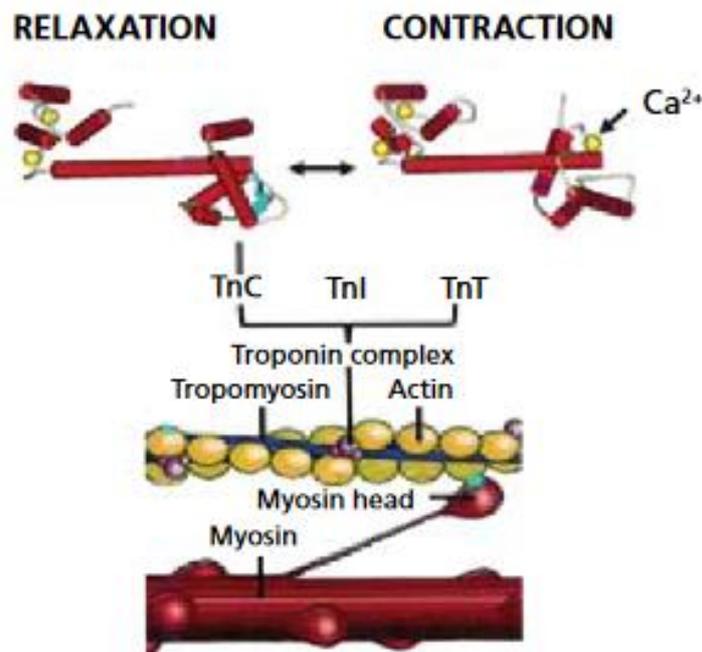


Abb. 1.10: Interaktion von Troponin C und Calciumionen in Verbindung mit Aktin- und Myosinfilamenten nach [58].

Levosimendan bindet selektiv an Kalzium-gesättigtes Herztroponin und erleichtert dadurch die Bildung von Aktin-Myosin-Verbindungen, was zu einer erhöhten Kontraktionskraft der Herzmuskelzellen beiträgt (Abbildung 1.11) [55, 58, 62, 69–71]. Dies geschieht ohne die intrazelluläre Kalziumkonzentration zu erhöhen [71, 72].

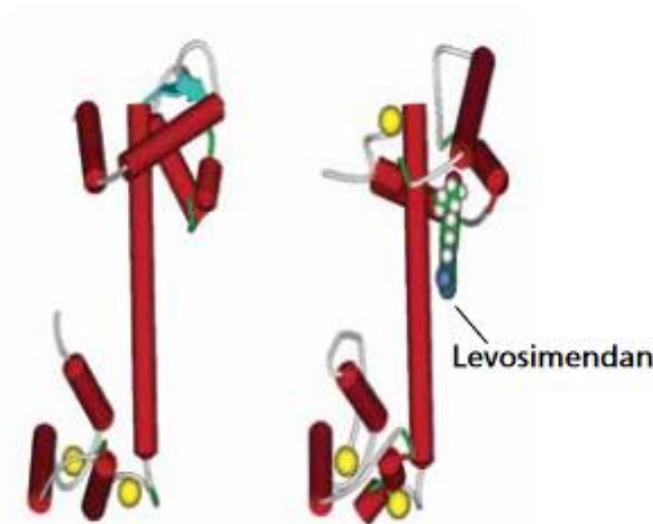


Abb. 1.11: Selektive Bindung von Levosimendan an kalziumgesättigtes Troponin C nach [58].

Durch eine Steigerung der kardialen Kontraktilität während der Systole kommt es zu einer Verbesserung der pulmonalen und systemischen Hämodynamik durch Senkung des Lungenkapillaren-Verschlussdrucks (PCWP) sowie zur Steigerung des Schlag- und Herzzeitvolumens [39, 55, 62, 73–78]. Es kommt zu keiner Beeinträchtigung der Relaxation während der Diastole [58, 79–81].

Eine Verbesserung der linksatrialen Pumpfunktion wurde beschrieben [60, 82].

Eine Steigerung der rechtsventrikulären Pumpfunktion zeigt sich anhand einer Senkung des zentralvenösen Drucks sowie der rechtsventrikulären Vor- und Nachlast mit hämodynamischer Entlastung von Leber, Niere und Verdauungsorganen [6, 32, 64, 83–88].

Die Öffnung von ATP-sensitiven Kaliumkanälen in glatten Muskelzellen der peripheren arteriellen und venösen Gefäße sowie Koronararterien führt zu einer nachgeschalteten Vasodilatation und Senkung des peripheren Gefäßwiderstandes und dadurch zu einer positiven Beeinflussung der Nachlast sowie Senkung des myokardialen Sauerstoffverbrauchs [60, 62, 76, 89–91].

Durch die Aktivierung von ATP-sensitiven Kaliumkanälen in Mitochondrien entfaltet Levosimendan eine myokardiale Schutzwirkung durch die Eingrenzung der Apoptose von kardialen Monozyten sowie Verlangsamung des Herzmuskelumbaus [92–95].

### 1.6.2.2.2 Dosierung und Monitoring

Levosimendan wurde als Infusionslösung für Patienten mit akuter kardialer Dekompensation unterschiedlicher Ätiologie oder für Patienten in kardiochirurgischen Behandlungen entwickelt und wird nach Herstellerangaben (Orion Pharma, Finnland) je nach gewünschter Konzentrierung der verabreichten Lösung mit 5%iger Glucoselösung gemischt. Die Dosierschemata enthalten je nach Körpergewicht eine moderate (0,05 µg/kg/min), mittlere (0,1 µg/kg/min) sowie hohe (0,2 µg/kg/min) Konzentration an Levosimendan (Abb. 1.12) [96, 97].

Levosimendan sollte mit einer Dosierung von 0,05 – 0,1 µg/kg/min starten und je nach Verträglichkeit und gewünschter hämodynamischer Wirkung auf die maximale Laufrate von 0,2 µg/kg/min gesteigert werden [6, 7, 32, 55, 96]. Bezüglich der Infusionsdauer wird ein Zeitraum von 24 Stunden empfohlen, Bolusgaben sollten im Hinblick auf mögliche Nebenwirkungen vermieden werden [32, 61, 73, 96].

**Zubereitung und Infusionsraten von SIMDAX®**

Zur Herstellung einer Infusionslösung von **0,025 mg/ml** werden 5 ml SIMDAX® 2,5 mg/ml Konzentrat mit **500 ml** einer 5%igen Glucoselösung gemischt.

Zur Herstellung einer Infusionslösung von **0,05 mg/ml** werden 5 ml SIMDAX® 2,5 mg/ml Konzentrat mit **250 ml** einer 5%igen Glucoselösung gemischt.

Patienten- gewicht (kg)	Kontinuierliche Infusionsrate (ml/h)			Kontinuierliche Infusionsrate (ml/h)		
	0,05 µg/kg/min	0,1 µg/kg/min	0,2 µg/kg/min	0,05 µg/kg/min	0,1 µg/kg/min	0,2 µg/kg/min
40	5	10	19	2	5	10
50	6	12	24	3	6	12
60	7	14	29	4	7	14
70	8	17	34	4	8	17
80	10	19	38	5	10	19
90	11	22	43	5	11	22
100	12	24	48	6	12	24
110	13	26	53	7	13	26
120	14	29	58	7	14	29

**Bolusgabe nur im Ausnahmefall** (wenn sofortiger Wirkeintritt unbedingt nötig und der systolische Blutdruck >120 mmHg ist).

Abb.1.12: Zubereitung und Infusionsraten bezogen auf die gewünschte Laufrate und Körpergewicht nach [96].

Als Ausschlusskriterien für die Anwendung von Levosimendan werden schwere Kreislaufdepression (Hypotonie/Tachykardie), mechanische Störungen der systolischen oder diastolischen Funktion, deutlich eingeschränkte Funktionen von Leber und Niere sowie Rhythmusstörungen (Torsade des Pointe) angegeben [96].

Neben patientenorientierter lückenloser Überwachung (Monitor, invasive/nichtinvasive Blutdruckmessung) sollte der Gebrauch von intravenösen Diuretika angepasst und die Verordnung von begonnenen  $\beta$ -Blocker-Therapien fortgesetzt werden [73, 96, 98].

Vor und während einer Gabe von Levosimendan werden Hypovolämie und Hypotonie mittels Volumen- und Katecholaminmanagement (Norepinephrin) ausgeglichen [59, 96].

Regelmäßige Kaliumkontrollen dienen der Einstellung eines gewünschten Serumspiegels von  $> 4,0$  mmol/l [32, 96].

#### **1.6.2.2.3 Therapie mit Levosimendan als „Brückentherapie“**

Als Überbrückungsmaßnahme oder bis zur Implantation von mechanischen Unterstützungssystemen bzw. als passagere Therapie bis zur Rekompensation bei schwerer Herzinsuffizienz kann eine Therapie mit Levosimendan zu einer Symptomlinderung, Senkung der Sterblichkeit sowie der Rehospitalisierung beitragen [55, 60, 73, 74, 98, 105–108].

Auch als „überbrückende Therapie“ bis zur Herztransplantation (bridge-to-transplantation) wurde eine intermittierende Therapie mit Levosimendan zur Verbesserung der pulmonalen und kardialen Hämodynamik sowie zur Stabilisierung von vorhandenen Leber- und Nierenfunktionsstörungen und Steigerung der körperlichen Belastbarkeit eingesetzt [32, 106, 108].

## 1.7 Therapieentscheidung Transplantation

### 1.7.1 Organisation

Die Transplantation von Organen in der Bundesrepublik Deutschland wird durch das Transplantationsgesetz (TPG) geregelt, welches im Jahre 1997 in Kraft gesetzt wurde und seither inklusiv wiederkehrender Neuerungen den rechtlichen Rahmen bildet. Im TPG wird die Organspende, Organvermittlung und Organtransplantation als getrennte Teilbereiche angesehen und somit personell und organisatorisch voneinander getrennt (Abbildung 1.13) [99].



Abb. 1.13: Personelle und organisatorische Aufteilung nach dem TPG nach [99].

Die für die postmortale Organspende zuständige Stelle ist die Deutsche Stiftung Organtransplantation (DSO) mit ihrem Hauptsitz in Frankfurt/Main. Um flächendeckend kurzfristig agieren zu können verfügt die DSO über sieben regionale Anlaufstellen mit jederzeit verfügbaren Ansprechpartnern.

Die Vermittlung von Spenderorganen erfolgt über die gemeinnützige Stiftung Eurotransplant, diese vermittelt Organe von Verstorbenen aus den Ländern Belgien, Deutschland, Kroatien, Luxemburg, den Niederlanden, Österreich, Ungarn und Slowenien.

Die Verteilung von Organen erfolgt nach medizinischen und ethischen Grundsätzen [100].

Um eine rasche und zielgerichtete Organverteilung vornehmen zu können bedarf es wichtiger medizinischer Angaben zu Spender und Empfänger, diese werden bei Eurotransplant gesammelt und bei entsprechender Übereinstimmung übermittelt.

Insgesamt 79 Transplantationszentren arbeiten mit Eurotransplant zusammen. In Deutschland nehmen 46 Kliniken an der Transplantationsmedizin teil [99]. Diese sind nach dem TPG

berechtigt, unter Einhaltung aller Qualitätsstandards, Transplantationen vorzunehmen sowie die Vor- und Nachsorge sicherzustellen.

Die vom Gesetzgeber geforderte Kontrolle des Transplantationssystems und deren Gremien erfolgt durch drei Kommissionen: die Überwachungskommission, die Prüfungskommission und die Ständige Kommission Organtransplantation [99]. Letzterer gehört die Bundesärztekammer (BÄEK) an, welche wichtige Richtlinien, Leitlinien, Empfehlungen und Stellungnahmen auch zum Thema Organtransplantation erarbeitet [99, 101].

So konkretisiert die BÄEK den § 16 des TPG durch die Erstellung einer „Richtlinie zur Organtransplantation“ und gibt damit Hilfestellungen zu Fragen der Organvermittlung, Wartelistenführung sowie Darstellung der aktuellen wissenschaftliche Erkenntnisse zum Thema Herzinsuffizienz [101].

### **1.7.2 Patientenauswahl und patientengerechte Dringlichkeitsstufen**

Trotz Ausschöpfung aller konservativen und apparatetechnischen Behandlungsmöglichkeiten einer fortgeschrittenen Herzinsuffizienz erreichen viele Patienten keine adäquate Lebensqualität, zudem ist durch fortschreitende Endorganschädigung im Sinne einer Hypoperfusionssymptomatik ein Überleben oft nicht gesichert [101]. Als letzte Möglichkeit besteht für eine geringe Anzahl an Patienten (aufgrund des weiterhin bestehenden Organmangels) die Therapieoption der Herztransplantation [7, 102, 103], wenn durch die Transplantation gute Erfolgsaussichten bestehen [101]. Die aktuellen Leitlinien zur Herzinsuffizienz der ESC von 2016 geben eine Hilfestellung zur Auswahl „geeigneter“ Patienten und verweisen auf mögliche Kontraindikationen für eine Herztransplantation (Abbildung 1.14). In den aktuellen Richtlinien zur Organtransplantation der Bundesärztekammer finden sich ebenfalls „Präzisierungen“ der infrage kommenden Patientengruppe und Gründe für die Aufnahme in die Warteliste zur Herztransplantation [101].

<b>In Frage kommende Patienten</b>	Endstadium der Herzinsuffizienz mit schweren Symptomen, schlechter Prognose und ohne alternative Therapieoptionen Motivierte, gut informierte und emotional stabile Patienten Postoperative Compliance wahrscheinlich
<b>Kontraindikationen</b>	Aktive Infektion Schwere periphere arterielle und zerebrovaskuläre Erkrankung Medikamentös irreversible pulmonale Hypertonie (ein LVAD sollte erwogen werden mit anschließender Reevaluation der Eignung zur Transplantation) Tumorerkrankung (Zusammenarbeit mit Onkologen, um jeden Patienten nach seinem Risiko für ein Rezidiv zu stratifizieren) Irreversible Niereninsuffizienz (z.B. Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) Systemerkrankung mit Multiorganversagen Andere schwerwiegende Komorbiditäten mit schlechter Prognose BMI > 35 kg/m <sup>2</sup> vor Transplantation (Gewichtssenkung empfohlen, um BMI < 35 kg/m <sup>2</sup> zu erreichen) Gegenwärtiger Alkohol- oder Drogenabusus Jeder Patient, bei dem das soziale Umfeld zur adäquaten Versorgung im ambulanten Bereich als unzureichend angesehen wird

Abb. 1.14: Indikationen und Kontraindikationen zur Herztransplantation nach [36].

Die Auswahl der Patienten sollte multidisziplinär erfolgen und neben einer weitreichenden psychiatrischen/psychologischen Untersuchung, einem fachärztlichen Gutachten zur Tumorfreiheit auch Fragestellungen zu Systemerkrankungen, infektiologischem Status sowie kardiovaskulären Risikofaktoren beinhalten und letztendlich Kontraindikationen für eine Herztransplantation offenlegen.

Diese Entscheidung sollte durch eine interdisziplinäre Transplantationskonferenz erfolgen [101].

Die Einteilung der Dringlichkeitsstufen zur Organtransplantation Herz erfolgt anhand der Richtlinien der BÄEK. Grundsätzlich kann die Einteilung in eine hohe Dringlichkeitsstufe, eine elektive Transplantation oder einen Status „nicht transplantabel“ erfolgen.

Anzumerken ist, dass sich die Richtlinie der BÄEK in den letzten Jahren an die Begebenheiten angepasst hat und entsprechende Neuerungen aufgenommen wurden.

Patienten, welche sich in einem lebensbedrohlichem Krankheitsstadium befinden, werden in die hohe Dringlichkeitsstufe (High Urgency - HU) eingeteilt. Dies sind Patienten, die vor allen anderen Patienten mit geringerer Dringlichkeit transplantiert werden, welche sich in

stationärer Behandlung auf einer Intensivereinheit eines Krankenhauses befinden und der ständigen Überwachung der lebenswichtigen Organfunktionen bedürfen.

Dies sind vor allem Patienten, welche trotz hochdosierter Therapie mit Katecholaminen und/oder Phosphodiesterasehemmern nicht rekompensierbar sind [104].

Der Begriff des Hypoperfusionssyndroms wird als Entscheidungshilfe in den Richtlinien mit Gültigkeit ab 12.2019 verwendet, er umfasst Symptome der NYHA Klasse III und IV, deutlich eingeschränkte Parameter der Hämodynamik (erniedrigter Herzindex, deutlich abgesenkte gemischt-venöse Sättigung, erhöhter pulmonalkapillärer Wedge-Druck) sowie Zeichen der Endorganschädigung durch veränderte Laborparameter (Lactat, Bilirubin, GFR, Serum-Natrium) [101]. Zudem wird eine Abhängigkeit von Inotropika vorausgesetzt (Dobutamin, Milrinon oder Enoximon sowie Levosimendan) [101].

Die Einstufung in die Dringlichkeitsstufe HU erfolgt durch speziellen Antrag und unter Berücksichtigung der erwähnten Kriterien durch eine Auditorengruppe von 3 unabhängigen Gutachtern im Mehrheitsentscheid. Ein entsprechender HU-Status wurde in alten Richtlinien für jeweils 8 Wochen gewährt. In der aktuellen Richtlinie wird der Status „HU“ für zunächst 4 Wochen erteilt, muss aber dann durch Antrag erneuert werden und gilt dann für weitere 8 Wochen. Wiederholte Rechtsherzkatheteruntersuchungen im Zeitraum von 2 Wochen sind neuerlich ebenfalls zu dokumentieren. Der Status HU muss von jedem behandelnden Arzt regelmäßig durch Überprüfung der vorliegenden Befunde reevaluiert werden. Sollte sich der klinische Zustand des Patienten deutlich verbessern und damit den Status HU nicht mehr ausreichend rechtfertigen, so ist dies der Vermittlungsstelle mitzuteilen [101].

Alle Patienten, die nicht den Status HU erhalten aber durch die Transplantationskonferenz als transplantabel akzeptiert wurden, werden elektiv zur Herztransplantation gelistet [101].

Den Status „nicht transplantabel“ erhalten Patienten, welche aufgrund von passageren Kontraindikationen einer jederzeit möglichen Transplantation nicht zugänglich sind. Dies können deutliche Verschlechterungen des klinischen Zustandes, beispielsweise durch schwere Infektionen oder hochdosierte Katecholamintherapien sein. Eine Wiederaufnahme in den Status transplantabel ist jederzeit durch Meldung des Transplantationszentrums möglich, eine Rückkehr in den HU-Status erfolgt nur durch erneute begründete Antragstellung.

Im Jahr 2019 befanden sich Deutschland insgesamt 1136 Patienten auf der Warteliste für eine Herztransplantation, 344 Herztransplantationen wurden durchgeführt [99].

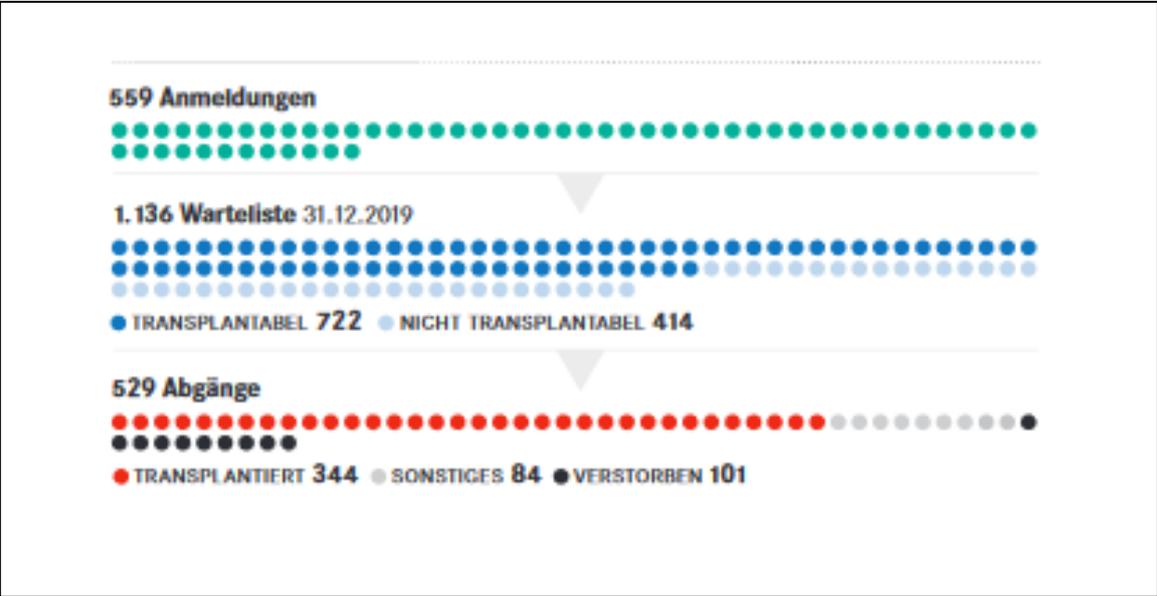


Abb. 1.15: Darstellung der Warteliste zur Herztransplantation inkl. Zu- und Abgängen im Jahr 2019 nach [99].

## 1.8 Zielsetzung

Seit seiner Markteinführung im Jahre 2000 wurde der Wirkstoff Levosimendan in der Therapie als Kalzium-Sensitizer mehr als 1,5 Millionen Mal zur Behandlung der akuten dekompensierten und fortgeschrittenen Herzinsuffizienz eingesetzt. Eine Vielzahl von kleinen und multizentrischen Studien sowie Metaanalysen zeigten die Wirksamkeit, Sicherheit und positive Wertschöpfung für die behandelten Patienten.

