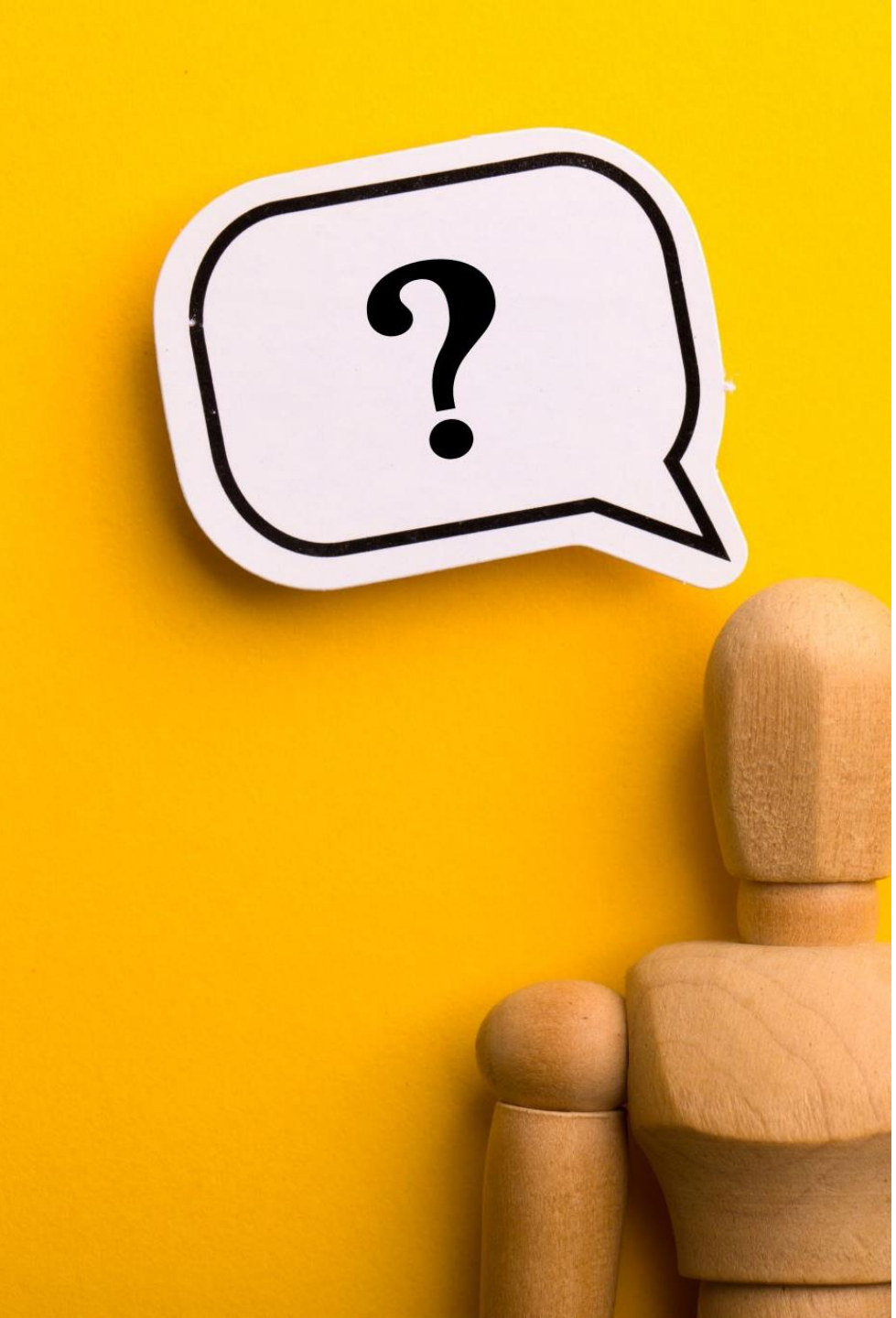
Levosimendan ved kronisk hjertesvikt (HFrEF), Advanced HF (AdHF).

Petter Vanke

Høsten 22

Bindinger / Disclosures

- Orion Pharma: Levosimendan studietur til Uppsala.
- Astra Zeneca: Foredrag godtgjørelse.
- Novartis: Foredrag godtgjørelse.
- Sanofi Aventis: Reise godtgjørelse.