In der frühen Phase der Zulassung noch kritisch beäugt und zurückhaltend verordnet, zeigte sich in den letzten Jahren eine zunehmende Bereitschaft zur Therapie mit Levosimendan. Eine breite Diskussion über Nutzen und Risiken, auch im Hinblick auf die Verordnung „klassischer“ Inotropika, führte zu einer Aufnahme in Leit- und Richtlinien unterschiedlicher Gremien [36, 101].

Diese Arbeit soll die intermittierende Therapie mit Levosimendan bei hospitalisierten Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz vor geplanter Herztransplantation (HU-Status durch Eurotransplant genehmigt, kontinuierliche Monitorüberwachung auf der Intensivstation) hinsichtlich

- der Effektivität durch Stabilisierung und/oder Verbesserung der hämodynamischen Parameter
- der Sicherheit durch Dokumentation von unerwünschten Ereignissen während und nach der Therapie mit Levosimendan
- der Vereinbarkeit mit medikamentöser Basistherapien zur Herzinsuffizienz
- der Mortalität innerhalb des Beobachtungszeitraums

als „Brückentherapie“ evaluieren.

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Untersuchungskollektiv**

#### **2.1.1. Patientenkollektiv und Studiendesign**

Das zu untersuchende Kollektiv ergab sich aus einem Gesamtkollektiv von 95 Patienten, welche im Zeitraum vom 01.01.2011 – 31.05.2018 auf der Intensivstation des Krankenhauses Neuwittelsbach in München hochdringlich (HU) auf eine Herztransplantation warteten und intensivmedizinisch therapiert wurden. In der vorliegenden monozentrischen open-label-Studie wurden retrospektiv Daten von insgesamt 34 Patienten erhoben, welche repetitiv mit dem Kalzium-Sensitizer Levosimendan behandelt wurden. Weitere vasoaktive oder positiv inotrope Medikamente erhielten die ausgewählten Patienten im Beobachtungszeitraum nicht.

Das untersuchte Patientenkollektiv beinhaltete ausschließlich Patienten mit HU-Status zur Herztransplantation bei fortgeschrittener Herzinsuffizienz.

Der Beobachtungszeitraum eines Patienten begann mit der Aufnahme auf die Intensivstation und endete bei Verlegung des Patienten an das Universitätsklinikum Großhadern der LMU München zur Weiterbehandlung (zur Implantation von Herzunterstützungssystemen oder Antikörpertherapien) oder zur geplanten Herztransplantation. Drei Patienten verstarben während der Wartezeit auf der Intensivstation am Krankenhaus der Barmherzigen Schwestern.

#### **2.1.2 Erfassung patientenbezogener Daten**

Die Abrechnung von Krankenhausleistungen erfolgt in Deutschland überwiegend durch sogenannte Fallpauschalen, welche sich aus einer Verknüpfung von ICD-10-Codes für Erkrankungen sowie OPS-Codes für erbrachte Leistungen zusammensetzen.

Die stationäre Behandlung von Patienten mit HU-Status zur Herztransplantation wird ebenfalls über einen ICD-10-Code abgerechnet. Dieser Code (F37Z - Längerer stationärer Aufenthalt vor Transplantation bei hoher Dringlichkeitsstufe bei Krankheiten und Störungen

des Kreislaufsystems) identifizierte alle Patienten, welche im Beobachtungszeitraum auf der Intensivstation behandelt wurden. Dies waren insgesamt 95 Patienten, welche sowohl mit positiv inotropen Medikamenten (Dobutamin, Milrinon, Levosimendan) behandelt wurden oder aufgrund von implantierten Herzunterstützungssystemen ohne die Behandlung von Inotropika während der Wartezeit behandelt wurden. Durch die Eingabe der Prozeduren-Verschlüsselung (6-004.d – Levosimendan parenteral) wurden in der entsprechenden Suchmaske des Klinikinformationssystems bei entsprechender Eingabe von Aufnahme- und Entlassdatum all diejenigen Patienten ausgewiesen, welche sowohl intensivmedizinisch überwacht wurden (F37Z) als auch Levosimendan erhalten hatten. So ließ sich eine vollständige Liste aller in Frage kommenden Patienten generieren.

Die Datenerfassung erfolgte aus archivierten Krankenakten, welche im Zentralarchiv entliehen und ausschließlich zum Zwecke der Auswertung eingesehen und anschließend pseudonymisiert in einer Excel-Tabelle dokumentiert wurden.

Neben den vorliegenden Krankenakten wurden auch gespeicherte Befunde im klinikinternen Speichermedium eingesehen.

Neben der Dokumentation von allgemeinen Patientendaten (Geschlecht, Alter, Blutgruppe, Aufnahme- und Entlassdatum, Genese der Grunderkrankung, aktuelle Medikation) wurden Informationen über den HU-Status und der zugehörigen Wartezeit, wichtige klinische Zielgrößen (häodynamische Parameter der Rechtsherzkatheter-Untersuchung [CI, HZV, Sättigungsparameter, invasive Druckwerte in Herzkammern und Ausflusstrakt]) sowie Laborparameter (Blutsalze, Nierenfunktionsparameter, BNP, Hb, CRP), Infusionsschemata der Levosimendangabe und auftretende unerwünschte Ereignisse dokumentiert.

Im Abschnitt – tabellarische Datensammlung - werden die festgelegten Kriterien genauer erläutert.

Die retrospektive Datenanalyse der pseudonymisierten Daten wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der LMU München am 08.01.2019 genehmigt (Projekt Nr.: 18-854).

## 2.2. Methodik

### 2.2.1. Tabellarische Datensammlung

Um die Fülle an Patientendaten und klinischen Parametern dauerhaft zu sichern und statistisch auszuwerten, erfolgte die Speicherung der Informationen in übersichtlichen Exceltabellen.

In Tabelle 2.1 wurden patientenbezogene Daten inklusiv implantierter Schrittmachersysteme und bekannte Vorhoffrhythmusstörungen notiert. Neben **Patienteninitialen, Geschlecht und Geburtsdatum** erfolgte auch die Eintragung des **Todes während der Wartezeit** (J/N). Um der Pseudonymisierung Rechnung zu tragen, wurden die Geburtsdaten nach Dokumentation des Patientenalters gelöscht. Die Genese der **Kardiomyopathien** (CMP) wurde in der Spalte CMP festgehalten. Dabei erfolgte die Unterscheidung in ischämische CMP (1), dilatative Kardiomyopathie (2), angeborene Vitien (3) und andere CMP [4 (z.B. ARVC – arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie)]. Da sich die **Blutgruppe** (A, B, AB, O) eines Patienten auf die Wartezeit und damit auf die Länge des stationären Aufenthalts auswirkte wurde diese mit aufgenommen.

Wie bereits beschrieben erfolgt die Einteilung der symptomatischen Herzinsuffizienz in der NYHA-Klassifizierung I-IV. Entsprechend wurde den Patienten die **zugrundeliegende NYHA-Klasse** (I, II, III, IV) zugeteilt. In der täglichen Dokumentation von Herzpatienten auf einer Intensivstation erfolgt neben der regelmäßigen Kenntnisnahme der Vitalparameter auch eine tägliche **Gewichtskontrolle**, soweit dies der Allgemeinzustand des Patienten dies zulässt. Daraus wurde der entsprechende **Bodymass-Index** (BMI) errechnet. Der BMI setzt das Körpergewicht in Kilogramm mit der Körpergröße in m zum Quadrat (m<sup>2</sup>) ins Verhältnis. Das Vorhandensein von **implantierten Cardioverter-Defibrillatoren** [J/N (ICD)] sowie **kardialen Resynchronisationstherapiegeräten** [J/N (CRT)] wurde dokumentiert, ebenso vorbekannte **Vorhoffrhythmusstörungen** [J/N (Vorhofflimmern, Vorhofflattern)].

Patient	M/W	Geb.-Dat	Tod	CMP	Blutgruppe	NYHA	Gewicht	BMI	ICD	CRT	AF
N.N.	M	D/M/J	N	2	AB	3	70 kg	24,2	J	N	N

Tab. 2.1: Ausschnitt der erstellten Excel-Tabelle mit patientenbezogenen Daten inkl. implantierter Schrittmachersysteme und bekannter Vorhoffrhythmusstörungen.

Zur Bestimmung der **Wartezeit** (WZ in Tagen und Monaten) und dem daraus errechneten Überleben wurden Daten zum **Aufnahmezeitpunkt** wie auch der **Entlassung** oder Verlegung und damit Beendigung der Beobachtung gesammelt (siehe Tab. 2.2).

Als **Erste Listung** wurde das Datum festgelegt, an welchem der Patient nach Antrag und Gutachten zum ersten Male den Status HU erhalten hatte, auch wenn dieser Zeitpunkt vor der stationären Aufnahme am Krankenhaus der Barmherzigen Schwestern lag. Das Aufnahmedatum stellte das Datum der stationären Aufnahme auf die Intensivstation dar. Bei der Behandlung der Herzinsuffizienz stellen implantierte Herzkreislaufunterstützungssysteme eine Behandlungsoption dar. Inwieweit Patienten mit **mono- oder biventrikulären Unterstützungssystemen** ausgestattet waren, wurde inklusiv **Implantationsdatum** festgehalten.

In vereinzelt Fällen musste die stationäre Behandlung in unserem Haus vor Transplantation beendet werden, entweder aufgrund der Notwendigkeit der Implantation von Unterstützungssystemen oder zur Antikörpertherapie bei erhöhter HLA-Antikörperlast und entsprechender Verlegung in das Klinikum Großhadern der LMU München.

Neben dem Zeitpunkt der Verlegung wurden auch Informationen über die **primär erfolgreiche Transplantationsoperation** (HTx) als auch über den Zeitpunkt der Verlegung von der **herzchirurgischen Intensivstation** (HTx-ÜL) dokumentiert.

Erste Listung	Aufnahmedatum	LVAD/ BiVAD	Assist-Datum	Entlassung vor HTx	HTx-Datum	HTx	WZ Tage	WZ Monat (30d)	HTx -ÜL	Re-HTx
D/M/J	D/M/J	J/N	D/M/J	D/M/J	D/M/J	J/N	10	0,33	J/N	J/N

Tab. 2.2: Ausschnitt der erstellten Excel-Tabelle mit Dokumentation von Aufnahme- und Entlassdatum zur Berechnung der Wartezeit sowie Daten zum intra- und postoperativen Verlauf.

Die Ultraschalluntersuchung des Herzens (Echokardiographie) stellt neben der Elektrokardiographie (EKG) die wichtigste nichtinvasive Untersuchungsmethode bei der Beurteilung der Funktionalität des Herzens und zur Befundung möglicher Erkrankungen an Geweben und Herzklappen dar. Die Untersuchungen der in dieser Studie eingeschlossenen Patienten erfolgte mit einem Ultraschallgerät der Firma Philips (Modell IE 33). In regelmäßigen Abständen wurden sowohl die Funktionsweise der Herzmuskulatur und der

daraus resultierenden **Auswurfleistung** (Ejektionsfraktion, EF), als auch die Funktionsweise der Herzklappen und das Verhältnis der Herzkammern zueinander untersucht.

Im Verlauf einer stationären Patientenversorgung kommt es trotz sorgfältiger Therapieplanung immer wieder zu nichtvorhersehbaren Krankheitsverläufen, welche die Änderung der Therapieplanung und möglicherweise die Veränderung der Medikation, Wahl der weiterversorgenden medizinischen Fachrichtung oder die Hinzunahme von vermehrten apparativen Behandlungsmethoden erforderlich machen.

In dieser Studie wurden die Veränderungen des Krankheitsverlaufs sowohl im gesamten Aufenthalt (stationäre Aufnahme bis stationäre Entlassung) als auch während der Zeit der Medikamentengabe untersucht.

Kommt es in einer klinischen Studie mit einem (Prüf-)Medikament während der Verordnung zu unerwünschten Ereignissen (**adverse events**), so werden diese sorgfältig dokumentiert und anschließend überprüft, ob es sich möglicherweise um eine bekannte Nebenwirkung handelte oder doch ein unerwünschtes Ereignis eingetreten war. In dieser Studie wurden als unerwünschte Ereignisse eine Defibrillation bei Kammertachykardien (1), eine notwendige Intubation und anschließende künstliche Beatmung (2), eine notwendige manuelle kardiopulmonale Reanimation (3) oder die Notwendigkeit eines Nierenersatzverfahrens (4) definiert.

Während der gesamten stationären Betreuung der Patienten auf der Intensivstation erfolgte eine kontinuierliche Rhythmusüberwachung mit Hilfe einer Monitoranlage des Herstellers GE Healthcare mit Überwachungsmonitoren des Typs Datex-Ohmeda S/5<sup>TM</sup> Critical Care, angeschlossen an der Zentraleinheit iCentral von GE Healthcare.

Zusätzlich wurde in dieser Studie der Zeitraum ab Levosimendangabe für insgesamt 7 Tage genauer betrachtet. Dort erfolgte die Dokumentation von Salven [1(mehr als 5 ventrikuläre Extrasystolen)], niederfrequenten und hochfrequenten Kammertachykardien (2) oder Kammerflimmern (3).

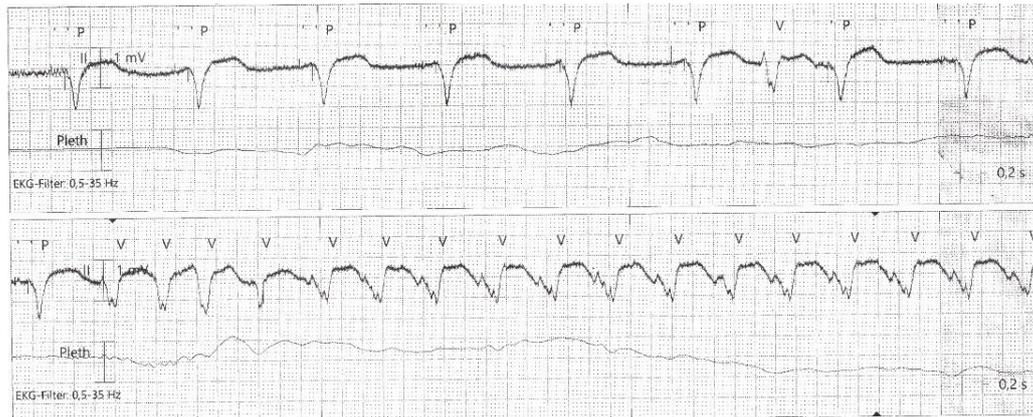


Abb. 2.1: Ausschnitt einer Monitorüberwachung mit Dokumentation einer beginnenden Kammertachykardie.

Im einleitenden Abschnitt wurde die Bedeutung der medikamentösen Therapie der fortgeschrittenen Herzinsuffizienz dargestellt. Zur medikamentösen Basistherapie erhielten die Patienten eine Kombination aus diuretisch wirkenden Medikamenten, Medikamente zur Herzentlastung oder zur antiarrhythmischen Therapie. Die Gabe von **Furosemid** (J/N), **ACE-Hemmer** oder **AT-1-Antagonist** (J/N), **Spirolacton** (J/N), **β-Blocker** (J/N) oder **Amiodaron** (J/N) wurde in die Übersicht eingepflegt.

EF	Adverse Event	Cardiac Event	Furosemid	ACE-H./ARB	Spirolacton	β-Blocker	Amiodaron
18 %	0	0	J	N	J	J	N

Tab. 2.3: Ausschnitt der erstellten Excel-Tabelle mit Daten zur EF, Komplikationen sowie Aufschlüsselung der Medikamenteneinnahme.

Bei Patienten mit chronischen Herzerkrankungen spielt die regelmäßige Kontrolle von wichtigen Laborparametern zur Überprüfung der Funktion der inneren Organe im Zusammenspiel mit der verordneten Medikation und der bestehenden Grunderkrankung eine wesentliche Rolle. So erhielten alle Patienten während ihres stationären Aufenthalts wöchentliche Bestimmungen von Blutbild, Leber- und Nierenfunktionsparametern, Blutsalzkonzentrationen sowie Blutgerinnungsveränderungen (siehe Abbildung 2.2). Der Herzinsuffizienzmarker BNP wurde in 2-wöchigen Intervallen dokumentiert.

Analyse	Auftrags Nr. Entnahme Datum Entnahme Zeit		INT	INT	INT	INT	INT
	Einheit	Referenzber.					
<b>Hämatologie</b>							
Leukozyten	10 <sup>3</sup> /μl	4.3-10	8.0	6.6	5.8	7.2	
Erythrozyten	10 <sup>6</sup> /μl	4.4-5.9	4.76	4.77	4.48	5.07	
Hämoglobin	g/dl	14-18	13.7	13.8	12.8	14.5	
Hämatokrit	%	40-52	40.4	39.8	37.1	41.6	
MCV	f1	81-95	84.9	83.4	82.8	82.1	
MCH	pg	26-34	28.8	28.9	28.6	28.6	
MCHC	g/dl	30-36	33.9	34.7	34.5	34.9	
Thrombozyten	10 <sup>3</sup> /μl	130-400	156	157	151	169	
<b>Card.Marker</b>							
BNP (LIA)	ng/l	< 40	436.8 +			148.6 +	
<b>Klinische Chemie</b>							
Ges. Bilirubin	mg/dl	0.3 - 1.2	1.28 +	1.24 +	0.98	1.10	
Bilirubin direkt	mg/dl	< 0.20				0.14	
GOT	U/l	< 35	23	26		32	
GPT	U/l	< 45	34	37		51 +	
Cholinesterase	kIU/l	4.62 - 11.5	7.82				
GGT	U/l	< 55	68 +	62 +		63 +	
Natrium im Serum	mmol/l	136 - 146	135 -	133 -	133 -	134 -	134 -
Kalium im Serum	mmol/l	3.50 - 5.10	4.15	3.99	3.81	3.58	3.48 -
c-reakt. Protein	mg/l	< 5.0	14.30 +	9.10 +		<5	
Harnstoff	mg/dl	17-43	60 +	63 +	56 +	77 +	79 +
Kreatinin	mg/dl	0.84-1.25	1.30 +	1.35 +	1.22	1.43 +	1.35 +
GFR (CKD-EPI)	ml/min/1.73	>60	65.4	62.5	70.7	58.3 -	62.5
Harnsäure	mg/dl	3.5 - 7.2	8.8 +	8.9 +		10.6 ++	
Magnesium	mg/dl	1.8 - 2.6	2.31			2.37	
<b>Eisenstatus</b>							
Eisen	μg/dl	70 - 180			65 -		
Transferrin	mg/dl	200-360			219		
Transferrin-Sättigung	%	16-45			21.0		
Ferritin	ng/ml	22-275			127.3		
<b>Gerinnung</b>							
INR		0.85-1.25	1.08	1.09		1.08	
Quick	%	70-130	86	83		86	
PTT	Sek	24.5-32.8	26.1	26.0		25.4	

Abb. 2.2: Ausschnitt einer Routine-Laboruntersuchung.

Die Laboruntersuchungen wurden an einem Gerät der Firma Abbott mit dem Modell i1000SR durchgeführt.

Für die Bestimmung der Laborparameter, während der Levosimendangabe wurden drei Zeitpunkte festgelegt. Das erste Intervall erstreckte sich zwischen null und sechs Tagen vor der Gabe von Levosimendan (Intervall I). Das zweite Intervall begann vier bis acht Tage nach der Infusion (Intervall II), der letzte Betrachtungszeitpunkt lag 14 bis 20 Tage nach der letzten Levosimendan-Gabe (Intervall III). Die Laborparameter mit besonderer Betrachtung sind in Abb. 2.3 dargestellt.

Die **Elektrolyte** wurden in der Einheit mmol/l bestimmt, **Kreatinin** und **Harnstoff** in der Einheit mg/dl, die **Glomeruläre Filtrationsrate (GFR)** erhielt die Einheit ml/min/1.73m<sup>2</sup> und wurde mit der CKD-EPI-Formel berechnet. Im Gegensatz zur MDRD-Formel werden in der CKD-EPI-Formel Einflussgrößen wie Hautfarbe, Geschlecht und Kreatininwerte berücksichtigt und diese liefert daher exaktere Werte [105].

Die **Bilirubinwertangabe** erfolgte in mg/dl, die Angabe des **B-Typ Natriuretisches Peptid** (BNP) erfolgte in ng/l, das **C-reaktive Protein** wurde in der Einheit mg/l und der **Hämoglobinwert** in der Einheit g/dl bestimmt. Die genauen Referenzbereiche können der Abb. 2.2 entnommen werden.

LABOR	Na	Ka	Krea	Harnstoff	GFR	Bili	BNP	CRP	Hb
D/M/J	134	3,91	1,19	125	>60	0,8	2647	<5	11,8

Tab. 2.4: Exemplarische Laborparameter während der Levosimendangabe.

Zur Beurteilung des **Herzeitvolumens** bei fortgeschrittener Herzinsuffizienz, sowie die Bestimmung der invasiv gemessenen Druckverhältnisse des rechten Herzens im Blutflussverlauf (**rechter Vorhof, rechte Herzkammer, Pulmonalarterie**) wurden Daten aus den vorliegenden **Rechtsherzkatheter-Untersuchungen** gesammelt. Zudem erfolgte die Berechnung des **pulmonalen Gefäßwiderstands (PVR)** aus den Daten der Wedge-Druck- und HZV-Messung und Übernahme der Werte der **zentralvenösen Sättigung**. Die Druckwerte wurden jeweils systolisch, diastolisch als auch als Mittelwert gespeichert. Über die praktische Durchführung hinsichtlich der Vorbereitungen, des Zugangsweges, der Messungen und Interpretation der Messergebnisse wird auf weiterführende Literatur verwiesen.

RHK	CI	HZV	PAs	PA <sub>d</sub>	PA <sub>m</sub>	PC <sub>s</sub>	PC <sub>d</sub>	PC <sub>m</sub>	RV <sub>s</sub>	RV <sub>d</sub>	RV <sub>m</sub>	PVR	O <sub>2</sub> %
D/M/J	1,6	2,8	64	36	47	47	32	38	68	3	29	3,2	56

Tab. 2.5: Exemplarische Daten aus den vorliegenden Rechtsherzkatheter-Untersuchungen.