Agenda

- Hva sier Guidelines fra 2021?
- Hva er AdHF
- Hva er levosimendan
- Studier på levosimendan
- Egen erfaring
- Fersk kasuistikk

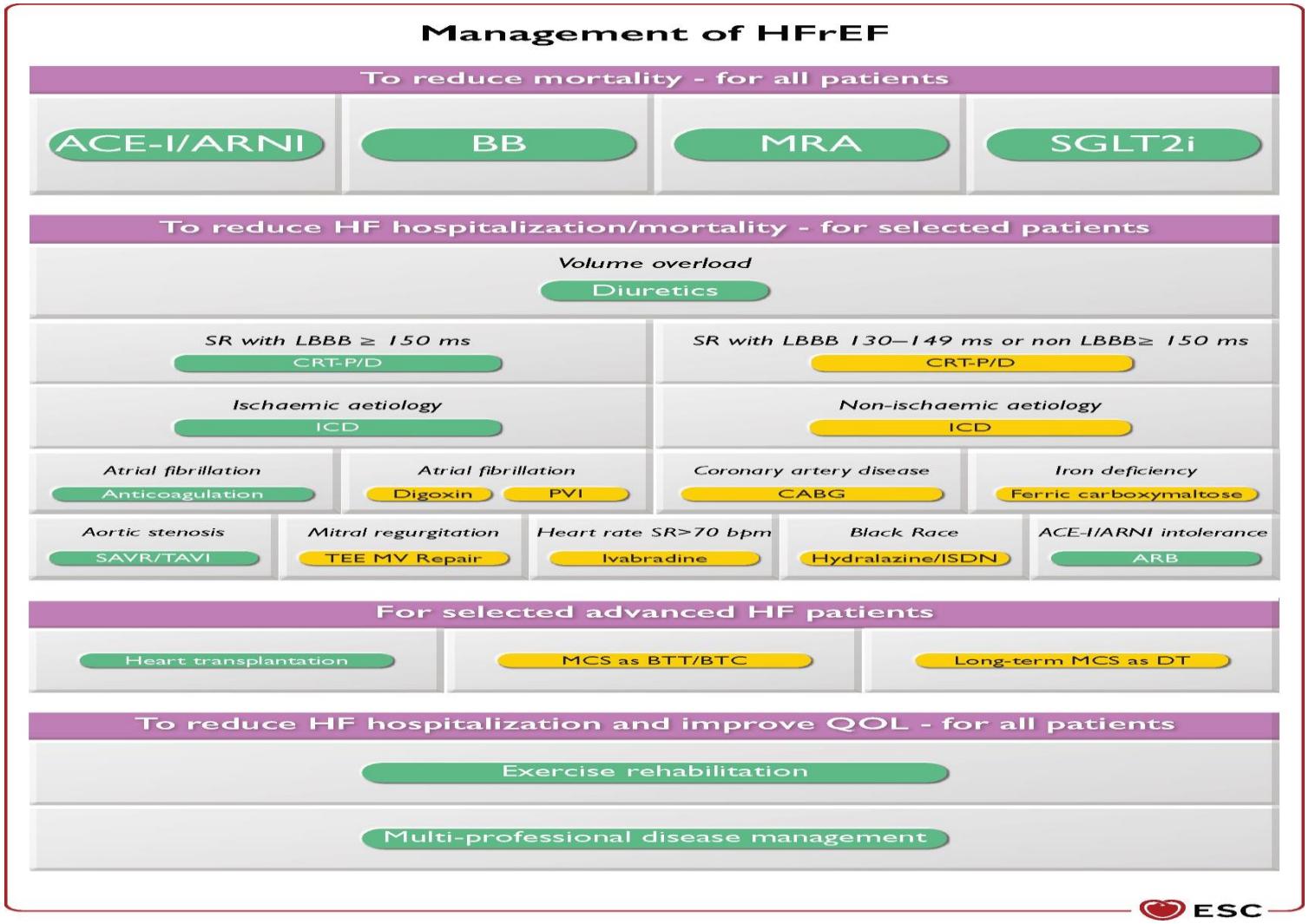
Table 1: Classes of Recommendations		
Classes of Recommendations	Definition	Suggested wording to use
Class I	Evidence and/or general agreement that a given treatment or procedure is beneficial, useful, effective.	Is recommended/is indicated
Class II	Conflicting evidence and/or a divergence of opinion about the usefulness/efficacy of the given treatment or procedure.	
Class IIa	Weight of evidence/opinion is in favour of usefulness/efficacy.	Should be considered
Class IIb	Usefulness/efficacy is less well established by evidence/opinion.	May be considered
Class III	Evidence or general agreement that the given treatment or procedure is not useful/effective, and in some cases may be harmful.	Is not recommended

Level of evidence A	Data derived from multiple randomized clinical trials or meta-analyses.
Level of evidence B	Data derived from a single randomized clinical trial or large non-randomized studies.
Level of evidence C	Consensus of opinion of the experts and/or small studies, retrospective studies, registries.