### 2.2.2. Gabe von Levosimendan als Infusionslösung

Die Gabe von Levosimendan erfolgte in enger ärztlicher Zusammenarbeit und unter Einbindung erhobener Laborparameter und anhand des klinischen Zustands der Patienten. Es wurde das **Datum der Gabe**, der **Zeitraum seit der vorangegangenen Applikation** sowie die **verabreichte Dosis** dokumentiert.

Levosimendan	Levosimendan - Intervall	Levosimendan - Dosierung
D/M/J	Zeitpunkt der letzten Levosimendangabe	0,1 µg/kg/min oder 0,05 µg/kg/min

Tab. 2.6: Dokumentation von Zeitpunkt, Intervall seit der letzten Applikation, Dosierung von Levosimendan.

Die Infusionslösung wurde nach Herstellerangaben gemischt. Dazu wurden 12,5 mg Levosimendan (Simdax® 2,5 mg/ml – Durchstechflasche der Firma Orion Pharma) in 500 ml einer 5% Glukoselösung aufgelöst. Jeder Patient erhielt die gleiche Gesamtdosis.

Von den insgesamt 34 aufgenommenen Patienten erhielten sieben Patienten eine Dosierung von 0,05 µg/kg/min, 27 Patienten erhielten eine Dosierung von 0,1 µg/kg/min.

Auf Bolusgaben wurde verzichtet.

Der Applikationszyklus betrug in der Regel 2 - 4 Wochen. Zwei Patienten erhielten Levosimendan nach 4 beziehungsweise 6 Wochen.

Die Entscheidung über den Zyklus sowie die Dosierung µg/kg/min richtete sich nach dem klinischen Gesamtzustand, den erhobenen Labor- und hämodynamischen Parametern.

## 2.3 Statistische Auswertungen

Die statistischen Analysen erfolgten mit dem Statistikprogramm R Version 4.0.2 für Microsoft Windows. Die deskriptiven Daten wurden mittels absoluter und relativer Häufigkeit sowie Mittelwert, Median und Standardabweichung dargestellt.

Zur Überprüfung der Forschungsfragen wurde der Wilcoxon-Rangsummentest für verbundene Stichproben angewendet, da dieser der Normalverteilungsannahme der Rohdaten nicht bedarf.

Als Signifikanzniveau wurde für sämtliche Tests 5% ( $p < 0,05$ ) verwendet.

Statistische Beratung erfolgte durch das Institut für Medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie (IBE) der LMU München sowie durch die Hanseatic Statistics.

## **3. Ergebnisse**

### **3.1 Angaben zum Patientenkollektiv**

#### **3.1.1 Beschreibung der Patienten anhand individueller Charakteristika**

##### **3.1.1.1 Altersverteilung, Genese der Kardiomyopathie, BMI, NYHA-Klassifikation und Vorhofflimmern**

Unter den eingeschlossenen Patienten befanden sich 6 Frauen (18%) und 28 Männer (82%) im Alter von 21 – 65 Jahren (mittleres Alter  $51 \pm 10$  Jahre).

Die Genese der Kardiomyopathie sowie der BMI und das NYHA-Stadium sind der Tabelle 3.1 zu entnehmen. Patienten mit angeborenen Vitien waren im Beobachtungszeitraum nicht stationär behandelt worden.

Patient	Genese der Kardiomyopathie	Body Mass Index	NYHA-Stadium	Vorhofflimmern (vorbekannt)
1	dilatative CMP	21,5	3	Nein
2	dilatative CMP	19,6	4	Nein
3	Ischämische CMP	20,4	3	Nein
4	Ischämische CMP	29,4	4	Nein
5	dilatative CMP	24,1	3	Nein
6	Ischämische CMP	23,3	3	Nein
7	dilatative CMP	24,6	4	Nein
8	dilatative CMP	22,6	4	Ja
9	Ischämische CMP	25,6	3	Ja
10	Ischämische CMP	28,7	4	Ja
11	dilatative CMP	30,4	3	Ja
12	Ischämische CMP	25,1	4	Nein
13	dilatative CMP	27,5	4	Nein
14	ARVC	24,6	3	Ja
15	dilatative CMP	17,6	3	Ja
16	dilatative CMP	24,7	4	Ja
17	dilatative CMP	23,1	4	Nein
18	Ischämische CMP	29,7	3	Ja
19	dilatative CMP	23,9	3	Ja
20	dilatative CMP	28,5	3	Nein
21	dilatative CMP	22,2	4	Ja
22	ARVC	20,8	4	Ja
23	ARVC	31,8	4	Nein
24	Ischämische CMP	29,6	4	Nein
25	dilatative CMP	29,0	3	Ja
26	dilatative CMP	21,0	4	Ja
27	Ischämische CMP	25,2	4	Nein
28	ARVC	25,7	3	Ja
29	Ischämische CMP	25,0	4	Nein
30	Ischämische CMP	22,0	4	Nein
31	dilatative CMP	30,9	4	Nein
32	dilatative CMP	29,6	4	Ja
33	dilatative CMP	22,3	4	Nein
34	dilatative CMP	21,8	3	Ja

Tab. 3.1: Daten zu Genese der Kardiomyopathie Altersverteilung, Genese der Kardiomyopathie, BMI, NYHA-Klassifikation und Vorhofflimmern.

### 3.1.1.2 Apparatetechnische Versorgung mit LVAD-System und/oder ICD-/CRT-System

Zum Aufnahmezeitpunkt auf die Intensivstation hatten 6 Patienten (18%) ein linksventrikuläres Unterstützungssystem (HeartWare – HVAD-System) implantiert. In vier dieser Fälle waren wiederkehrende Kammertachykardien und in zwei Fällen nicht beherrschbare Infektionen an den Schlauchsystemen und Zugangsleitungen ursächlich für eine HU-Listung.

Die Kontingenztabelle (Abbildung 3.1) zeigt die gemeinsame Verteilung von ICD- und CRT-Geräten.

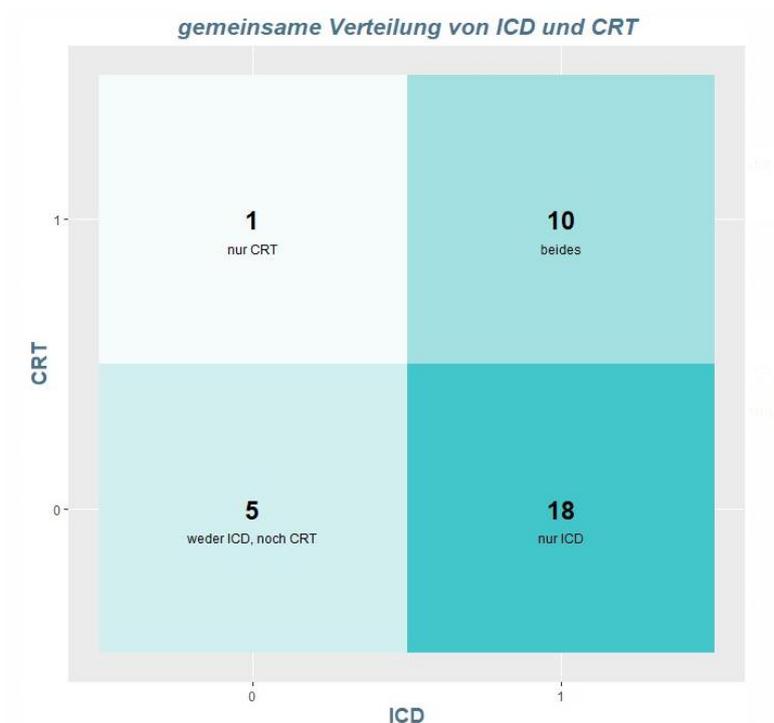


Abb. 3.1: Gemeinsame Verteilung von implantierten ICD- und CRT-Geräten.

### 3.1.1.3 Zusammenhänge zwischen Blutgruppe und Wartezeit

Die Verteilung der Blutgruppen innerhalb des eingeschlossenen Patientenkollektivs ist in Abbildung 3.2 aufgeführt.

Betrachtet man die Wartezeit innerhalb einer Blutgruppe, so hatten Patienten mit der Blutgruppe 0 mit Abstand die längste Wartezeit zwischen 2,33 und 12,27 Monaten (mittlere

Wartezeit  $5,49 \pm 3,22$  Monaten). Die kürzeste Wartezeit fand sich bei Patienten mit der Blutgruppe AB, diese warteten zwischen 0,23 und 1,17 Monaten (mittlere Wartezeit  $0,58 \pm 0,52$  Monaten) auf ein Spenderorgan. Patienten mit der Blutgruppe A hatten eine Wartezeit von 0,57 – 3,20 Monaten (mittlere Wartezeit  $1,44 \pm 0,94$  Monaten), Patienten mit der Blutgruppe B eine Wartezeit von 0,53 – 2,10 Monaten (mittlere Wartezeit  $1,31 \pm 1,11$  Monaten).

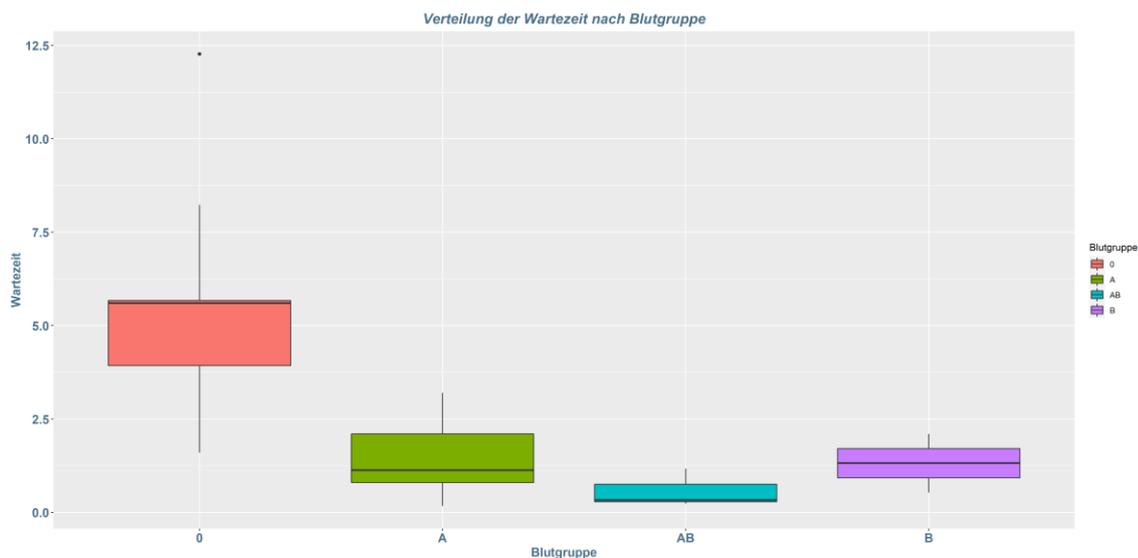


Abb. 3.2: Verteilung der Wartezeit (in Monaten) nach Blutgruppen.

### 3.1.1.4 Verteilung der medikamentösen Basistherapie

Alle Patienten erhielten eine medikamentöse Basistherapie zur Herzinsuffizienzbehandlung (Abbildung 3.3). Insgesamt 34 Patienten (100%) erhielten zur Rekompensation und Behandlung des Flüssigkeitshaushalts das Schleifendiuretikum Furosemid, 31 Patienten (91%) erhielten das kaliumsparende Diuretikum Spironolacton.

Zur Behandlung der Vor- und Nachlast, zur Kontrolle der Wasserausscheidung und zur Stabilisierung der Herzinsuffizienz erhielten, je nach vertretbaren Blutdruckwerten, 12 Patienten (35%) entweder einen ACE-Hemmer oder einen Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten.

Insgesamt 21 Patienten (62%) erhielten einen  $\beta$ -Blocker zu ihrer täglichen Basismedikation. Lediglich 4 Patienten (12%) erhielten zur antiarrhythmischen Therapie das Medikament Amiodaron.

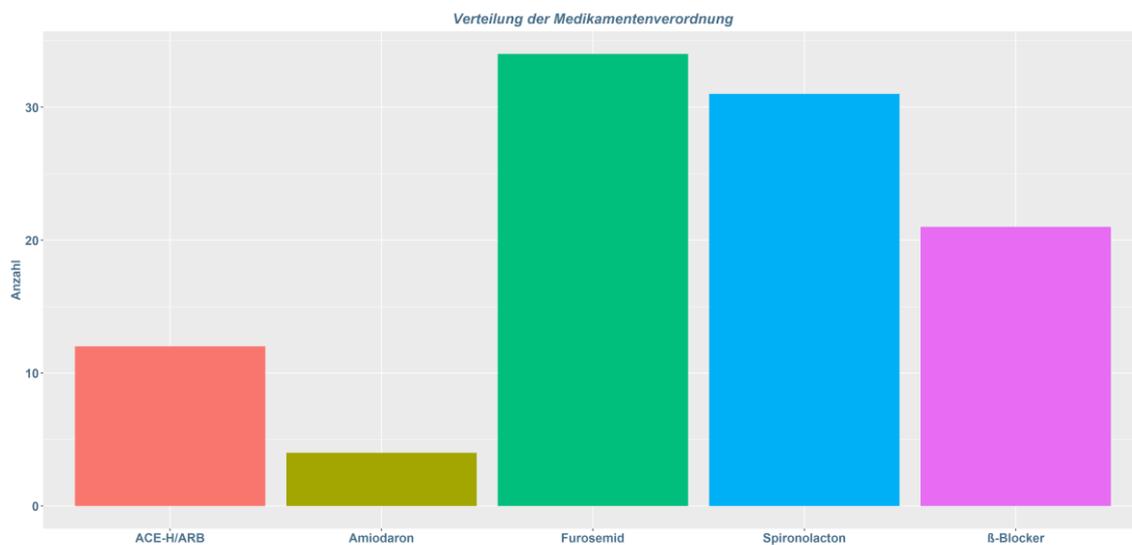


Abb. 3.3: Verteilung der medikamentösen Basistherapie.

## 3.2 Einfluss von Levosimendan

Nachfolgend werden exemplarisch die alleinigen Messergebnisse nach stationärer Aufnahme dargestellt (Erstgabe von Levosimendan). Durch die Verlegung von Patienten kommt es bei Folgemessungen zu Beobachtungs- bzw. Informationsverlusten und dadurch zu nicht statistisch verwertbaren Ergebnissen.

### 3.2.1 Einfluss von Levosimendan auf das Auftreten von „cardiac events“

Der Beobachtungszeitraum zur Dokumentation von Rhythmusstörungen begann mit dem Beginn der Levosimendan-Infusion für insgesamt 7 Tage. In diesem Zeitraum zeigten 6 Patienten ventrikuläre Salven (18%) sowie 8 Patienten ventrikuläre Tachykardien (24%). Bei 3 Patienten war ein gehäuftes Auftreten von ventrikulären Tachykardien vorbekannt. Eine spezielle rhythmusstabilisierende Therapie wurde bei keinem Patienten während der Levosimendangabe notwendig.

Rhythmusstörungen in Form von Kammerflattern/Kammerflimmern wurden nicht dokumentiert.

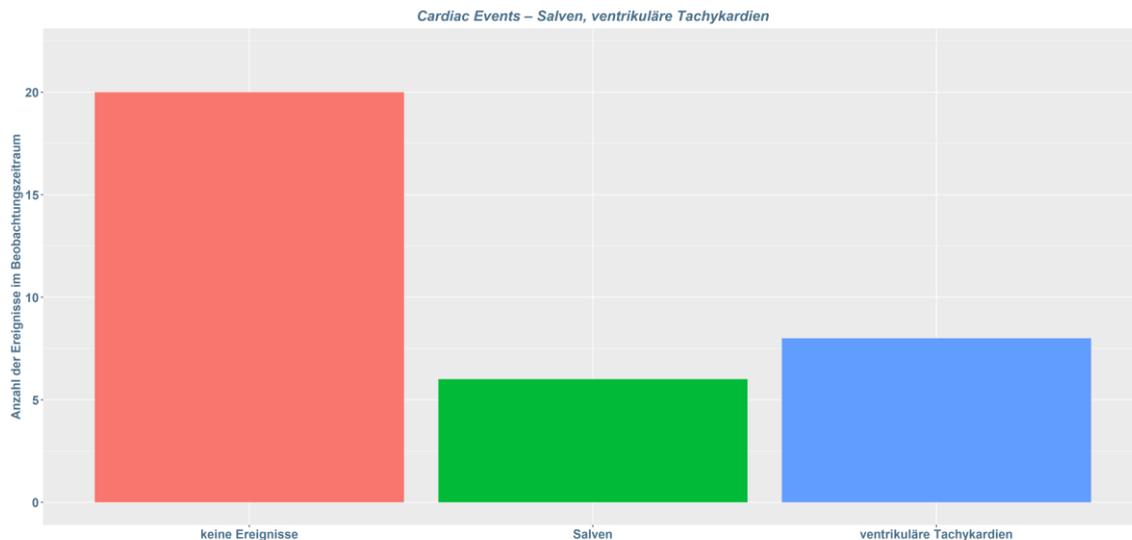


Abb. 3.4: Darstellung von dokumentierten Salven und ventrikulären Tachykardien.

### **3.2.2 Einfluss von Levosimendan auf das Auftreten von „adverse events“**

In dieser Studie wurden als „adverse events“ eine notwendige Defibrillation bei Kammertachykardien, eine notwendige Intubation und anschließende künstliche Beatmung, eine notwendige manuelle kardiopulmonale Reanimation oder die Notwendigkeit eines Nierenersatzverfahrens definiert. Keines dieser Ereignisse trat in Zusammenhang mit der Gabe von Levosimendan auf. Die im Verlauf durchgeführten Reanimationen sind mit der jeweilig fortschreitenden Grunderkrankung in Zusammenhang zu bringen.

### **3.2.3 Einfluss von Levosimendan auf untersuchte Parameter**

Der Einfluss von Levosimendan auf die Laborparameter Natrium, Kalium, Kreatinin, Harnstoff, Glomeruläre Filtrationsrate, Hämoglobin, Bilirubin, BNP und C-reaktives Protein wurde jeweils am Intervall I (zwischen null und sechs Tagen vor der Gabe von Levosimendan), Intervall II (vier bis acht Tage nach der Infusion) sowie Intervall III (14 bis 20 Tage nach der letzten Levosimendan-Gabe) bestimmt.

Grundsätzlich wurde das Intervall I mit Intervall II (vor und nach der Gabe) sowie zwischen Intervall II und Intervall III (nach Gabe und Zeitraum zwischen der nächsten Gabe) verglichen.

## Natrium

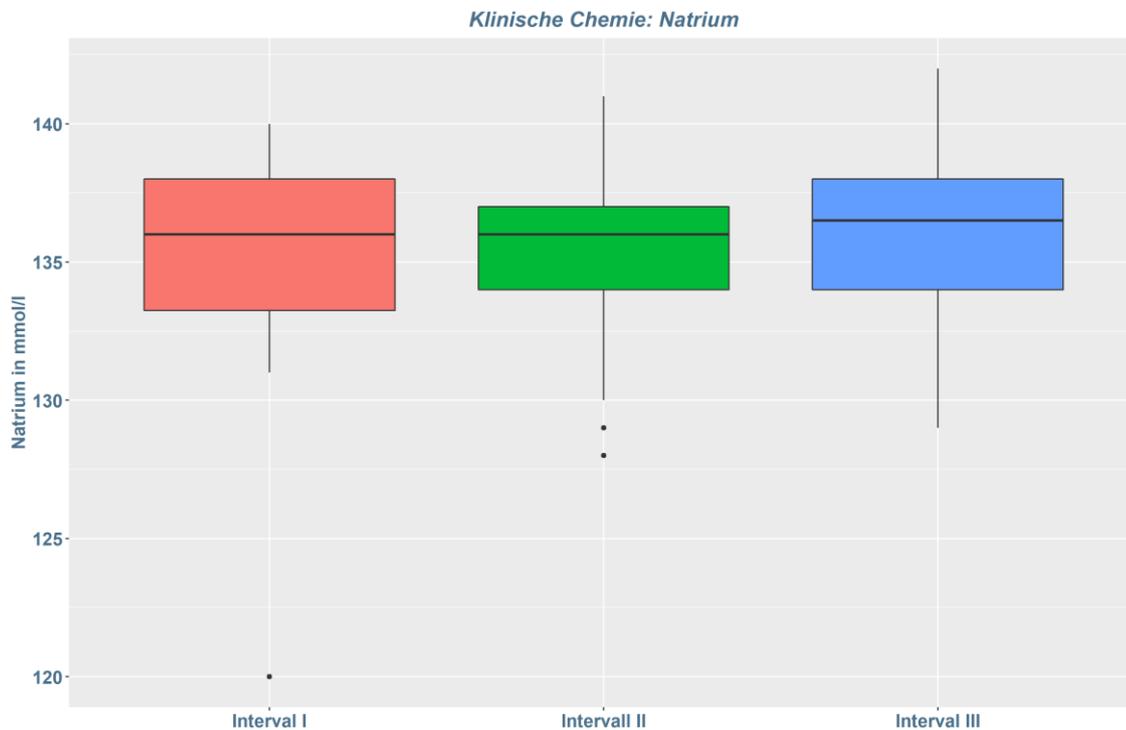


Abb. 3.5: Änderungsverhalten des Blutsalzes Natrium über die Intervalle I, II, III.

Die Tabelle 3.2 zeigt die errechneten Mittelwerte, Standardabweichungen und Mediane sowie den errechneten p-Wert zur Beurteilung der Signifikanz einer Änderung von Natrium. Anhand der p-Werte zeigt sich keine Signifikanz, die Levosimendangabe zeigt keine Veränderung an der Natriumkonzentration.