©ESC 2021

Figure 3 Central illustration. Strategic phenotypic overview of the management of heart failure with reduced ejection ...

DE 4 STORE



Eur Heart J, Volume 42, Issue 36, 21 September 2021, Pages 3599–3726, https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368

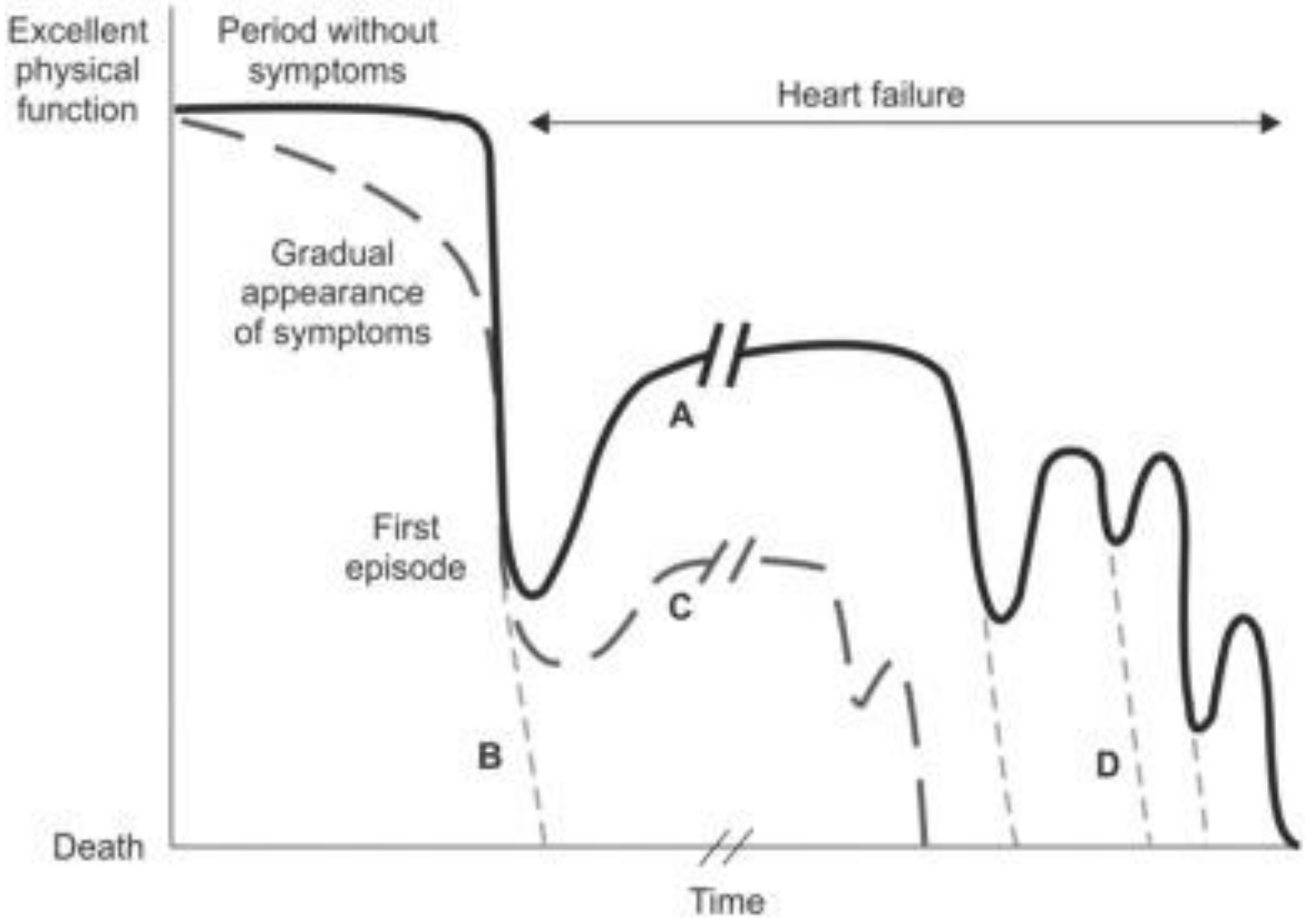
The content of this slide may be subject to copyright: please see the slide notes for details.