	Mittelwert	Standardabweichung	Median
<b>Natrium Intervall I</b>	135,21	3,76	136
p-Wert	<b>0,79172</b> (Testrichtung „verändert sich“)		
<b>Natrium Intervall II</b>	135,36	3,28	136
p-Wert	<b>0,42741</b> (Testrichtung „verändert sich“)		
<b>Natrium Intervall III</b>	135,87	3,60	136,5

Tab. 3.2: Errechneten Mittelwerte, Standardabweichungen und Mediane für Natrium.

## Kalium

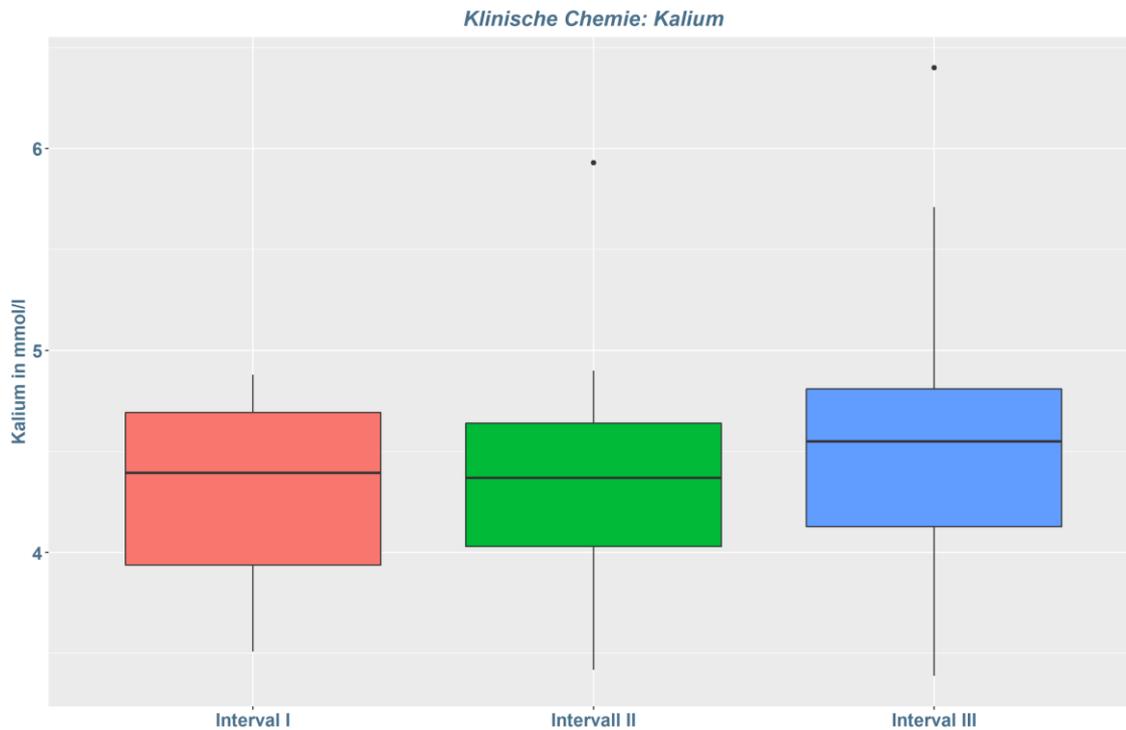


Abb. 3.6: Änderungsverhalten des Blutsalzes Kalium über die Intervalle I, II, III.

Die Tabelle 3.3 zeigt die errechneten Mittelwerte, Standardabweichungen und Mediane sowie den errechneten p-Wert zur Beurteilung der Signifikanz einer Änderung von Kalium. Anhand der p-Werte zeigt sich wiederum keine Signifikanz, die Levosimendangabe zeigt keine Veränderung an der Kaliumkonzentration.

	Mittelwert	Standardabweichung	Median
<b>Kalium Intervall I</b>	4,32	0,41	4,395
p-Wert	<b>0,70747</b> (Testrichtung „verändert sich“)		
<b>Kalium Intervall II</b>	4,38	0,45	4,37
p-Wert	<b>0,08776</b> (Testrichtung „verändert sich“)		
<b>Kalium Intervall III</b>	4,54	0,67	4,55

Tab. 3.3: Errechneten Mittelwerte, Standardabweichungen und Mediane für Kalium.

## Kreatinin

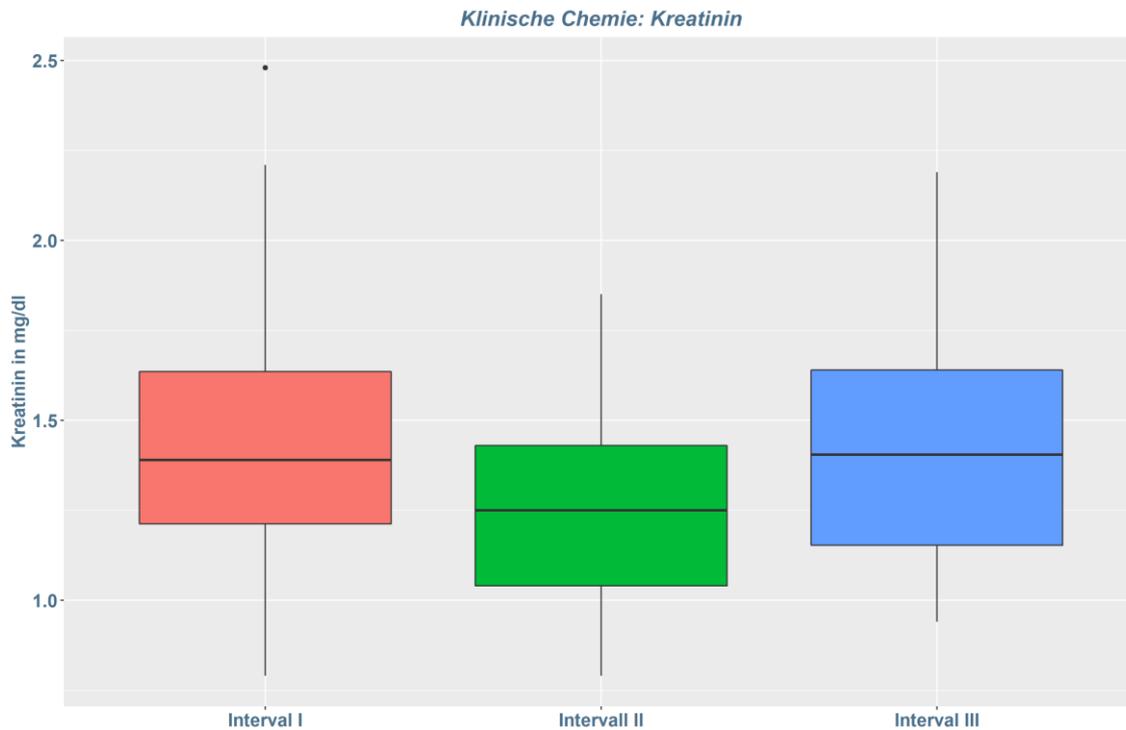


Abb. 3.7: Änderungsverhalten des Stoffwechselproduktes Kreatinin über die Intervalle I, II, III.

Die Tabelle 3.4 zeigt die errechneten Mittelwerte, Standardabweichungen und Mediane sowie den errechneten p-Wert zur Beurteilung der Signifikanz einer Änderung des Kreatinin-Levels. Anhand der p-Werte zeigt sich eine Signifikanz im Intervall I/II, die Levosimendangabe bewirkt eine Senkung des Kreatininwertes, die nachlassende Wirkung von Levosimendan zeigt sich in einem Anstieg des Kreatinins im Intervall III. Dieser Anstieg ist ebenfalls signifikant.

	Mittelwert	Standardabweichung	Median
<b>Kreatinin Intervall I</b>	1,43	0,36	1,39
p-Wert			
<b>0,00023</b> (Testrichtung „wird kleiner“)			
<b>Kreatinin Intervall II</b>	1,28	0,26	1,25
p-Wert			
<b>0,00083</b> (Testrichtung „wird größer“)			
<b>Kreatinin Intervall III</b>	1,43	0,34	1,41

Tab. 3.4: Errechneten Mittelwerte, Standardabweichungen und Mediane für Kreatinin.

## Harnstoff

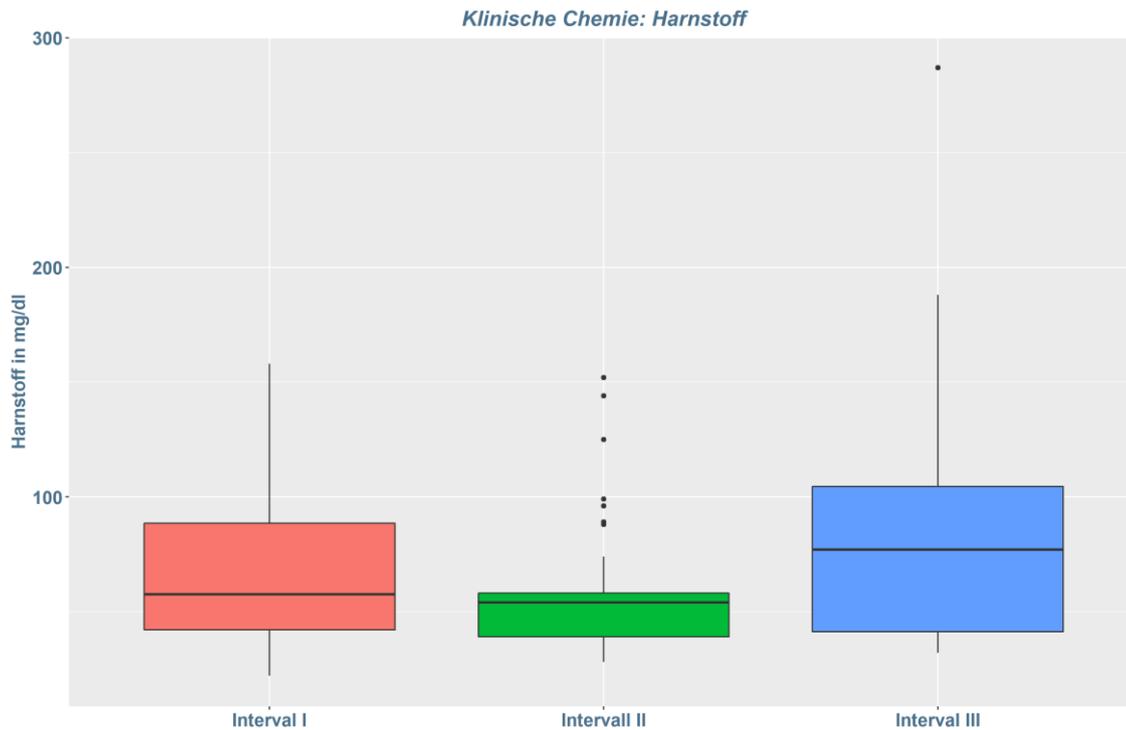


Abb. 3.8: Änderungsverhalten des Stoffwechselprodukts Harnstoff über die Intervalle I, II, III.

Die Tabelle 3.5 zeigt die errechneten Mittelwerte, Standardabweichungen und Mediane sowie den errechneten p-Wert zur Beurteilung der Signifikanz einer Änderung des Harnstoffs. Anhand der p-Werte zeigt sich eine Signifikanz im Intervall I/II, die Levosimendangabe bewirkt eine Senkung des Harnstoffs im Serum, die nachlassende Wirkung von Levosimendan zeigt sich in einem Anstieg von Harnstoff im Intervall III. Dieser Anstieg ist deutlich signifikant.

	Mittelwert	Standardabweichung	Median
<b>Harnstoff Intervall I</b>	68,15	35,99	57,5
p-Wert	<b>0,01466</b> (Testrichtung „wird kleiner“)		
<b>Harnstoff Intervall II</b>	59,82	32,23	54
p-Wert	<b>0,00028</b> (Testrichtung „wird größer“)		
<b>Harnstoff Intervall III</b>	85,37	56,28	77

Tab. 3.5: Errechneten Mittelwerte, Standardabweichungen und Mediane für Harnstoff.

## Glomeruläre Filtrationsrate

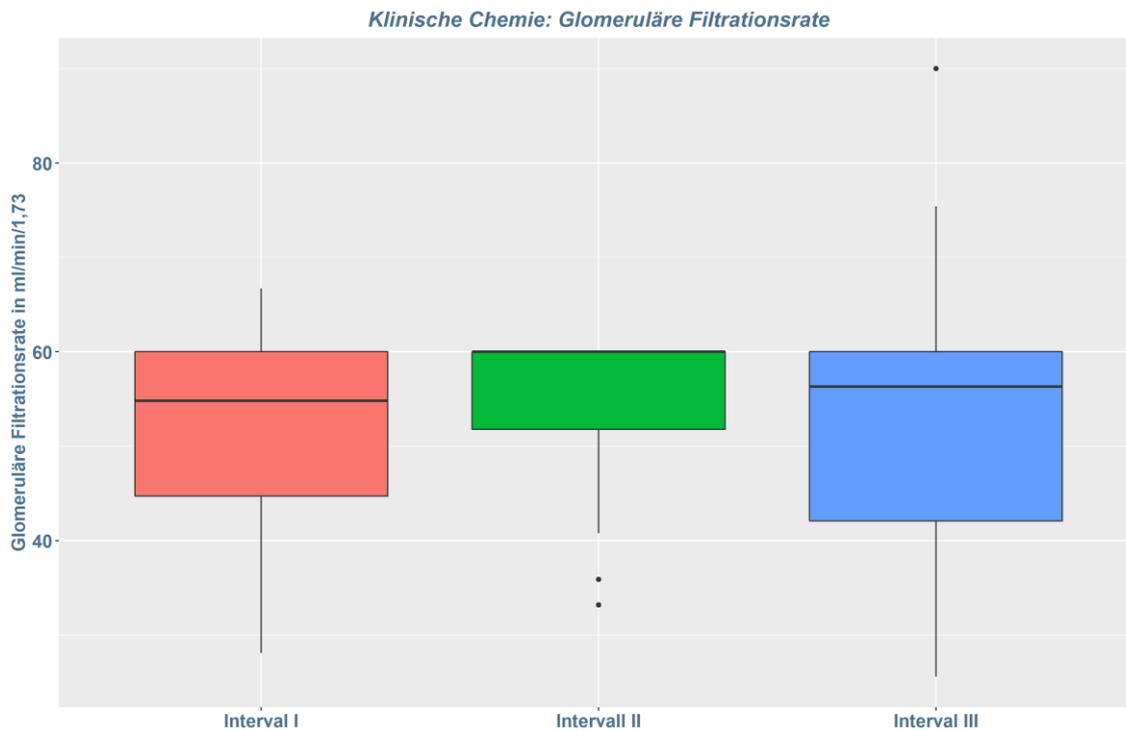


Abb. 3.9: Änderungsverhalten der Filtrationsleistung GFR über die Intervalle I, II, III.

Die Tabelle 3.6 zeigt die errechneten Mittelwerte, Standardabweichungen und Mediane sowie den errechneten p-Wert zur Beurteilung der Signifikanz einer Änderung der GFR.

Anhand der p-Werte zeigt sich eine Signifikanz für das Intervall I/II, die Levosimendangabe bewirkt einen Anstieg der GFR, die nachlassende Wirkung von Levosimendan zeigt aber keinen signifikanten Abfall der GFR im Intervall III.

	Mittelwert	Standardabweichung	Median
<b>GFR Intervall I</b>	51,79	9,82	54,8
p-Wert	<b>0,00889</b> (Testrichtung „wird größer“)		
<b>GFR Intervall II</b>	54,98	7,54	60
p-Wert	<b>0,23752</b> (Testrichtung „wird kleiner“)		
<b>GFR Intervall III</b>	53,96	14,98	56,3

Tab. 3.6: Errechneten Mittelwerte, Standardabweichungen und Mediane für die GFR.

## Hämoglobin

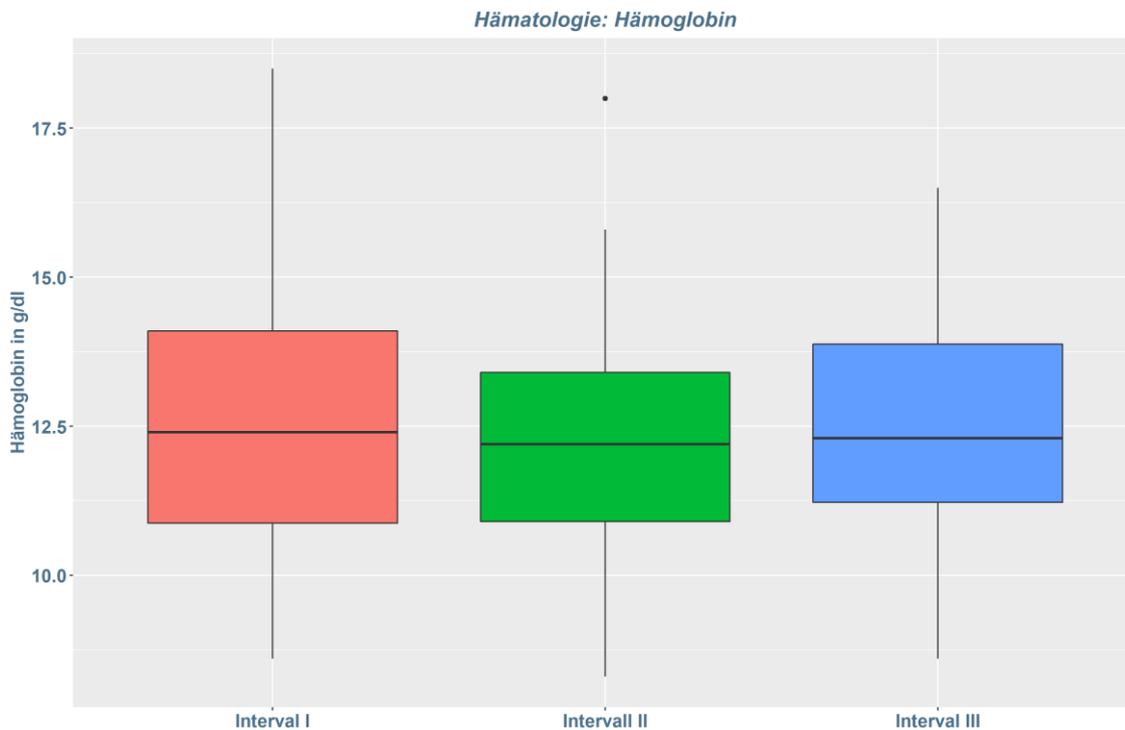


Abb. 3.10: Änderungsverhalten des Blutfarbstoffs Hämoglobin über die Intervalle I, II, III.

Die Tabelle 3.7 zeigt die errechneten Mittelwerte, Standardabweichungen und Mediane sowie den errechneten p-Wert zur Beurteilung der Signifikanz einer Änderung des Hämoglobins. Anhand der p-Werte zeigt sich keine Signifikanz, die Levosimendangabe führte zu keinen Veränderungen der Hämoglobinkonzentration.

	Mittelwert	Standardabweichung	Median
<b>Hämoglobin Intervall I</b>	12,61	2,41	12,4
p-Wert	<b>0,30847</b> (Testrichtung „verändert sich“)		
<b>Hämoglobin Intervall II</b>	12,34	2,14	12,2
p-Wert	<b>0,50245</b> (Testrichtung „verändert sich“)		
<b>Hämoglobin Intervall III</b>	12,38	1,97	12,3

Tab. 3.7: Errechneten Mittelwerte, Standardabweichungen und Mediane für Hämoglobin.

## C-reaktives Protein

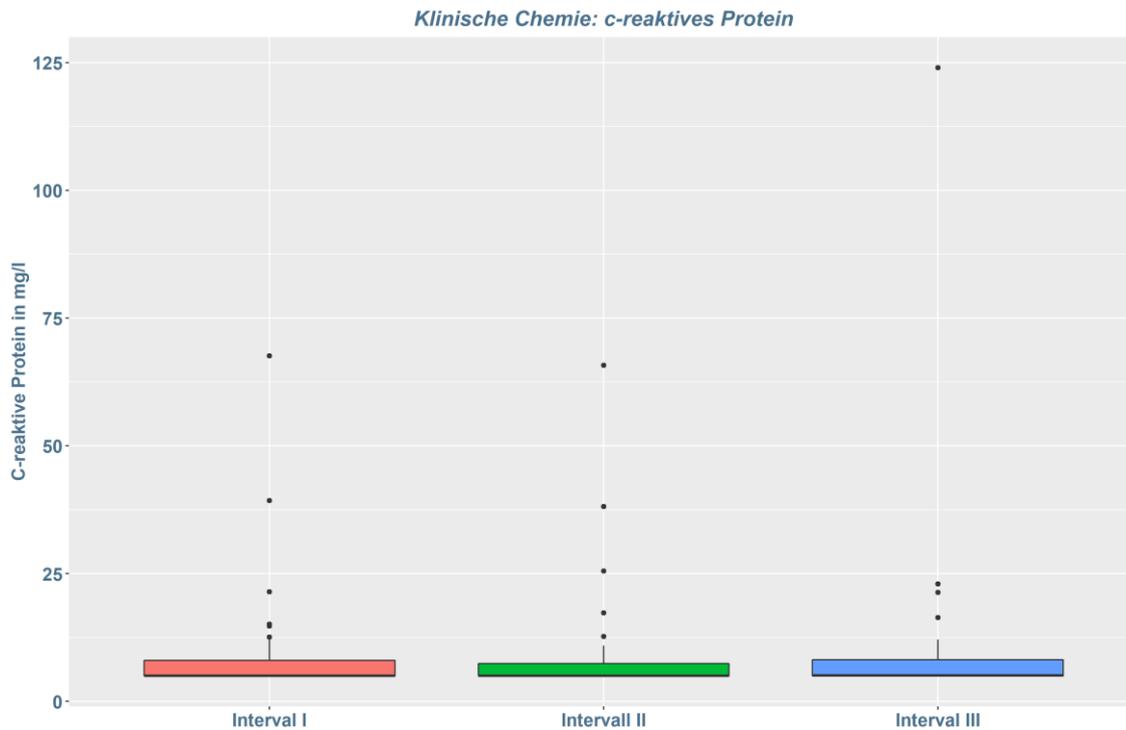


Abb. 3.11: Änderungsverhalten des Entzündungsmarkers C-reaktives Protein über die Intervalle I, II, III.