HVOR ER LEVOSIMENDAN ??

- MCS = mechanical circulatory support
- BTC = bridge to candidacy
- BTT = bridge to transplantation
- DT = destination therapy

Functional capacity and worsening events during the progression of heart failure.

(Cowie MR, et al, Improving care for patiebts with acute HF. Before, During and After Hospitalization, Oxford PharamaGenesis Ltd 2014, p 20.



- A: Recovery after first episode followed by stable period of variable length.
- B: Non-surviving the first episode.
- C: Poor recovery after first episode followed by detoriation.
- **D Ongoing detoriation with intermittent crises (AdHF)**

Kronisk AdHF pasienter

- Mange pasienter med HF progredierer inn i en fase av avansert HF (AdHF) **karakterisert med vedvarende symptomer tross optimal maksimal terapi (OMT).**
- Begrenset antall pasienter, men **økende da flere overlever og det er bedre grunnbehandling av HF.**
- **Hyppige reinnleggelser / vanskelig å stabilisere**. («Svingdørs pasienter»).
- **Ressurskrevende.**
- **Belastende situasjon for pasient + pårørende og behandlere.**
- Alvorlig prognose, **vedvarende lav, med 1.-års mortalitet varierende 25% to 75%.**

- Pölz G, et al. Repetitive use of levosimendan in advanced heart failure: need for stronger evidence in a field in dire need of a useful therapy. International Journal of Cardiology, 243,(2017), 389-395.

Table 13

Criteria for definition of advanced heart failure
All the following criteria must be present despite optimal medical treatment:
1. Severe and persistent symptoms of heart failure [NYHA class III (advanced) or IV].
2. Severe cardiac dysfunction defined by at least one of the following: • LVEF ≤30% • Isolated RV failure (e.g., ARVC) • Non-operable severe valve abnormalities • Non-operable severe congenital abnormalities • Persistently high (or increasing) BNP or NT-proBNP values and severe LV diastolic dysfunction or structural abnormalities (according to the definitions of HFpEF).
3. Episodes of pulmonary or systemic congestion requiring high-dose i.v. diuretics (or diuretic combinations) or episodes of low output requiring inotropes or vasoactive drugs or malignant arrhythmias causing >1 unplanned visit or hospitalization in the last 12 months.
4. Severe impairment of exercise capacity with inability to exercise or low 6MWT distance (<300 m) or pVO_2 <12 mL/kg/min or <50% predicted value, estimated to be of cardiac origin.

6MWT = 6-minute walk test; ARVC = arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy; BNP = B-type natriuretic peptide; HFpEF = heart failure with preserved ejection fraction; i.v. = intravenous; LV = left ventricular; LVEF = left ventricular ejection fraction; NT-proBNP = N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; NYHA = New York Heart Association; pVO_2 = peak oxygen consumption; RV = right ventricular. Modified from [376].

ESC European Society of Cardiology

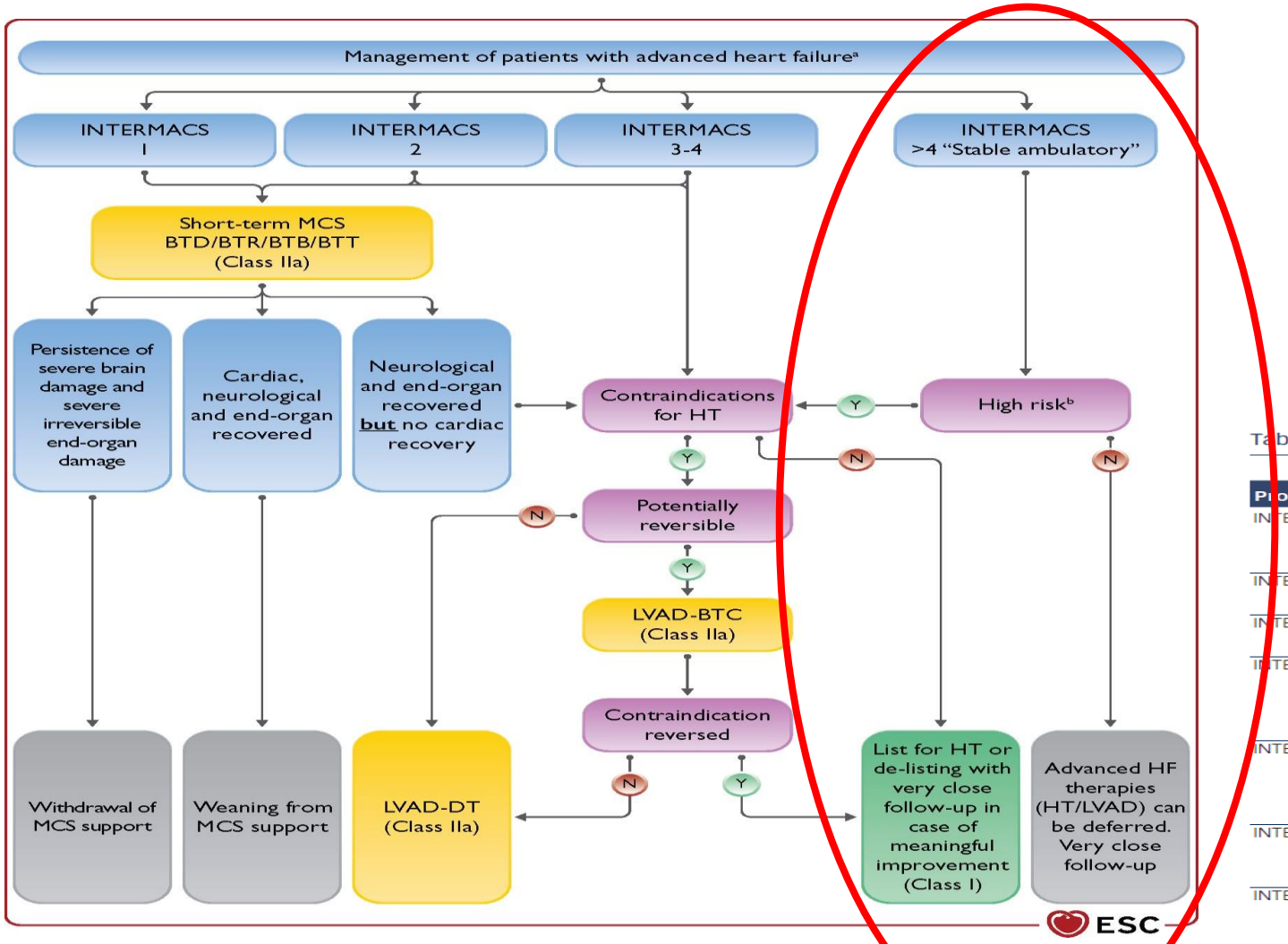
Kronisk AdHF Hva kjennetegner disse pasientene?

- Pasienter med **lav** CO og hypotensjon.
- Fåtall aktuelle for hjertetx.
- Aktuelle for LVAD, men ikke hjertetx.
  - *Eldre / overvektige / diabetes / HIV pos / PH / nylig malignitet.*
- Aktiv malignitet.
- Alvorlig aorta sykdom.
- Alvorlig obstruktiv pulmonal sykdom.
- Irreversibel nyre / lever dyfunksjon.
- Systemisk sykdom med forventet levetid < 2 år.

- *Delgado J F et al, The inodilator levosimendan in repetitve doses in treatment of advanced heart failure. EHJ Supplements (2017), 19, C8-C14.*

Figure 4 Algorithm for the treatment of patients with advanced heart failure.

ESC
European Society of Cardiology



Eur Heart J, Volume 42, Issue 36, 21 September 2021, Pages 3599–3726, https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368

The content of this slide may be subject to copyright: please see the slide notes for details.

INTERMACS brukes som klassifisering av AdHF pasienter.