Die Tabelle 3.8 zeigt die errechneten Mittelwerte, Standardabweichungen und Mediane sowie den errechneten p-Wert zur Beurteilung der Signifikanz einer Änderung des C-reaktiven Proteins.

Anhand der p-Werte zeigt sich keine Signifikanz, die Levosimendangabe zeigt keine Veränderung bezüglich der Werte des C-reaktiven Proteins.

	Mittelwert	Standardabweichung	Median
<b>CRP Intervall I</b>	9,94	12,20	5
p-Wert	<b>0,34431</b> (Testrichtung „verändert sich“)		
<b>CRP Intervall II</b>	9,75	12,21	5
p-Wert	<b>0,45903</b> (Testrichtung „verändert sich“)		
<b>CRP Intervall III</b>	11,51	21,76	5,10

Tab. 3.8: Errechneten Mittelwerte, Standardabweichungen und Mediane für das CRP

## B-Typ Natriuretisches Peptid (BNP)

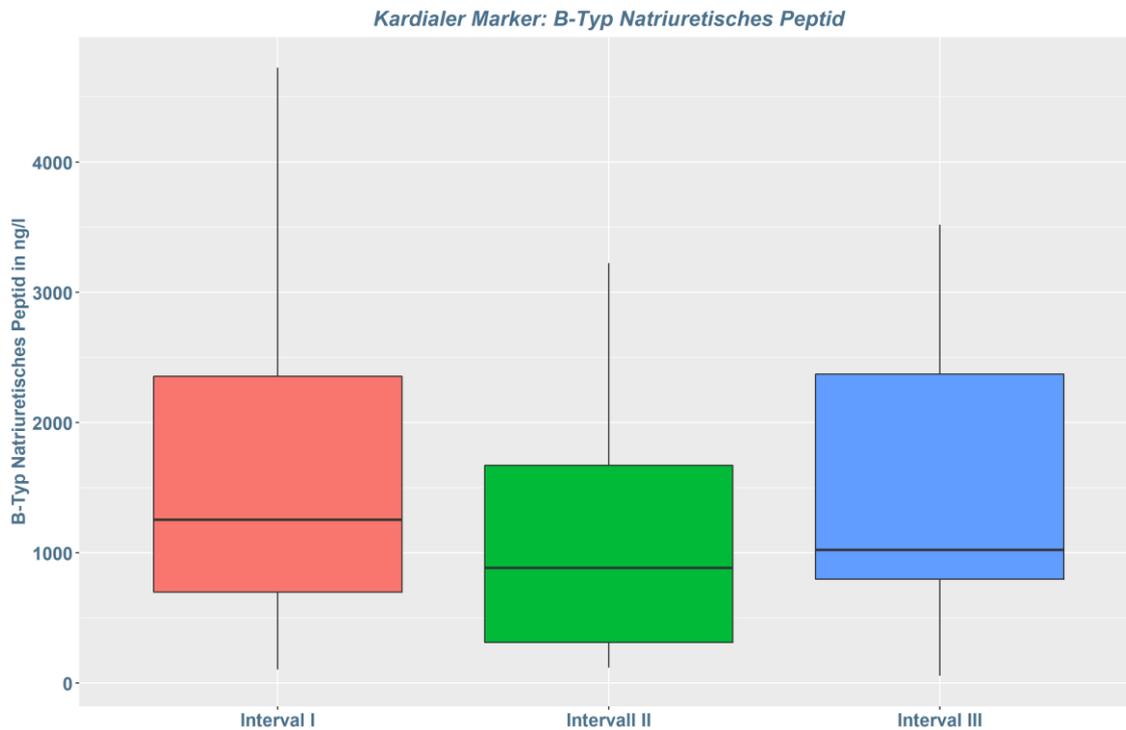


Abb. 3.12: Änderungsverhalten des Herzinsuffizienzmarkers BNP über die Intervalle I, II, III.

Die Tabelle 3.9 zeigt die errechneten Mittelwerte, Standardabweichungen und Mediane sowie den errechneten p-Wert zur Beurteilung der Signifikanz einer Änderung des BNP-Wertes. Anhand der p-Werte zeigt sich eine deutliche Signifikanz im Intervall I/II, die Levosimendangabe bewirkt eine starke Senkung des BNP-Wertes, die nachlassende Wirkung von Levosimendan zeigt sich in einem deutlichen Anstieg des BNP-Werts im Intervall III. Dieser Anstieg ist ebenfalls deutlich signifikant.

	Mittelwert	Standardabweichung	Median
<b>BNP Intervall I</b>	1565,56	1136,34	1254
p-Wert	<b>1,16415E-09</b> (Testrichtung „wird kleiner“)		
<b>BNP Intervall II</b>	1103,90	895,73	883,95
p-Wert	<b>4,71249E-07</b> (Testrichtung „wird größer“)		
<b>BNP Intervall III</b>	1462,34	1000,91	1023,55

Tab. 3.9: Errechneten Mittelwerte, Standardabweichungen und Mediane für BNP.

## Bilirubin

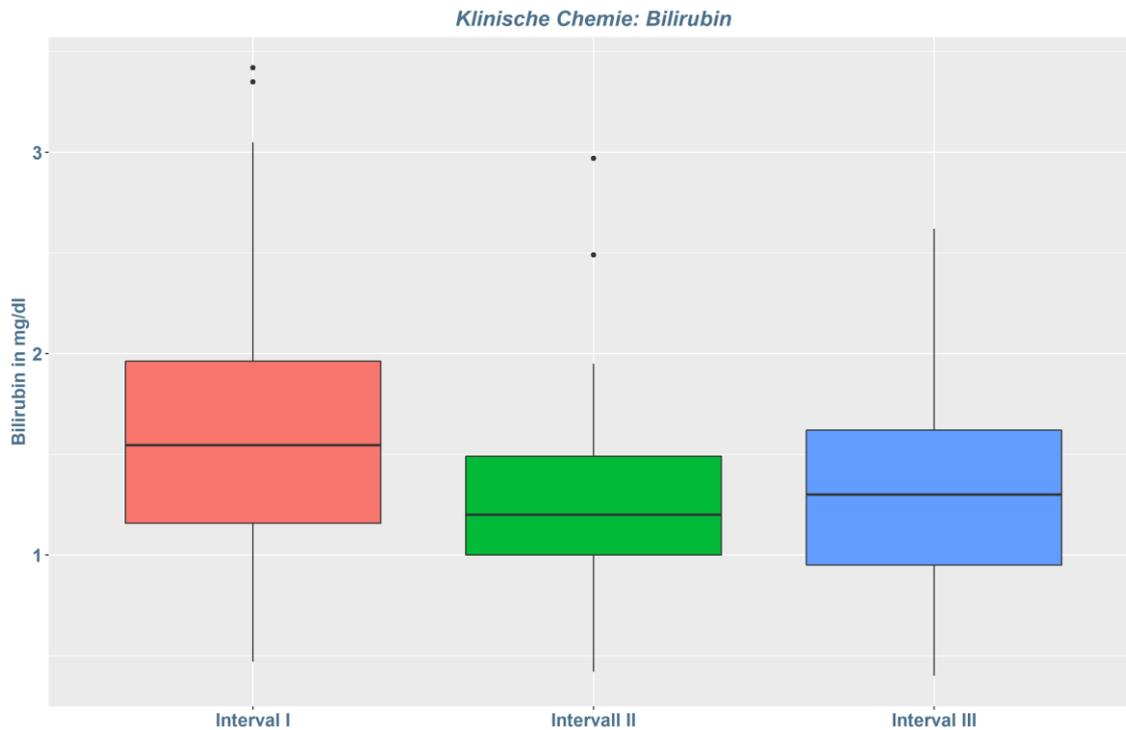


Abb. 3.13: Änderungsverhalten von Bilirubin über die Intervalle I, II, III.

Die Tabelle 3.10 zeigt die errechneten Mittelwerte, Standardabweichungen und Mediane sowie den errechneten p-Wert zur Beurteilung der Signifikanz einer Änderung des Bilirubinwertes.

Anhand der p-Werte zeigt sich eine deutliche Signifikanz für das Intervall I/II, die Levosimendangabe bewirkt einen deutlichen Abfall des Bilirubinwertes, die nachlassende Wirkung von Levosimendan zeigt keinen signifikanten Anstieg des Bilirubinwertes im Intervall III.

	Mittelwert	Standardabweichung	Median
<b>Bilirubin Intervall I</b>	1,64	0,74	1,55
p-Wert	<b>4,89986E-05</b> (Testrichtung „wird kleiner“)		
<b>Bilirubin Intervall II</b>	1,30	0,54	1,2
p-Wert	<b>0,56939</b> (Testrichtung „wird größer“)		
<b>Bilirubin Intervall III</b>	1,34	0,54	1,3

Tab. 3.10: Errechneten Mittelwerte, Standardabweichungen und Mediane für Bilirubin.

### **3.2.4 Einfluss von Levosimendan auf das Überleben der Wartezeit**

Von den insgesamt 34 eingeschlossenen Patienten konnten 27 Patienten erfolgreich transplantiert werden (79%), lediglich 2 Patienten verstarben postoperativ auf der chirurgischen Intensivstation.

Sieben Patienten (21%) erreichten das Ziel der Transplantation nicht.

Ein Patient zeigte unter intensivmedizinischer Überwachung und optimierter medikamentöser Herzinsuffizienztherapie eine deutliche klinische Besserung, sodass der Status HU verlassen werden und eine Verlegung auf die internistische Normalstation erfolgen konnte.

Bei zwei Patienten traten im stationären Verlauf eine deutliche Verschlechterung der hämodynamischen Parameter sowie ein zunehmender Endorganschaden (Anstieg der Leber- und Nierenfunktionsparameter) auf, sodass eine Verlegung zur Implantation einer mechanischen Kreislaufunterstützung unumgänglich war.

Ein Patient wurde zur Plasmapherese mit dem Ziel der Reduktion der Antikörperlast vor geplanter Transplantation in die Universitätsklinik verlegt.

Drei Patienten verstarben während der Wartezeit an terminalem Herzversagen. Zwei dieser Patienten lehnten eine mechanische Kreislaufunterstützung ab, ein Patient verstarb trotz kardiopulmonaler Reanimation an prolongiertem Kammerflimmern.

### 3.3 Vergleich der Laufrate 0,05 µg/kg/min - 0,1 µg/kg/min bei erster Gabe Levosimendan

Alle Patienten erhielten als Gesamtdosis 12.5 mg Levosimendan. Sieben Patienten erhielten eine Laufrate von 0,05 µg/kg/min, 27 Patienten erhielten Levosimendan in einer Laufrate von 0,1 µg/kg/min.

Zur Klärung der Frage, ob eine niedrigere Infusionsrate die Testparameter beeinflussen würde, wurde der Wilcoxon-Rangsummentest als nichtparametrischer Test angewendet, da die Verteilung der Zufallsvariablen unklar war und es sich um eine sehr kleine Stichprobe handelte.

Für alle Testparameter zeigte sich bei  $p < 0,05$  keine Signifikanz, d.h. die Wirkung von Levosimendan auf die erhobenen Parameter war nicht von der Infusionsgeschwindigkeit abhängig.

<b>Testparameter</b>	<b>Teststatistik</b>	<b>p-Wert</b>
Natrium	88	0,911821
Kalium	113	0,343544
Kreatinin	82	0,708079
Harnstoff	106	0,52257
GFR	89	0,943335
Bilirubin	47	0,055335
BNP	118	0,17146
CRP	107	0,448063
Hämoglobin	90,5	1

Tab. 3.11: Darstellung der Testergebnisse des Wilcoxon-Rangsummentest bei unterschiedlichen Laufraten.

### 3.4 Einfluss des Cardiac Index auf die untersuchten Laborparameter bei erster Gabe von Levosimendan

Bei 31 Patienten wurden in Zuge der Leistungsuntersuchungen Rechtsherzkatheterdaten gewonnen. Zur Beurteilung der Hämodynamik wurde der Cardiac Index (CI) verwendet. Zur Klärung der Frage, ob der Cardiac Index Einfluss auf die Testparameter haben könnte, erfolgte die Einteilung in zwei Untersuchungsgruppen (siehe Tab. 3.12).

<b>CI &lt; 2:</b>		<b>CI ≥ 2:</b>	
<b>Mittelwert:</b>	<b>1,66</b>	<b>Mittelwert:</b>	<b>2,14</b>
<b>Standardabweichung:</b>	<b>0,17</b>	<b>Standardabweichung:</b>	<b>0,14</b>
<b>Median:</b>	<b>2,07</b>	<b>Median:</b>	<b>1,68</b>

Tab. 3.12: Einteilung in zwei Untersuchungsgruppen.

In die Gruppe mit einem  $CI < 2$  konnten insgesamt 20 Patienten eingeschlossen werden, in die Gruppe mit einem  $CI \geq 2$  wurden 11 Patienten aufgenommen. Bei 3 Patienten lagen keine Rechtsherzkatheter-Daten vor, da bei relevanten Rhythmusstörungen (z.B. rezidivierende ventrikuläre Tachykardien) die Untersuchung nicht durchgeführt wurde.

Durch die Anwendung des Wilcoxon-Rangsummentest als nichtparametrischer Test konnte gezeigt werden, dass sich für alle Testparameter bei  $p < 0,05$  keine Signifikanz zeigte.

Dies bedeutet, dass Patienten sowohl mit einer höchstgradig eingeschränkten LV-Pumpfunktion ( $CI < 2$ ) als auch Patienten mit einer hochgradig eingeschränkten LV-Pumpfunktion ( $CI > 2 < 2,5$ ) von einer Levosimendangabe bzgl. o.g. Parameter profitieren.

<b>Testparameter</b>	<b>p-Wert</b>
Natrium	0,577659
Kalium	0,201302
Kreatinin	0,733147
Harnstoff	0,522744
GFR	0,601219
Bilirubin	0,186653
BNP	0,531496
CRP	0,611742
Hämoglobin	0,701391

Tab. 3.13: Darstellung der Testergebnisse des Wilcoxon-Rangsummentest unter Berücksichtigung des Cardiac Index.

## 4 Diskussion

In der Behandlung der akuten Herzinsuffizienz (sei es als Erstmanifestation oder im Zuge einer sich verschlechternden chronischen Herzinsuffizienz), das heißt bei Auftreten von klinischen Zeichen oder Symptomen einer Herzschwäche sowie Zeichen der Hypoperfusion, empfehlen die Leitlinien zur Steigerung von „Herzleistung“ und Blutdruck und zum Erhalt der Perfusion und Verhinderung eines Endorganschadens den „kurzfristigen“ Einsatz von inotropen Substanzen. Diese sollten beginnend mit einer niedrigen Dosierung unter Überwachung auftitriert werden [7, 36, 45, 55, 56]. Gleichzeitig wird der Einsatz von inotropen Substanzen aufgrund von Sicherheitsbedenken nur bedingt empfohlen [36, 45, 56].

In der modernen Intensivmedizin werden verschiedene Klassen von inotropen Substanzen zur Steigerung der Herzkraft eingesetzt. Die Anwendung von cAMP-abhängigen Inotropika, wie beispielsweise Dobutamin, wird seit vielen Jahren kontrovers diskutiert und auch Studien belegen, dass deren Einsatz proarrhythmische [56, 106] und kardiotoxische Nebenwirkungen [56, 106] haben kann und mit einer erhöhten Mortalität [45, 56, 107–113] sowie nur geringen Effekten auf die Re-Hospitalisierung einhergeht [107].

Auch wenn es das „ideale Inotropikum“ nicht gibt [114], so könnte Levosimendan eine mögliche Alternative für Patienten darstellen, die eine intermittierende Therapie mit einem Inotropikum benötigen [55, 60].

Eine Vielzahl von kleinen und multizentrischen Studien sowie Metaanalysen zeigten die Wirksamkeit, Sicherheit und Verbesserung der klinischen Symptome sowie Lebensqualität für die behandelten Patienten [6, 32, 39, 59, 106, 115–118].

Ziel dieser Arbeit war es, die Effektivität von Levosimendan durch Stabilisierung und/oder Verbesserung von Endorganschäden zu evaluieren, die Sicherheit durch Dokumentation von unerwünschten Ereignissen während und nach der Therapie mit Levosimendan zu überprüfen sowie die Vereinbarkeit mit der medikamentösen Basistherapie zur Herzinsuffizienz und mögliche Auswirkungen auf die Mortalität innerhalb des Beobachtungszeitraums aufzuzeigen.

Um die intermittierende Therapie mit Levosimendan als sichere „Brückentherapie“ zu bestätigen und Sicherheitsbedenken entgegenzuwirken wurden hospitalisierte Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz (HU-Status durch Eurotransplant, kontinuierliche

Monitorüberwachung auf der Intensivstation) während ihrer Wartezeit auf ein Organangebot mit Levosimendan behandelt.

#### **4.1 Einfluss von Levosimendan auf das Auftreten von „cardiac events“**

Es konnte gezeigt werden, dass bei insgesamt nur 6 Patienten Salven (18%) sowie 8 Patienten ventrikuläre Tachykardien (24%) während und nach der Therapie mit Levosimendan auftraten. Da bei 3 Patienten ein gehäuftes Auftreten von ventrikulären Tachykardien vorbekannt war ist der zeitliche Zusammenhang nicht hinreichend geklärt. In großen Studien war die Datenlage nicht eindeutig. In der REVIVE II-Studie traten in der Levosimendan-Gruppe etwas mehr ventrikuläre Salven (p-Wert 0,031) und ventrikuläre Extrasystolen auf (p-Wert 0,002) gegenüber der Placebo-Gruppe auf. Hingegen in der SURVIVE-Studie zeigte sich keine Signifikanz zwischen der Levosimendan-Gruppe und der Placebogruppe [58]. Grundsätzlich konnte ein erhöhtes Risiko für rhythmogene Ereignisse bei klassischen Inotropika dokumentiert werden, dies begründet sich vornehmlich in einem intrazellulären Kalziumanstieg [119–121]. Levosimendan führt zu keiner intrazellulären Erhöhung des Kalziumspiegels [76, 122, 123].

In verschiedenen Übersichtsarbeiten konnte gezeigt werden, dass Levosimendan aufgrund einer Verkürzung der Aktionspotentialdauer und Refraktärzeit Vorhofflimmern induzieren kann [76, 124, 125]. Ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Vorhofflimmern wurde auch bei Patienten im septischen Schock und bestehender Herzinsuffizienz in der Behandlung mit Levosimendan aufgezeigt [126, 127].

In dieser Studie hatten 16 Patienten (47%) dokumentiertes Vorhofflimmern, dies bestand bei allen Patienten bereits zum Zeitpunkt der Aufnahme, während und nach der Therapie mit Levosimendan konnte keine neu aufgetretene Vorhofrhythmusstörung dokumentiert werden. Dennoch wurde der Zusammenhang von „cardiac events“ in vielen Studien nicht hinreichend beleuchtet und die geringe Fallzahl in dieser Studie lässt den Schluss zu, dass weitere Untersuchungen zur Klärung dieser Fragestellung wünschenswert wären.

## **4.2 Einfluss von Levosimendan auf das Auftreten von „adverse events“**

Es konnten keine schwerwiegenden Ereignisse im Zusammenhang mit der Gabe von Levosimendan dokumentiert werden (Defibrillation bei Kammertachykardien, Intubation und künstliche Beatmung, kardiopulmonale Reanimation, Nierenersatzverfahren). Ähnlich äußerten sich andere Autoren [115, 126, 128].

Leichte Nebenwirkungen wurden vom Hersteller in Fachinformationen veröffentlicht [96]. Diese wurden auch in Übersichtsartikeln anderer Autoren kumulativ beschrieben. Häufige Nebenwirkungen waren Kopfschmerzen [63, 76, 129], Hypotonie [63, 76, 129] und Schwindel [6].

Eine ausführliche lückenlose Dokumentation über die genannten Nebenwirkungen erfolgte in dieser Studie nicht. Somit wäre es sinnvoll, bei künftigen Beobachtungen eine Zusammenfassung der häufigsten Nebenwirkungen während und nach der Gabe von Levosimendan zu erfassen.

## **4.3 Einfluss von Levosimendan auf untersuchte Laborparameter**

Zur Beurteilung der Sicherheit und Effektivität der Behandlung mit Levosimendan wurden relevante Laborparameter vor und nach der Gabe sowie nach einem Zeitraum von 14 bis 20 Tagen in ihrem Verlauf untersucht.

### ***Natrium***

Anhand der p-Werte zeigte sich keine signifikante Änderung der Natriumkonzentration sowohl nach der Levosimendangabe (p-Wert 0,792) als auch im Intervall III (p-Wert 0,427). In der Literatur finden sich keine Hinweise auf Einflüsse auf den Natriumhaushalt.

### ***Kalium***

Die Kaliumkonzentration änderte sich durch die Levosimendantherapie nicht signifikant (p-Wert 0,707/0,088). Aufgrund von beschriebenen nicht signifikanten Hypokaliämien [62, 76,

130] wurde seitens des Herstellers die Nebenwirkungsaufzählung ergänzt [58, 96]. Die Empfehlung zu regelmäßigen Kontrollen soll ein Absinken des Kaliumspiegels verhindern [32, 96]. Eine mögliche Ursache für den vermehrten Verlust von Kalium könnte eine verbesserte Nierenfunktion in Kombination mit der Therapie eines Diuretikums darstellen.

### ***Kreatinin***

Die Levosimendangabe bewirkte eine deutliche Senkung des Kreatininwertes (p-Wert 0,0002). Die Senkung des Kreatininspiegels beruht einerseits auf einer Verbesserung der Nierenperfusion aufgrund eines gesteigerten renalen Blutflusses [131] durch Vasodilatation der afferenten Arteriolen [132]. Andererseits bedingt eine Verbesserung der kardialen Inotropie [133], eine Senkung des peripheren Widerstandes und eine systemische Vasodilatation [76, 83, 134] durch Levosimendan die renale Funktionsweise. Die Interaktionen der Organe Niere und Herz werden anhand der verschiedenen Formen des kardioresnalen Syndroms gut beschrieben [135]. Dabei zeigt sich, dass eine akute oder chronische Verschlechterung des einen Organs durch eine akute oder chronische Verschlechterung des anderen Organs verursacht sein kann. Levosimendan zeigt hier eine synergistische Wirkung. Follath et al. zeigten 2002 in ihrer großen LIDO-Studie im Vergleich zu Dobutamin einen signifikanten Rückgang der Kreatininwerte ( $p$  0,03), ebenso wie andere Untersucher [32, 136].

Die nachlassende Wirkung von Levosimendan zeigte sich in einem signifikanten Anstieg des Kreatinins im Serum im Intervall III (p-Wert 0,0008).

### ***Harnstoff***

Harnstoff ist ein Abbauprodukt des Eiweißstoffwechsels und wird nach Metabolisierung in der Leber zum größten Teil über die Nieren ausgeschieden. Bei einer eingeschränkten Filtrationsfunktion der Nieren kommt es daher zu einem Anstieg der Harnstoffwerte im Serum. Durch die Gabe von Levosimendan konnte gezeigt werden, dass durch die Verbesserung der Filtrationsleistung neben einem Abfall der Kreatininwerte auch ein signifikanter Abfall der Harnstoffwerte im Serum erreicht werden konnte (p-Wert 0,0147). Nach Wirkverlust des aktiven Metaboliten OR 1896 kommt es zu einem Verlust der Nierenprotektion und einem deutlich signifikanten Anstieg der Harnstoffwerte im untersuchten Patientenkollektiv (p-Wert 0,0003). Mehrere Vergleichsstudien haben die Wirkung von Levosimendan auf die

Nierenfunktion untersucht, dies wurde aber vornehmlich anhand der Parameter GFR und Kreatinin veranschaulicht [118, 134]. Daher wären weitere Studien unter Einschluss des Markers Harnstoff wünschenswert.

### ***Glomeruläre Filtrationsrate (GFR)***

Die Glomeruläre Filtrationsrate gibt die Menge an Blut an, welche in einer bestimmten Zeit durch die Nieren filtriert wird. Durch einen verbesserten renalen Blutfluss kommt es zu einem signifikanten Anstieg der Filtrationsleistung (p-Wert 0,0089) nach Gabe von Levosimendan. Ähnliche Ergebnisse berichteten auch Yilmaz et al. [137].

Es konnte gezeigt werden, dass die nachlassende Wirkung von Levosimendan eine langsame Senkung der GFR nach sich zieht, diese war nicht signifikant (p-Wert 0,2375). Der Einfluss des aktiven Metaboliten OR 1896 zeigt auch in anderen Studien eine Wirkungsdauer von bis zu 14 Tagen nach Levosimendangabe. Erst dann kommt es zu einem allmählichen Abfall der GFR [138].

### ***Hämoglobin***

In einer kleinen Anzahl von Forschungsgruppen wurde ein nicht signifikanter Abfall der Hämoglobinkonzentration beschrieben [130].

Anhand der p-Werte zeigte sich keine Signifikanz, die Levosimendangabe beeinflusste die Hämoglobinkonzentration nicht (Intervall I/II p-Wert 0,3085 - Intervall II/III p-Wert 0,5025). Aufgrund der Wirkmechanismen von Levosimendan erschließt sich hier nicht sofort ein direkter Zusammenhang. Weitere Studien könnten darüber Aufschluss geben, ob auch in anderen Verlaufskontrollen Hämoglobinveränderungen dokumentiert werden können.

### ***C-reaktives Protein***

Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz und geplanter Herztransplantation erhielten regelmäßige CRP-Kontrollen zur Beurteilung des Infektstatus und Sicherheit für eine bevorstehende Transplantation. Es stellte sich die Frage, ob eine Levosimendantherapie direkte Auswirkungen auf den Verlauf des CRP-Wertes haben könnte. Dazu wurde das CRP zu Beginn, nach Beendigung der Infusion und nach ungefähr 14-20 Tagen bestimmt. Es konnte anhand der gemessenen p-Werte (nach Levosimendan p-Wert 0,3443 / nach 14-20

Tagen p-Wert 0,4590) keine signifikante Veränderung am C-reaktiven Protein festgehalten werden. Korkmaz et al. untersuchten in ihrer Arbeit das Verhalten von high-sensitivem CRP (hsCRP) an herzinsuffizienten Patienten nach der Gabe von Levosimendan [33].

Grundsätzlich wurde ein Zusammenhang zwischen Levosimendangabe und Anstieg des gemessenen hsCRP gesehen. Als mögliche Erklärung dafür könnte eine systemische Entzündungsreaktion durch die Verabreichung von Levosimendan sein [33]. Ein Vergleich zu dieser Studie ist deshalb schon schwierig, als dass unterschiedliche C-reaktive Proteine verglichen wurden. Zur Bestätigung dieser Annahme wäre eine größere Fallzahl sowie eine Bestimmung des hsCRP möglicherweise zielführend.

### ***B-Typ Natriuretisches Peptid (BNP)***

Ein verlässlicher Marker zur Verlaufskontrolle einer akuten oder chronischen Herzinsuffizienz stellt das BNP dar. Es wird vor allem bei ansteigendem Druck auf die Herzmuskelzellen der Herzkammern freigesetzt und dient der Ausscheidung und Regulierung der Gefäße und des Hormonhaushalts. Dadurch signalisiert ein hoher BNP-Wert eine deutliche Druck- bzw. Volumenbelastung des Herzens in Form von hoher Vor- und Nachlast. In dieser Studie zeigte es unter den gemessenen Laborparametern die signifikanteste Wirkung auf eine Levosimendangabe.

So bewirkte die Levosimendangabe eine deutliche Senkung des BNP-Wertes (p-Wert 1,16415 E-09), die nachlassende Wirkung von Levosimendan zeigt sich in einem deutlichen Anstieg des BNP-Wertes im Intervall III (p-Wert 4,71249E-07). Viele korrespondierende Studienergebnisse zeigen ähnliche Veränderungen der BNP-Werte [55, 59, 75, 87, 126, 130, 134]. Lilleberg et al. beschrieb eine BNP-Senkung um bis zu 40% des Ausgangswertes [65]. Resultierend bewirkt Levosimendan durch eine vermehrte Inotropie und synergistische Wirkung auf Niere und Leber eine systemische Senkung der Vor- und Nachlast mit Abfall der Druckbelastung der Herzkammern und Verringerung der BNP-Spiegel im Verlauf. Levosimendan senkt das BNP deutlich stärker als Dobutamin [126] oder Placebo [134]. Damit stellt das BNP einen guten Marker zum Therapieerfolg einer Levosimendantherapie dar. Die deutlich stärkere Senkung des BNP-Wertes in der Levosimendangruppe gegenüber der Dobutaminingruppe entsteht durch einen stärkeren Rückgang der Vor- und Nachlast.

## ***Bilirubin***

Bei Patienten mit bestehender chronischer Herzinsuffizienz kommt es durch eine Erhöhung der Vorlast nicht selten zur Ausbildung einer manifesten Stauungserkrankung der Leber (Stauungshepatopathie) mit Erhöhung der Lebersyntheseparameter [88]. Zur Beurteilung der Leberfunktion wurde der Parameter Bilirubin untersucht. Anhand des Patientenkollektives konnte ein Mittelwert von  $1,64 \text{ mg/dl} \pm 0,7$  vor Levosimendangabe ermittelt werden. Die Levosimendangabe bewirkte einen deutlichen Abfall des Bilirubinwertes (p-Wert  $4,89986 \times 10^{-5}$ ), die nachlassende Wirkung von Levosimendan zeigt keinen signifikanten Anstieg des Bilirubinwertes im Intervall III (p-Wert 0,5694).

In Vergleichsstudien konnte gezeigt werden, dass eine Erhöhung der Leberenzyme mit einer erhöhten Mortalität verbunden ist und das Levosimendan gegenüber den „klassischen“ Inotropika eine deutlich stärkere Senkung der erhöhten Leberwerte erreichen kann [126]. Grossini et al. untersuchten eine Schutzwirkung von Levosimendan an Leberzellen und konnten zeigen, dass eine oxidative Schädigung und Reduktion der Apoptose erreichbar war, was den Einsatz in der Therapie von Lebererkrankungen unterstützen könnte [139]. Gute Forschungsansätze zeigen die Notwendigkeit weiterer und größerer Studien in den nächsten Jahren.

### **4.4 Laufrate – Dosierung – Zeitraum, was gilt es bei der Anwendung von Levosimendan zu beachten**

Wie im Ergebnisteil vorgestellt erhielten alle Patienten die Gesamtdosis 12.5 mg Levosimendan. Sieben Patienten erhielten eine Laufrate von  $0,05 \text{ } \mu\text{g/kg/min}$ , 27 Patienten erhielten Levosimendan in einer Laufrate von  $0,1 \text{ } \mu\text{g/kg/min}$ . Es konnte gezeigt werden, dass die Änderung der Laufrate die Testparameter nicht beeinflusste ( $p > 0,05$ ).

Betrachtet man die Laufraten der einzelnen Studien, so zeigt sich ein heterogenes Bild von  $0,05 \text{ } \mu\text{g/kg/min}$  [55] bis hin zu  $0,6 \text{ } \mu\text{g/kg/min}$  [75].

Auch die Dauer der Infusion ist heterogen verteilt, so finden sich Zeiträume von 6 Stunden [140] bis hin zu 48 Stunden [141]. Auch die kumulative Dosis unterschied sich, so erhielten Patienten in einer Studie bis zu  $14,3 \pm 4,7 \text{ mg}$  Levosimendan [142].

Laut Hersteller sollte mit einer Dosierung von 0,05 – 0,1 µg/kg/min begonnen werden [96], ähnliche Empfehlungen finden sich in der Literatur [6, 32, 55]. Bei guter Verträglichkeit kann eine Steigerung auf 0,2 µg/kg/min erwogen werden [32, 96].

Bei hohen Laufraten ist mit einem Anstieg der Herzfrequenz zu rechnen [63].

Landoni et al. wiesen darauf hin, dass niedrigere Laufraten (< 0,2 µg/kg/min) mit größeren Überlebensvorteilen kombiniert sein könnten [143].

Auf Bolusgaben sollte aufgrund der Vermeidung von Hypotonien verzichtet werden [7, 73, 96].

Eine Toleranzentwicklung durch wiederholte Gaben wurden bisher nicht dokumentiert [130, 141].

Die empfohlene Infusionsdauer beträgt 24 Stunden [96], 6-Stunden-Infusionen sind wohl nicht ausreichend für eine lange Wirkdauer [144].

Sollte es unter der Therapie mit Levosimendan dennoch zu anhaltender Hypotonie kommen (MAD < 60 mmHg), so wird die Hinzunahme von Norepinephrin empfohlen [59].

#### **4.5 Levosimendan und kardiale Hämodynamik**

Zur Vergleichbarkeit erfolgte die Auswahl relevanter Parameter aus den retrospektiven Daten (Patientenkurven) anhand vorangegangener relevanter Studien (siehe Tabelle 3.14).

Dies war bei allgemeinen Patientendaten lückenlos möglich, deutlich schwieriger gestaltete sich dies bei wichtigen klinischen Zielgrößen wie Daten aus der Rechtsherzkatheteruntersuchung oder echokardiographischen Kontrolluntersuchungen, da diese nicht in streng regelmäßigen (sondern bedarfsgetriebenen) Intervallen erfolgten. Zudem erfolgten Rechtsherzkatheteruntersuchungen bei Patienten mit Herzunterstützungssystemen bzw. bei Patienten mit gehäuften ventrikulären Rhythmusstörungen sehr zurückhaltend.

In vorangegangenen Studien wurde die Wirkung von Levosimendan auf relevante hämodynamische Parameter der Rechtsherzkatheteruntersuchung untersucht. Dort zeigte sich eine deutliche Reduktion des pulmonalvaskulären Widerstands (PVR) [145, 146], des Pulmonalarteriendrucks (PAP) [145] sowie des Lungenkapillaren-Verschlussdrucks (PCWP) [73, 75–77, 118]. Diese Effekte beruhen auf einer Zunahme der Inotropie des linken und rechten Ventrikels mit Anstieg des Herzzeitvolumens [77, 117, 133] und des Cardiac Index [78, 118, 145, 147]. Die Erhebung von hämodynamischen Parametern durch eine

Rechtsherzuntersuchung bringt daher wichtige Informationen über die Wirksamkeit einer Levosimendantherapie.

An Studien mit Patienten, welche eine eingeschränkte rechtsventrikuläre Auswurfleistung zeigten, hatte eine Levosimendantherapie echokardiographisch positive Auswirkungen auf die rechtsventrikuläre Kontraktilität [87, 148] sowie rechtsventrikuläre Nachlast [86]. Cameli et al. beschrieben eine Verbesserung der linksventrikulären Auswurfleistung (LVEF), eine Zunahme der linksatrialen Pumpfunktion sowie eine Steigerung der diastolischen Funktion [60].

In unserer Studie konnte dargestellt werden, dass unabhängig von der Schwere der Linksherzerkrankung (cardiac index  $< 2$  versus  $> 2$ ) die Levosimendantherapie einen passageren Benefit hatte bzgl. Veränderung der Nierenfunktionsparameter sowie Veränderung des Herzinsuffizienzmarkers BNP.

In prospektiven Studien sollte zukünftig der Einfluss von Levosimendan auf Parameter wie HZV, CI, PAP, PCWP sowie Beurteilung der echokardiographischen Parameter in zeitlich festgelegten Kontrolluntersuchungen evaluiert werden.

#### **4.6 Einfluss von Levosimendan auf das Überleben innerhalb der Wartezeit - große Studien liefern Hinweise**

Von den insgesamt 34 eingeschlossenen Patienten konnten 27 Patienten erfolgreich transplantiert werden (79%).

Sieben Patienten (21%) erreichten das Ziel der Transplantation nicht. Während 4 Patienten verlegt oder entlassen wurden, verstarben 3 Patienten während der Wartezeit an terminalem Herzversagen (8,8 %).

Die Frage nach der Mortalität wurde in vielen Übersichtsarbeiten als ein Endpunkt definiert. Zu beachten gilt es aber, dass neben einem heterogenen Patientenkollektiv auch unterschiedliche Studiendesigns angewendet wurden. So kann die Mortalität sowohl bei Patienten erhoben werden, welche eine einmalige Levosimendandosis erhalten hatten (akute Herzinsuffizienz), als auch bei Patienten, welche repetitive Infusionen erhielten (fortgeschrittene Herzinsuffizienz).

##### *Ergebnisse zu singularer Levosimendaninfusion*

Die Lido-Studie (Levosimendan vs. Dobutamin) untersuchte insgesamt 203 Patienten mit eingeschränkter Auswurfleistung ischämischer oder nichtischämischer Genese. In Bezug auf die Mortalität wurden Daten nach 31 bzw. 180 Tagen nach Levosimendangabe erhoben. Dort zeigte sich ein deutlich verbessertes Überleben in der Levosimendangruppen nach 31 Tagen (7,8% vs. 17%) sowie nach 180 Tagen (26% vs. 38%) [73].

Im Jahre 2002 wurden von Moiseyev et al. (RUSSLAN-Studie) 504 Patienten mit akutem Linksherzversagen nach Myokardinfarkt hinsichtlich der Mortalität (Levosimendan vs. Placebo) betrachtet. Nach 14 Tagen betrug die Mortalität, welche mit Levosimendan behandelt wurden 11,7% gegenüber Patienten, welche kein Levosimendan erhalten hatten (19,6%). Im Betrachtungszeitraum nach 180 Tagen zeigten sich ähnliche Ergebnisse (22,6% vs. 31,4%) [140].

Die REVIVE -II-Studie (Levosimendan vs. Placebo) untersuchte die Mortalität an 600 Patienten und zeigte zwar eine numerische (45 Todesfälle vs. 35 Todesfälle) Erhöhung der Todesfälle in der Levosimendangruppe, diese war aber nicht signifikant ( $p = 0,21$ ) [128].

Mebazaa et al. zeigten in ihrer SURVIVE-Studie (Levosimendan vs. Dobutamin) an 1327 akut dekompensierten Patienten, dass die Gesamtmortalität nach 180 Tagen in keiner Gruppe signifikant erhöht war (26,1% vs. 27,9%).

In einer großen Metaanalyse von Landoni et al. wurden insgesamt 5480 Patienten (Levosimendan erhielten 2915 Patienten) sowohl kardiologisch als auch kardiochirurgisch hinsichtlich des Überlebens betrachtet. Dort zeigte sich eine signifikante Reduktion der Mortalität im Vergleich zu den Kontrollgruppen (20% vs. 25,6%) [143].

#### *Erkenntnisse zur Mortalität bei repetitiver Levosimendangabe*

Die größte Studie, welche die Mortalität bei wiederholter Gabe von Levosimendan untersuchte, war die LEVO-REP Studie. Im Vergleich zum Placebokollektiv zeigte sich ein um 50% reduziertes Risiko für plötzlichen Herztod, Notwendigkeit der Transplantation oder schwere kardiale Verschlechterung [142].

Silvetti et al. zeigten in einer Metanalyse von 7 Studien zur repetitiven Levosimendangabe, dass die Mortalität über einen Zeitraum von  $8 \pm 3,8$  Monaten bei Patienten mit reduzierter LVEF und fortgeschrittener Herzinsuffizienz deutlich niedriger war als in den Kontrollgruppen [149].

#### *Einordnung des Überlebens dieser Studie im Gesamtvergleich.*

Betrachtet man die erwähnten Sterblichkeitsraten und vergleicht diese mit den erhobenen Daten in dieser Studie, so erscheint eine Mortalität von 8,8% sehr niedrig. Dies könnte zum einen der geringen Anzahl an beobachteten Patienten geschuldet sein. Zum anderen handelte es sich bei dem eingeschlossenen Patientenkollektiv um eine dauerhaft überwachte und täglich medizinisch von einem erfahrenen, multidisziplinären Team betreute Gruppe, welche bezüglich ihrer kardiovaskulären Risikofaktoren optimal eingestellt, sowie laborchemisch ausgeglichen und rekompensiert gehalten werden konnten.

## 4.7 Einordnung dieser Arbeit im Kontext anderer Studien

Das untersuchte Patientenkollektiv in dieser Studie beinhaltete ausschließlich Patienten mit HU-Status zur Herztransplantation bei fortgeschrittener Herzinsuffizienz. Betrachtet man die Studiendesigns und die eingeschlossenen Patientenkollektive der großen Untersuchungen der letzten Jahre, so erfolgte die Levosimendangabe entweder bei Patienten mit akut einsetzender Herzinsuffizienz (einmalige Gabe von Levosimendan) oder bei Patienten, welche aufgrund ihrer fortgeschrittenen Herzinsuffizienz und weitgehend ausgeschöpfter Basistherapie intermittierende Levosimendangaben erhielten. Die Tabelle 3.12 gibt einen Überblick über die wichtigsten Studien.

<b>Einmalgabe Levosimendan</b>	<b>Studie</b>	<b>Kontrollgruppe</b>	<b>Studienjahr</b>	
	LIDO [73]	Dobutamin	2002	
	RUSSLAN [140]	Placebo	2002	
	REVIVE I [150]	Placebo	2003-2005	
	REVIVE II [128]	Placebo	2003-2005	
	SURVIVE [126]	Dobutamin	2007	
<b>Repetitive Levosimendangabe</b>	<b>Studie</b>	<b>Kontrollgruppe</b>	<b>Studienjahr</b>	<b>Turnus</b>
	LEVO_REP [142]	Placebo	2014	2-wöchentlich
	LION-HEART [134]	Placebo	2015	2-wöchentlich
	LAICA [40]	Placebo	2016	4-wöchentlich
	LEODOR [151]	Placebo	Seit 2018	2- bzw. 3- wöchentlich

Tab. 3.14: Studienübersicht.

In der vorliegenden Arbeit wurde keine Kontrollgruppe verwendet, da die Indikation für Levosimendan anhand der klinischen Verschlechterung und sekundären Endorganschäden eine individuelle Entscheidung des behandelnden Arztes darstellte. Das Hauptziel dieser Arbeit sollte es sein, bereits bekannte Erkenntnisse aus vorangegangenen Studien

(laborchemische Veränderungen, Änderung der Symptomwahrnehmung und Sicherheit in der Anwendung) in einem kontrollierten und relativ homogenen Patientengut mit terminaler Herzinsuffizienz zu bestätigen.

#### **4.8 High-Urgency-Patienten, ein „besonderes“ Patientengut**

Wie in den einleitenden Kapiteln dargestellt, erfolgt die Vermittlung von Spenderorganen über Eurotransplant an die entsprechenden Transplantationszentren und die dort registrierten Organempfänger. Alle Patienten in dieser Studie hatten den Status HU und wurden vor und während der Listungsphase dauerhaft in einer intensivmedizinischen Station oder Überwachungseinheit behandelt und überwacht.

Der Überwachungszeitraum kann, je nach Blutgruppe und entsprechendem Organangebot, viele Monate Wartezeit bedeuten. In dieser Zeit werden die Patienten engmaschig hämodynamisch, laborchemisch und sonographisch überwacht. Aufgrund des üblicherweise mehrmonatigen Aufenthaltes auf der Intensivstation kann die Datenanalyse über einen langen Zeitraum erfolgen, was im Vergleich zu den meisten vorliegenden Kurzzeit-Studien zum Levosimendan einen Vorteil verschafft.

#### **4.9 Repetitive Levosimendangaben – Relevanz des aktiven Metaboliten OR 1986**

Repetitive Levosimendangaben wie in dieser Studie angewandt verbessern nicht nur hämodynamische und laborchemische Parameter, sondern tragen auch zur Verbesserung der klinischen Symptome einer fortgeschrittenen Herzinsuffizienz, zur Steigerung der Lebensqualität [152] sondern auch zur Senkung der Rehospitalisierung und Überleben [153] bei.

Eine tägliche Aufzeichnung der Symptome der eingeschlossenen Patienten vor, während und nach der Levosimendantherapie erfolgte nicht lückenlos, daher konnten diese Daten aktuell nicht einfließen.

In der LIDO-Studie zeigten 68% der behandelten Patienten einen Rückgang der Dyspnoe, 63% der Patienten berichteten über eine Besserung der Müdigkeit [73].

Auch andere Autoren berichten von einem Rückgang der klinischen Symptome [59, 75, 126, 154, 155]

Der verlängerte Wirkmechanismus von Levosimendan durch den aktiven Metaboliten OR 1896 kann zu einer verlängerten klinischen Besserung und dadurch Senkung der Rehospitalisierung beitragen [[116, 142, 149, 155].

Durch repetitive Gaben kann sowohl das Ziel verfolgt werden, Patienten trotz ihrer langen Wartezeit zur Herztransplantation zu begleiten (bridge-to-transplant) [156, 157], als auch die Notwendigkeit der Implantation eines Unterstützungssystems aufzuschieben oder auch als Zieltherapie für Patienten gesehen werden, wo operative Eingriffe keine Option darstellen [116].

Insgesamt sind Untersuchungen zu repetitiven Gaben von Levosimendan in nicht ausreichender Fülle vorhanden [59]. Wünschenswert wäre hier eine Reihe weiterer Studien.

#### **4.10 Apparative Herzinsuffizienztherapie bei fortgeschrittener Herzinsuffizienz**

Patienten, welche sich in einem fortgeschrittenen Stadium der Herzinsuffizienz befinden benötigen zum Erhalt der Endorganfunktion entweder die Implantation eines Herzunterstützungssystems, eine Transplantation oder eine positiv inotrope Medikation [43]. Die Implantation eines Herzunterstützungssystem wird dann empfohlen, wenn der Zeitpunkt der Transplantation nicht absehbar ist, Kontraindikationen für eine Transplantation bestehen [36, 43] oder das Unterstützungssystem als „destination therapy“ anzusehen ist. In dieser Studie hatten insgesamt 6 Patienten ein LVAD-System implantiert.

Aufgrund der langen kardialen Anamnese hatten in der vorliegenden Arbeit insgesamt 18 Patienten einen internen Defibrillator zur Primär- und Sekundärprophylaxe schwerer Rhythmusstörungen implantiert, 10 Patienten hatten zusätzlich ein CRT-Aggregat aufgerüstet.

Betrachtet man die Studien der letzten Jahre, so finden sich keine Analysen für Patienten mit Herzunterstützungssystemen und rezidivierender Levosimendan-Gabe.

Ein Herzunterstützungssystem relativiert über eine Verbesserung des HZV und des CI die Organperfusion, doch kann Levosimendan über beschriebene Wirkmechanismen eine

synergistische Wirkung ausüben und bei einem LVAD zusätzlich auch die rechtsventrikuläre Funktion unterstützen. Dies könnte bewirkt werden durch eine myokardiale Schutzwirkung bei verbesserter Endothelfunktion und dadurch optimiertem koronarem Blutfluss [95, 158], eine Reduktion von proapoptotischen Faktoren wie sFas und fas-ligand [87] und eine Senkung des peripheren Widerstands [60, 118].

Aufgrund der geringen Fallzahl konnte in der aktuellen Studie keine signifikante Aussage getroffen werden, ob die Levosimendantherapie bei Patienten mit LVAD die Prognose verbessert; es ergaben sich jedoch in unserer Studie keine Unterschiede in der protektiven Wirkung von Levosimendan im Vergleich zu Patienten ohne LVAD.

Prospektive Analysen sollte die Relevanz einer Levosimendantherapie bzgl. zunehmenden Rechtsherzversagens bei LVAD-Patienten genauer evaluieren.

#### **4.11 Wie medizinische Basistherapie und Levosimendan sich ergänzen**

Alle 34 Patienten (100%) erhielten zur Rekompensation und Behandlung des Flüssigkeitshaushalts das Schleifendiuretikum Furosemid, 31 Patienten (91%) erhielten das kaliumsparende Diuretikum Spironolacton.

Insgesamt 12 Patienten (35%) wurden entweder mit einem ACE-Hemmer oder einem Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten behandelt. 21 Patienten (62%) erhielten einen  $\beta$ -Blocker, lediglich 4 Patienten (12%) erhielten zur antiarrhythmischen Therapie Amiodaron. Follath et al. veröffentlichten in ihrer LIDO-Studie die Begleitmedikation der Patienten, welche Levosimendan erhalten hatten. Dort hatten 98% der Patienten ein Diuretikum, 96% einen ACE-Hemmer/Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten, 38% einen  $\beta$ -Blocker 16% Amiodaron erhalten.

In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass Levosimendan zusammen mit blutdrucksenkenden Begleitmedikamenten gegeben werden kann. Keiner der eingeschlossenen Patienten benötigte bei auftretender Hypotonie einen Vasokonstriktor, auch wenn Hypotonien zu den häufigen Nebenwirkungen während einer Levosimendantherapie gehören [32, 62, 76]. Besonders hervorzuheben ist die begleitende Therapie mit einem  $\beta$ -Blocker. In verschiedenen Übersichtsarbeiten wurde eine gleichzeitige Therapie als sinnvoll beschrieben, zudem zeigte sich keine Wirkabschwächung der Levosimendantherapie [73, 76, 98, 136].

In der Arbeit von Mebazaa et al. konnte sogar ein deutlicher Überlebensvorteil gegenüber mit Dobutamin behandelten Patienten gezeigt werden (17% vs. 40%) [32, 98].

In den Leitlinien wird der Einsatz von Levosimendan sogar zur Umkehr der  $\beta$ -Blockade empfohlen, wenn auszugehen ist, dass die  $\beta$ -Blocker-Therapie ihren Beitrag dazu leistet [7, 36].

#### **4.12 Der erklärte Zusammenhang zwischen Blutgruppe und Wartezeit**

Fasst man die Wartezeit innerhalb einer Blutgruppe nochmals zusammen so zeigt sich, dass Patienten mit der Blutgruppe 0 mit Abstand die längste Wartezeit (mittlere Wartezeit  $5,49 \pm 3,22$  Monaten) aufweisen.

Die kürzeste Wartezeit (mittlere Wartezeit  $0,58 \pm 0,52$  Monaten) fand sich bei Patienten mit der Blutgruppe AB, diese warteten deutlich kürzer auf ein Spenderorgan. Patienten mit der Blutgruppe A (mittlere Wartezeit  $1,44 \pm 0,94$  Monaten) und B (mittlere Wartezeit  $1,31 \pm 1,11$  Monaten) hatten indes ähnliche Wartezeiten.

Erklären lässt sich dies zum einen durch die Verteilung der Spenderorgane nach der Blutgruppenidentität und -kompatibilität. Wurde nach HLA-Typisierung ein passender Spender auffindig gemacht, erfolgt die Verteilung zunächst blutgruppenidentisch, sollte dabei keine passende Verteilung möglich sein, so wird versucht das Spenderorgan blutgruppenkompatibel zu vermitteln [101]. Ein Spender mit der Blutgruppe 0 kann damit grundsätzlich allen Blutgruppen spenden, was das Organangebot für einen Empfänger mit der Blutgruppe 0 deutlich schmälert, denn dieser kann nur Organe der Blutgruppe 0 empfangen. In diesem Zusammenhang relevant ist das weiterhin bestehende Ungleichgewicht zwischen Spender- und Empfängeranzahl. Im Jahre 2019 warteten insgesamt 722 Herzpatienten auf ein Spenderorgan, erfolgreich transplantiert wurden 344 Organe [99].

#### **4.13 Schlussfolgerungen**

In der vorliegenden, nicht randomisierten, monozentrischen Studie mit 34 HU-Patienten (6 Frauen, 28 Männer) im mittleren Alter von  $51 \pm 10$  Jahren im NYHA Stadium III-IV zeigte sich die intravenöse Gabe von Levosimendan sicher und effektiv. Relevante Nebenwirkungen oder kardiale Ereignisse wie schwere Rhythmusstörungen traten nach der Infusion von Levosimendan nicht gehäuft auf. Bei den meisten Patienten konnte eine weitere Verschlechterung der kardialen, hepatologischen und nephrologischen Parameter verhindert werden. Aufgrund der Halbwertszeit von wenigen Wochen sind intermittierende, repetitive Levosimendan-Gaben als Überbrückung zur Herztransplantation notwendig. Die gewonnenen Daten und positiven Erkenntnisse aus der vorliegenden Studie müssen in einer prospektiven, multizentrischen, randomisierten Studie mit Levosimendan bestätigt werden bevor grundlegende Therapie-Empfehlungen erfolgen.

## Literaturverzeichnis

1. <https://de.wikipedia.org/wiki/Syndrom> (letzter Zugriff am 10.09.2020).
2. Goldberg RJ, Ciampa J, Lessard D, Meyer TE, Spencer FA. Long-term survival after heart failure: A contemporary population-based perspective. *Arch Intern Med* 2007; 167: 490–6.
3. McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD, et al. Esc guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 of the european society of cardiology. Developed in collaboration with the heart failure association (hfa) of the esc. *Eur Heart J* 2012; 33: 1787–847.
4. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2017 acc/aha/hfsa focused update of the 2013 accf/aha guideline for the management of heart failure: A report of the american college of cardiology/american heart association task force on clinical practice guidelines and the heart failure society of america. *Circulation* 2017; 136: e137-e161.
5. Hoppe UC. Leitliniengerechte Therapie der chronischen Herzinsuffizienz. *Der Internist* 2007; 48: 929–37.
6. Pashkovetsky E, Gupta CA, Aronow WS. Use of levosimendan in acute and advanced heart failure: Short review on available real-world data. *Ther Clin Risk Manag* 2019; 15: 765–72.
7. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 esc guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the european society of cardiology (esc). Developed with the special contribution of the heart failure association (hfa) of the esc. *Eur J Heart Fail* 2016; 18: 891–975.
8. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *The Lancet* 1999; 353: 9–13.
9. Deneke T, Dryander S von, Grewe PH, Lemke B. Medikamentöse Therapie der Herzinsuffizienz. *Herzschrittmachertherapie und Elektrophysiologie* 2004; 15: i74-i80.

10. Heidenreich PA, Lee TT, Massie BM. Effect of Beta-Blockade on Mortality in Patients With Heart Failure: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Journal of the American College of Cardiology* 1997; 30: 27.
11. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial—the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *The Lancet* 2000; 355: 1582–7.
12. Weil J, Schunkert H. Pathophysiologie der chronischen Herzinsuffizienz. *Clinical Research in Cardiology* 2006; 95: 1–17.
13. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death> (letzter Zugriff am 11.09.2020).
14. [http://www.gbe-bund.de/gbe10/abrechnung.prc\\_abr\\_test\\_logon?p\\_aid=33723419&p\\_uid=gast&p\\_sprache=D&p\\_knoten=FID&p\\_suchstring=25985#fid24755](http://www.gbe-bund.de/gbe10/abrechnung.prc_abr_test_logon?p_aid=33723419&p_uid=gast&p_sprache=D&p_knoten=FID&p_suchstring=25985#fid24755) (letzter Zugriff am 11.09.2020).
15. Roger VL. Epidemiology of heart failure. *Circ Res* 2013; 113: 646–59.
16. Pözl G, Altenberger J, Baholli L, et al. Repetitive use of levosimendan in advanced heart failure: Need for stronger evidence in a field in dire need of a useful therapy. *Int J Cardiol* 2017; 243: 389–95.
17. Crespo-Leiro MG, Anker SD, Maggioni AP, et al. European society of cardiology heart failure long-term registry (esc-hf-lt): 1-year follow-up outcomes and differences across regions. *Eur J Heart Fail* 2016; 18: 613–25.
18. Braunschweig F, Cowie MR, Auricchio A. What are the costs of heart failure? *Europace* 2011; 13 Suppl 2: ii13-7.
19. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 accf/aha guideline for the management of heart failure: A report of the american college of cardiology foundation/american heart association task force on practice guidelines. *Journal of the American College of Cardiology* 2013; 62: e147-239.
20. McMurray JJ, Stewart S. Epidemiology, aetiology, and prognosis of heart failure. *Heart* 2000; 83: 596–602.
21. <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/sterbefaelle-herz-kreislauf-erkrankungen-insgesamt.html> (letzter Zugriff am 06.09.2020).

22. Neuhold-Hülsmann2008\_Article\_Herzinsuffizienz.
23. [https://www.msmanuals.com/de-de/profi/herz-kreislauf-krankheiten/herzinsuffizienz/herzinsuffizienz-hf#v935988\\_de](https://www.msmanuals.com/de-de/profi/herz-kreislauf-krankheiten/herzinsuffizienz/herzinsuffizienz-hf#v935988_de) (letzter Zugriff am 12.09.2020).
24. Weil J, Schunkert H. Pathophysiologie der chronischen Herzinsuffizienz. *Clin Res Cardiol* 2006; 95 Suppl 4: 1-15; quiz 16-7.
25. Strauer BE. Herzinsuffizienz. *Der Internist* 2007; 48: 897–8.
26. Janssens U. Akute Herzinsuffizienz. *Med Klin Intensivmed Notfmed* 2012; 107: 397-423; quiz 424-5.
27. P R. Herzinsuffizienz: Diagnostik.
28. Lynne Warner Stevenson, MD,<sup>a</sup> Francis D. Pagani, MD,<sup>b</sup> James B. Young, MD,<sup>c</sup> Mariell Jessup, MD,<sup>d</sup> Leslie Miller, MD,<sup>e</sup> Robert L. Kormos, MD,<sup>f</sup> David C. Naftel, PhD,<sup>g</sup> Karen Ulisney, MSN, CRNP,<sup>h</sup> Patrice Desvigne-Nickens, MD,<sup>h</sup> and James K. Kirklin, MD<sup>g</sup>. INTERMACS Profiles of Advanced Heart Failure: The Current Picture. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 2009; pp.535-541.
29. Michel S, Sodian R, Hagl C, et al. Indikationen zur mechanischen Kreislaufunterstützung. In: Boeken U, Assmann A, Born F, Klotz S, Schmid C (Hrsg.). *Mechanische Herz-Kreislauf-Unterstützung*, 2. Aufl. Berlin, s.l.: Springer Berlin, 2017: 9–23.
30. Klotz S. Zukunft der Left-Ventricular-Assist-Device-Therapie. *Z Herz- Thorax-Gefäßchir* 2015; 29: 393–401.
31. Arzneimittelkommission Der Deutschen Apotheker, Arzneimittelkommission Der Deutschen Ärzteschaft, Bundesarbeitsgemeinschaft Selbsthilfe, et al. *NVL Chronische Herzinsuffizienz – Langfassung*, 3. Auflage: Bundesärztekammer (BÄK); Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV); Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), 2019.
32. Guarracino F, Zima E, Pollesello P, Masip J. Short-term treatments for acute cardiac care: Inotropes and inodilators. *Eur Heart J Suppl* 2020; 22: D3-D11.
33. Korkmaz H, Yilmaz M. The effects of levosimendan use on high-sensitivity c-reactive protein in patients with decompensated heart failure. *Arch Med Sci Atheroscler Dis* 2019; 4: e174-e179.

34. Bozkurt B, Coats AJS, Tsutsui H, et al. Universal definition and classification of heart failure: A report of the heart failure society of america, heart failure association of the european society of cardiology, japanese heart failure society and writing committee of the universal definition of heart failure: Endorsed by canadian heart failure society, heart failure association of india, the cardiac society of australia and new zealand, and the chinese heart failure association. *Eur J Heart Fail* 2021.
35. Laufs U, Anker SD, Falk V, et al. Kommentar zu den Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) zur Diagnostik und Behandlung der akuten und chronischen Herzinsuffizienz. *Kardiologe* 2017; 11: 183–92.
36. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz-und Kreislaufforschung e.V. (2017) ESC Pocket Guidelines. Herzinsuffizienz, Version 2016. Börm Bruckmeier Verlag GmbH, Grünwald, 2. Auflage Kurzfassung der "ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure" *European Heart Journal* 2016 - doi: 10.1093/eurheartj/ehw128.
37. Wollert-Drexler1998\_Article\_AkuteHerzinsuffizienz.
38. Fruhwald1998\_Article\_AktuelleTherapieDerAkutenSchwe.
39. Pözl G, Allipour Birgani S, Comín-Colet J, et al. Repetitive levosimendan infusions for patients with advanced chronic heart failure in the vulnerable post-discharge period. *ESC Heart Fail* 2019; 6: 174–81.
40. García-González MJ, Mora-Martín M de, López-Fernández S, et al. Rationale and design of a randomized, double-blind, placebo controlled multicenter trial to study efficacy, security, and long term effects of intermittent repeated levosimendan administration in patients with advanced heart failure: Laica study. *Cardiovasc Drugs Ther* 2013; 27: 573–9.
41. Metra M, Ponikowski P, Dickstein K, et al. Advanced chronic heart failure: A position statement from the study group on advanced heart failure of the heart failure association of the european society of cardiology. *Eur J Heart Fail* 2007; 9: 684–94.
42. A B. Was ist fortgeschrittene Herzinsuffizienz, was ist terminale Herzinsuffizienz?
43. Delgado JF, Oliva F, Reinecke A. The inodilator levosimendan in repetitive doses in the treatment of advanced heart failure. *Eur Heart J Suppl* 2017; 19: C8-C14.

44. Rudiger A, Breitenstein A, Bosshart M, Bettex D. Die akute Rechtsherzinsuffizienz. Teil 1: Mechanismen und Diagnostik; 2012.
45. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 esc guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021; 42: 3599–726.
46. Bennett M, Parkash R, Nery P, et al. Canadian cardiovascular society/canadian heart rhythm society 2016 implantable cardioverter-defibrillator guidelines. *Can J Cardiol* 2017; 33: 174–88.
47. Normand C, Linde C, Singh J, Dickstein K. Indications for cardiac resynchronization therapy: A comparison of the major international guidelines. *JACC Heart Fail* 2018; 6: 308–16.
48. Gustafsson F, Rogers JG. Left ventricular assist device therapy in advanced heart failure: Patient selection and outcomes. *Eur J Heart Fail* 2017; 19: 595–602.
49. Alba AC, Alba LF, Delgado DH, Rao V, Ross HJ, Goeree R. Cost-effectiveness of ventricular assist device therapy as a bridge to transplantation compared with nonbridged cardiac recipients. *Circulation* 2013; 127: 2424–35.
50. Michael Weyand, Deniz Kececioglu, Hans G. Kehl, et al. Neonatal mechanical bridging to total orthotopic heart transplantation. *The Annals of Thoracic Surgery* 1998; 66: 519–22.
51. Gansevoort H. Dunnington, Justin Sleasman, Abdulaziz Alkhalidi, Marc P. Pelletier, Bruce A. Reitz, Robert C. Robbins. Successful Bridge to Transplant Using the Berlin Heart Left Ventricular Assist Device in a 3-Month-Old Infant. *The Annals of Thoracic Surgery* 2006; 81: 1116–8.
52. Massimo A. Padalino, Richard G. Ohye, Andrew C. Chang, Robert J. Gajarski, Edward L. Bove, Eric J. Devaney. Bridge to Transplant Using the MicroMed DeBakey Ventricular Assist Device in a Child with Idiopathic Dilated Cardiomyopathy. *The Annals of Thoracic Surgery* 2006; 81: 1118–21.
53. Kelly J, Cheng J, Malloy R, Lupi K. Comparison of positive inotropic agents in the management of acute decompensated heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol* 2020; 75: 455–9.
54. Erdmann E, Baer FM (Hrsg.). Herzinsuffizienz, 4. Aufl. Stuttgart: Wiss. Verl.-Ges, 2005.

55. Altenberger, Johann, MD, PhD, Gustafsson, Finn, et al. Levosimendan in Acute and Advanced Heart Failure: An Appraisal of the Clinical Database and Evaluation of Its Therapeutic Applications. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2018; 129–36.
56. Scheidt W von, Pauschinger M, Ertl G. Long-term intravenous inotropes in low-output terminal heart failure? *Clin Res Cardiol* 2016; 105: 471–81.
57. Felker GM, O'Connor CM. Inotropic therapy for heart failure: An evidence-based approach. *Am Heart J* 2001; 142: 393–401.
58. Orion Pharma. Simdax Product Monograph. Espoo, Finland, 2018.
59. Cholley B, Levy B, Fellahi J-L, et al. Levosimendan in the light of the results of the recent randomized controlled trials: An expert opinion paper. *Crit Care* 2019; 23: 385.
60. Cameli M, Incampo E, Navarri R, et al. Effects of levosimendan in heart failure: The role of echocardiography. *Echocardiography* 2019; 36: 1566–72.
61. Nieminen MS, Altenberger J, Ben-Gal T, et al. Repetitive use of levosimendan for treatment of chronic advanced heart failure: Clinical evidence, practical considerations, and perspectives: An expert panel consensus. *Int J Cardiol* 2014; 174: 360–7.
62. Bouchez S, Fedele F, Giannakoulas G, et al. Levosimendan in acute and advanced heart failure: An expert perspective on posology and therapeutic application. *Cardiovasc Drugs Ther* 2018; 32: 617–24.
63. Asif M. A review on role of the calcium sensitive inotropic agent, levosimendan and its metabolites. *Mini Rev Med Chem* 2018; 18: 1354–62.
64. Erdei N, Papp Z, Pollesello P, Edes I, Bagi Z. 728 The levosimendan metabolite OR-1896 elicits vasodilation by activating the KATP and BKCa channels in isolated arterioles of the rat. *European Journal of Heart Failure Supplements* 2006; 5: 169.
65. Lilleberg J, Laine M, Palkama T, Kivikko M, Pohjanjousi P, Kupari M. Duration of the haemodynamic action of a 24-h infusion of levosimendan in patients with congestive heart failure. *Eur J Heart Fail* 2007; 9: 75–82.
66. Kivikko M, Antila S, Eha J, Lehtonen L, Pentikäinen PJ. Pharmacokinetics of levosimendan and its metabolites during and after a 24-hour continuous infusion in patients with severe heart failure. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2002; 40: 465–71.
67. Kühnel W. Taschenatlas der Zytologie, Histologie und mikroskopischen Anatomie, 11. Aufl. Stuttgart: Thieme, 2002.

68. Rainer Klinke und Stefan Silbernagl. Lehrbuch der Physiologie, 3. Aufl. : Thieme, 2001.
69. Pollesello P, Ovaska M, Kaivola J, et al. Binding of a new  $Ca^{2+}$  sensitizer, levosimendan, to recombinant human cardiac troponin c. A molecular modelling, fluorescence probe, and proton nuclear magnetic resonance study. *J Biol Chem* 1994; 269: 28584–90.
70. Haikala H, Kaivola J, Nissinen E, Wall P, Levijoki J, Lindén IB. Cardiac troponin c as a target protein for a novel calcium sensitizing drug, levosimendan. *J Mol Cell Cardiol* 1995; 27: 1859–66.
71. Matthew K. Lancaster, Stephen J. Cook. The effects of levosimendan on  $[Ca^{2+}]_i$  in guinea-pig isolated ventricular myocytes. *European Journal of Pharmacology* 1997; 339: 97–100.
72. Hasenfuss G, Pieske B, Castell M, Kretschmann B, Maier LS, Just H. Influence of the novel inotropic agent levosimendan on isometric tension and calcium cycling in failing human myocardium. *Circulation* 1998; 98: 2141–7.
73. Follath F, Cleland JGF, Just H, 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. *The Lancet* 2002; 360: 196–202.
74. Slawsky MT, Colucci WS, Gottlieb SS, et al. Acute hemodynamic and clinical effects of levosimendan in patients with severe heart failure. Study investigators. *Circulation* 2000; 102: 2222–7.
75. Nieminen MS, Akkila J, Hasenfuss G, et al. Hemodynamic and neurohumoral effects of continuous infusion of levosimendan in patients with congestive heart failure. *Journal of the American College of Cardiology* 2000; 36: 1903–12.
76. Papp Z, Édes I, Fruhwald S, et al. Levosimendan: Molecular mechanisms and clinical implications: Consensus of experts on the mechanisms of action of levosimendan. *Int J Cardiol* 2012; 159: 82–7.
77. García-González MJ, Jorge-Pérez P, Jiménez-Sosa A, Acea AB, Lacalzada Almeida JB, Ferrer Hita JJ. Levosimendan improves hemodynamic status in critically ill patients with severe aortic stenosis and left ventricular dysfunction: An interventional study. *Cardiovasc Ther* 2015; 33: 193–9.
78. Fang M, Cao H, Wang Z. Levosimendan in patients with cardiogenic shock complicating myocardial infarction: A meta-analysis. *Med Intensiva* 2018; 42: 409–15.

79. Haikala H, Linden IB. Mechanisms of action of calcium-sensitizing drugs. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995; 26 Suppl 1: S10-9.
80. Haikala H, Nissinen E, Etemadzadeh E, Levijoki J, Lindén IB. Troponin c-mediated calcium sensitization induced by levosimendan does not impair relaxation. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995; 25: 794–801.
81. Pagel PS, Harkin CP, Hettrick DA, Warltier DC. Levosimendan (or-1259), a myofilament calcium sensitizer, enhances myocardial contractility but does not alter isovolumic relaxation in conscious and anesthetized dogs. *Anesthesiology* 1994; 81: 974–87.
82. Duygu H, Nalbantgil S, Ozerkan F, et al. Effects of levosimendan on left atrial functions in patients with ischemic heart failure. *Clin Cardiol* 2008; 31: 607–13.
83. Gruhn N, Nielsen-Kudsk JE, Theilgaard S, Bang L, Olesen SP, Aldershvile J. Coronary vasorelaxant effect of levosimendan, a new inodilator with calcium-sensitizing properties. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998; 31: 741–9.
84. Höhn J, Pataricza J, Petri A, et al. Levosimendan interacts with potassium channel blockers in human saphenous veins. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2004; 94: 271–3.
85. Hansen MS, Andersen A, Nielsen-Kudsk JE. Levosimendan in pulmonary hypertension and right heart failure. *Pulm Circ* 2018; 8: 2045894018790905.
86. Benotti JR, Lesko LJ, McCue JE, Alpert JS. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of milrinone in chronic congestive heart failure. *The American Journal of Cardiology* 1985; 56: 685–9.
87. Parissis JT, Adamopoulos S, Farmakis D, et al. Effects of serial levosimendan infusions on left ventricular performance and plasma biomarkers of myocardial injury and neurohormonal and immune activation in patients with advanced heart failure. *Heart* 2006; 92: 1768–72.
88. Nikolaou M, Parissis J, Yilmaz MB, et al. Liver function abnormalities, clinical profile, and outcome in acute decompensated heart failure. *Eur Heart J* 2012; 34: 742–9.
89. Gheorghide M, Zannad F, Sopko G, et al. Acute heart failure syndromes: Current state and framework for future research. *Circulation* 2005; 112: 3958–68.
90. Yokoshiki H, Katsube Y, Sunagawa M, Sperelakis N. The novel calcium sensitizer levosimendan activates the atp-sensitive k<sup>+</sup> channel in rat ventricular cells. *J Pharmacol Exp Ther* 1997; 283: 375–83.

91. Kaheinen P, Pollesello P, Levijoki J, Haikala H. Levosimendan increases diastolic coronary flow in isolated guinea-pig heart by opening atp-sensitive potassium channels. *J Cardiovasc Pharmacol* 2001; 37: 367–74.
92. Louhelainen M, Vahtola E, Kaheinen P, et al. Effects of levosimendan on cardiac remodeling and cardiomyocyte apoptosis in hypertensive dahl/rapp rats. *Br J Pharmacol* 2007; 150: 851–61.
93. Louhelainen M, Vahtola E, Forsten H, et al. Oral levosimendan prevents postinfarct heart failure and cardiac remodeling in diabetic goto-kakizaki rats. *J Hypertens* 2009; 27: 2094–107.
94. Farmakis D, Alvarez J, Gal TB, et al. Levosimendan beyond inotropy and acute heart failure: Evidence of pleiotropic effects on the heart and other organs: An expert panel position paper. *Int J Cardiol* 2016; 222: 303–12.
95. Zingman LV, Alekseev AE, Hodgson-Zingman DM, Terzic A. Atp-sensitive potassium channels: Metabolic sensing and cardioprotection. *J Appl Physiol (1985)* 2007; 103: 1888–93.
96. Orion Pharma. Simdax - Zeitgewinn, wenns´ s drauf ankommt. Finland: Orion Pharma, 2018.
97. Rote Liste Service GmbH. FACHINFORMATION (ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS).
98. Mebazaa A, Nieminen MS, Filippatos GS, et al. Levosimendan vs. Dobutamine: Outcomes for acute heart failure patients on beta-blockers in survive. *Eur J Heart Fail* 2009; 11: 304–11.
99. DSO Hauptverwaltung. DSO-Jahresbericht 2019.
100. <https://www.eurotransplant.org/patients/deutschland/> (letzter Zugriff am 27.10.2020).
101. Bundesärztekammer. Richtlinie gemäß § 16 Abs. 1 S. 1 Nrn. 2 u. 5 TPG für die Wartelistenführung und Organvermittlung zur Herz- und Herz-Lungen-Transplantation.
102. Mehra MR, Kobashigawa J, Starling R, et al. Listing criteria for heart transplantation: International society for heart and lung transplantation guidelines for the care of cardiac transplant candidates--2006. *J Heart Lung Transplant* 2006; 25: 1024–42.

103. Mehra MR, Canter CE, Hannan MM, et al. The 2016 international society for heart lung transplantation listing criteria for heart transplantation: A 10-year update. *J Heart Lung Transplant* 2016; 35: 1–23.
104. <https://www.aerzteblatt.de/pdf.asp?id=134365> (letzter Zugriff am 27.10.2020).
105. <https://nierenrechner.de/index.php?page=egfr-ckd-rechner> (letzter Zugriff am 15.11.2020).
106. Zima E, Farmakis D, Pollesello P, Parissis JT. Differential effects of inotropes and inodilators on renal function in acute cardiac care. *Eur Heart J Suppl* 2020; 22: D12–D19.
107. Thackray S, Easthaugh J, Freemantle N, Cleland JGF. The effectiveness and relative effectiveness of intravenous inotropic drugs acting through the adrenergic pathway in patients with heart failure—a meta-regression analysis. *Eur J Heart Fail* 2002; 4: 515–29.
108. 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.
109. 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: 1468–75.
110. Tacon CL, McCaffrey J, Delaney A. Dobutamine for patients with severe heart failure: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Intensive Care Med* 2012; 38: 359–67.
111. Rapezzi C, Bracchetti G, Branzi A, Magnani B. The case against outpatient parenteral inotropic therapy for advanced heart failure. *J Heart Lung Transplant* 2000; 19: S58–63.
112. Fellahi J-L, Parienti J-J, Hanouz J-L, Plaud B, Riou B, Ouattara A. Perioperative use of dobutamine in cardiac surgery and adverse cardiac outcome: Propensity-adjusted analyses. *Anesthesiology* 2008; 108: 979–87.
113. Nielsen DV, Hansen MK, Johnsen SP, Hansen M, Hindsholm K, Jakobsen C-J. Health outcomes with and without use of inotropic therapy in cardiac surgery: Results of a propensity score-matched analysis. *Anesthesiology* 2014; 120: 1098–108.

- 114.Fellahi J-L, Fischer M-O, Daccache G, Gerard J-L, Hanouz J-L. Positive inotropic agents in myocardial ischemia-reperfusion injury: A benefit/risk analysis. *Anesthesiology* 2013; 118: 1460–5.
- 115.Roesthuis L, van der Hoeven H, Sinderby C, et al. Effects of levosimendan on respiratory muscle function in patients weaning from mechanical ventilation. *Intensive Care Med* 2019; 45: 1372–81.
- 116.Silvetti S, Belletti A, Fontana A, Pollesello P. Rehospitalization after intermittent levosimendan treatment in advanced heart failure patients: A meta-analysis of randomized trials. *ESC Heart Fail* 2017; 4: 595–604.
- 117.Najjar E, Stålhberg M, Hage C, et al. Haemodynamic effects of levosimendan in advanced but stable chronic heart failure. *ESC Heart Fail* 2018; 5: 302–8.
- 118.Lannemyr L, Ricksten S-E, Rundqvist B, et al. Differential effects of levosimendan and dobutamine on glomerular filtration rate in patients with heart failure and renal impairment:A randomized double-blind controlled trial. *J Am Heart Assoc* 2018; 7: e008455.
- 119.van Hees, H W H, Andrade Acuña G, Linkels M, Dekhuijzen PNR, Heunks LMA. Levosimendan improves calcium sensitivity of diaphragm muscle fibres from a rat model of heart failure. *Br J Pharmacol* 2011; 162: 566–73.
- 120.Matsumoto S, Cho S, Tosaka S, et al. Hyperglycemia raises the threshold of levosimendan- but not milrinone-induced postconditioning in rat hearts. *Cardiovasc Diabetol* 2012; 11: 4.
- 121.Nieminen MS, Fonseca C, Brito D, Wikström G. The potential of the inodilator levosimendan in maintaining quality of life in advanced heart failure. *Eur Heart J Suppl* 2017; 19: C15-C21.
- 122.Sorsa T, Heikkinen S, Abbott MB, et al. Binding of levosimendan, a calcium sensitizer, to cardiac troponin c. *J Biol Chem* 2001; 276: 9337–43.
- 123.Pollesello P, Papp Z. The cardioprotective effects of levosimendan: Preclinical and clinical evidence. *J Cardiovasc Pharmacol* 2007; 50: 257–63.
- 124.Ellermann C, Kohnke A, Dechering DG, et al. Ranolazine Prevents Levosimendan-Induced Atrial Fibrillation. *Pharmacology* 2018: 138–41.

125. Frommeyer G, Kohnke A, Ellermann C, et al. Acute infusion of levosimendan enhances atrial fibrillation in an experimental whole-heart model. *Int J Cardiol* 2017; 236: 423–6.
126. Mebazaa A, Nieminen MS, Packer M, et al. Levosimendan vs dobutamine for patients with acute decompensated heart failure: The survive randomized trial. *JAMA* 2007; 297: 1883–91.
127. Gordon AC, Perkins GD, Singer M, et al. Levosimendan for the prevention of acute organ dysfunction in sepsis. *N Engl J Med* 2016; 375: 1638–48.
128. Packer M. REVIVE-II: Multicenter placebocontrolled trial of levosimendan on clinical status in acutely decompensated heart failure. *Circulation* 2005: 3362–4.
129. Gong B, Li Z, Yat Wong PC. Levosimendan treatment for heart failure: A systematic review and meta-analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2015; 29: 1415–25.
130. Ortis B, Villani A, Oldani M, et al. Intermittent levosimendan infusions in advanced heart failure: A real world experience. *J Int Med Res* 2017; 45: 361–71.
131. Fedele F, Bruno N, Brasolin B, Caira C, D'Ambrosi A, Mancone M. Levosimendan improves renal function in acute decompensated heart failure: Possible underlying mechanisms. *Eur J Heart Fail* 2014; 16: 281–8.
132. Lorenz JN, Schnermann J, Brosius FC, Briggs JP, Furspan PB. Intracellular atp can regulate afferent arteriolar tone via atp-sensitive k<sup>+</sup> channels in the rabbit. *J Clin Invest* 1992; 90: 733–40.
133. Cranley J, Hardiman A, Freeman LJ. Pulsed levosimendan in advanced heart failure due to congenital heart disease: A case series. *Eur Heart J Case Rep* 2020; 4: 1–6.
134. Comín-Colet J, Manito N, Segovia-Cubero J, et al. Efficacy and safety of intermittent intravenous outpatient administration of levosimendan in patients with advanced heart failure: The lion-heart multicentre randomised trial. *Eur J Heart Fail* 2018; 20: 1128–36.
135. Ronco C, McCullough P, Anker SD, et al. Cardio-renal syndromes: Report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative. *Eur Heart J* 2010; 31: 703–11.
136. Zemljic G, Bunc M, Yazdanbakhsh AP, Vrtovec B. Levosimendan improves renal function in patients with advanced chronic heart failure awaiting cardiac transplantation. *J Card Fail* 2007; 13: 417–21.

137. Yilmaz MB, Yalta K, Yontar C, et al. Levosimendan improves renal function in patients with acute decompensated heart failure: Comparison with dobutamine. *Cardiovasc Drugs Ther* 2007; 21: 431–5.
138. Hou Z-Q, Sun Z-X, Su C-Y, et al. Effect of levosimendan on estimated glomerular filtration rate in hospitalized patients with decompensated heart failure and renal dysfunction. *Cardiovasc Ther* 2013; 31: 108–14.
139. Grossini E, Pollesello P, Bellofatto K, et al. Protective effects elicited by levosimendan against liver ischemia/reperfusion injury in anesthetized rats. *Liver Transpl* 2014; 20: 361–75.
140. Moiseyev VS, Pöder P, Andrejevs N, 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). *Eur Heart J* 2002; 23: 1422–32.
141. Kivikko M, Lehtonen L, Colucci WS. Sustained hemodynamic effects of intravenous levosimendan. *Circulation* 2003; 107: 81–6.
142. Altenberger J, Parissis JT, Costard-Jaeckle A, et al. Efficacy and safety of the pulsed infusions of levosimendan in outpatients with advanced heart failure (levorep) study: A multicentre randomized trial. *Eur J Heart Fail* 2014; 16: 898–906.
143. Landoni G, Biondi-Zoccai G, Greco M, et al. Effects of levosimendan on mortality and hospitalization. A meta-analysis of randomized controlled studies. *Crit Care Med* 2012; 40: 634–46.
144. Kleber FX, Bollmann T, Borst MM, et al. Repetitive dosing of intravenous levosimendan improves pulmonary hemodynamics in patients with pulmonary hypertension: Results of a pilot study. *J Clin Pharmacol* 2009; 49: 109–15.
145. Ebade AA, Khalil MA, Mohamed AK. Levosimendan is superior to dobutamine as an inodilator in the treatment of pulmonary hypertension for children undergoing cardiac surgery. *J Anesth* 2013; 27: 334–9.
146. Hansen MS, Andersen A, Nielsen-Kudsk JE. Levosimendan in pulmonary hypertension and right heart failure. *Pulm Circ* 2018; 8: 2045894018790905.

147. Russ MA, Prondzinsky R, Carter JM, et al. Right ventricular function in myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: Improvement with levosimendan. *Crit Care Med* 2009; 37: 3017–23.
148. Fredholm M, Jörgensen K, Houltz E, Ricksten S-E. Levosimendan or milrinone for right ventricular inotropic treatment?-A secondary analysis of a randomized trial. *Acta Anaesthesiol Scand* 2020; 64: 193–201.
149. Silveti S, Nieminen MS. Repeated or intermittent levosimendan treatment in advanced heart failure: An updated meta-analysis. *Int J Cardiol* 2016; 202: 138–43.
150. Garratt C, Packer M, Colucci W, et al. 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. *Crit Care* 2004; 8: P89.
151. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03437226> (letzter Zugriff am 03.11.2020).
152. Papadopoulou EF, Mavrogeni SI, Dritsas A, Cokkinos DV. Assessment of quality of life using three activity questionnaires in heart failure patients after monthly, intermittent administration of levosimendan during a six-month period. *Hellenic J Cardiol* 2009; 50: 269–74.
153. Malfatto G, Della Rosa F, Villani A, et al. Intermittent levosimendan infusions in advanced heart failure: Favourable effects on left ventricular function, neurohormonal balance, and one-year survival. *J Cardiovasc Pharmacol* 2012; 60: 450–5.
154. Mavrogeni S, Giamouzis G, Papadopoulou E, et al. A 6-month follow-up of intermittent levosimendan administration effect on systolic function, specific activity questionnaire, and arrhythmia in advanced heart failure. *J Card Fail* 2007; 13: 556–9.
155. Packer M, Colucci W, Fisher L, et al. Effect of levosimendan on the short-term clinical course of patients with acutely decompensated heart failure. *JACC Heart Fail* 2013; 1: 103–11.
156. Oliva F, Comin-Colet J, Fedele F, et al. Repetitive levosimendan treatment in the management of advanced heart failure. *Eur Heart J Suppl* 2018; 20: I11-I20.
157. Hübner T, Nickel T, Steinbeck G, et al. A single german center experience with intermittent inotropes for patients on the high-urgent heart transplant waiting list. *Clin Res Cardiol* 2015; 104: 929–34.

158.Kopustinskiene DM, Pollesello P, Saris N-EL. Potassium-specific effects of levosimendan on heart mitochondria. *Biochem Pharmacol* 2004; 68: 807–12.

## **Danksagung**

Durch meine jahrelange medizinische Tätigkeit auf unterschiedlichen Intensivstationen konnte ich viele Erfahrungen in der Behandlung von Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz sammeln. Ein großer Zugewinn war und ist sicherlich die Therapie mit Levosimendan.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Michael Weis für die Möglichkeit der Promotion zum Thema Levosimendan, der hervorragenden Betreuung von Beginn an und dem stetigen Erfahrungsaustausch während der Erstellung dieser Arbeit. Ein herzliches „Vergelts Gott“!

Ohne die Betreuung der Patienten durch das Pflege- und Ärzteteam der Intensivstation am Krankenhaus der Barmherzigen Schwestern in München wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen. Auch im Namen der behandelten Patienten möchte ich meinen Dank aussprechen. Auch danken möchte ich der Herzchirurgischen Abteilung des Klinikums Großhadern der LMU für die kollegiale Mitbetreuung unserer Patienten.

Für die Genehmigung der Verwendung von Daten und Graphiken zur Erstellung dieser Arbeit danke ich der Firma Orion Pharma, der Deutschen Stiftung Organtransplantation sowie der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie.

Bedanken möchte ich mich auch bei der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der LMU München für die Erstellung des Ethikgutachtens sowie für die statistische Beratung durch das Institut für Medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie (IBE) der LMU München sowie durch die Hanseatic Statistics.

Ich danke ganz besonders meinen Freunden und meiner Familie für ihre mentale Unterstützung bei der Erstellung dieser Arbeit.

**Eidesstattliche Versicherung**

Blaschke, Matthias

---

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel:

**Intermittierende Therapie mit Levosimendan bei Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz**

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

---

Matthias Blaschke

München, den 14.07.2022

## **Publikationsliste**

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden auf dem Jahreskongress der Europäischen Herzgesellschaft (European Society of Cardiology) 2021 präsentiert. Eine weitere Publikation ist in Vorbereitung.

Intermittent therapy with levosimendan in patients with advanced heart failure. M. Blaschke, A Kiwi, C Hagl, M Weis. *European Heart Journal*, Volume 42, Issue Supplement\_1, October 2021, ehab724.0950, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab724.0950>.