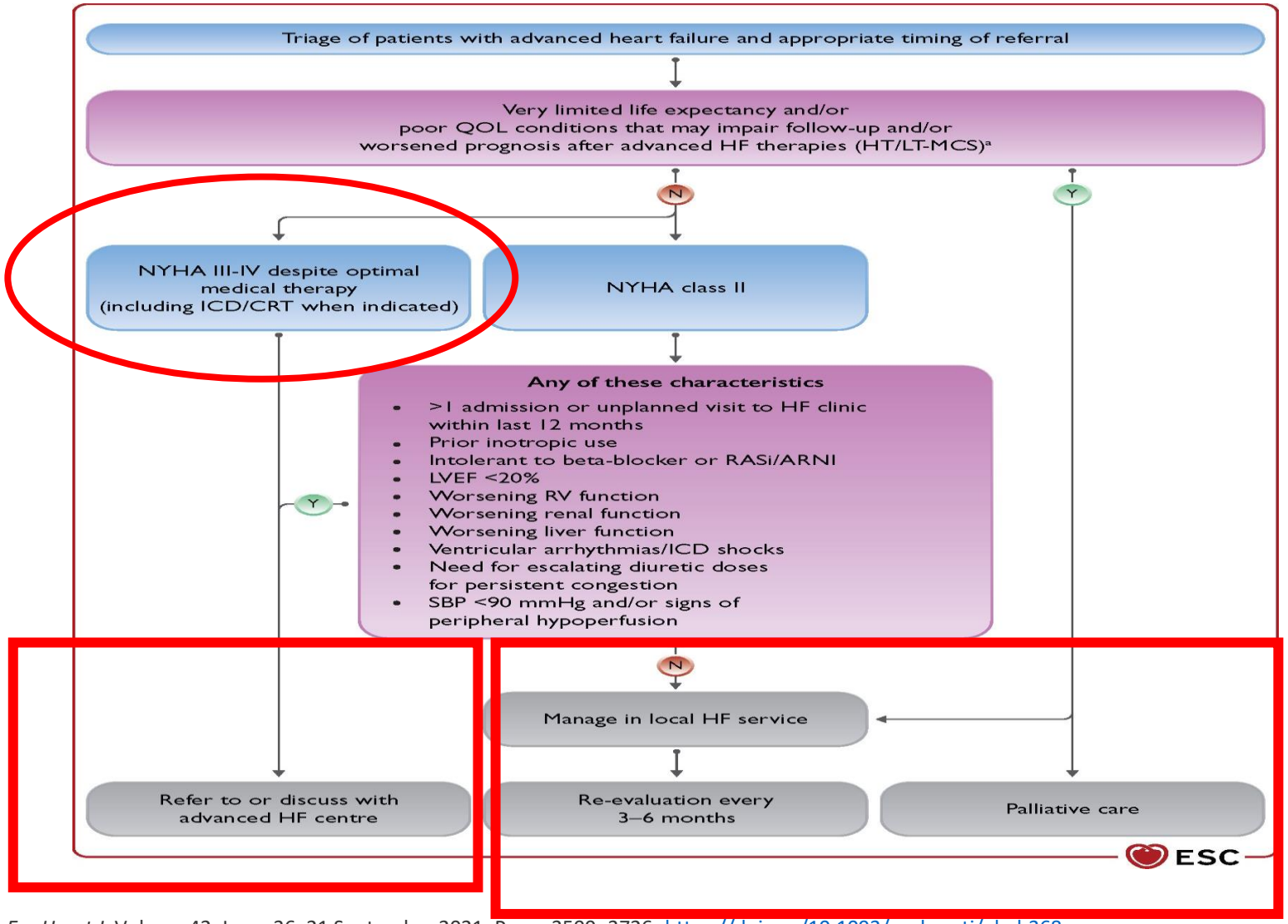
Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support profile descriptions of patients with advanced heart failure.

Table 4: INTERMACS Profiles

Profiles	Brief Description	Details
INTERMACS 1	Critical cardiogenic shock (Crash and burn)	Life-threatening hypotension despite rapidly escalating inotropic support.
INTERMACS 2	Progressive decline (Sliding fast on inotropes)	Declining function despite intravenous inotropic support.
INTERMACS 3	Stable but inotrope dependent (Dependent stability)	Stable on continuous intravenous inotropic support.
INTERMACS 4	Resting symptoms on oral therapy at home	Patient experiences daily symptoms of congestion at rest or during activities of daily living.
INTERMACS 5	Exertion intolerant	Patient is comfortable at rest and with activities of daily living but unable to engage in any other activity.
INTERMACS 6	Exertion limited (Walking wounded)	Patient has fatigue after the first few minutes of any meaningful activity.
INTERMACS 7	Advanced NYHA class III (Placeholder)	Patients living comfortably with meaningful activity limited to mild physical exertion.

INTERMACS: Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support; NYHA = New York Heart Association. Adapted from: Stevenson LW, et al.[25]

Figure 5 Triage of patients with advanced heart failure and appropriate timing of referral.



Eur Heart J, Volume 42, Issue 36, 21 September 2021, Pages 3599–3726, https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368

The content of this slide may be subject to copyright: please see the slide notes for details.

10.2.1 Pharmacological therapy and renal replacement

- "Inotrope medisiner, kan forbedre haemodynamiske parametre, redusere stuvning, øke CO og bedre perifer perfusjon. **De kan sannsynlig helpe til å unngå forverring av endeorgan funksjon, men dette er ikke bevist sikkert i studier.**
- Tradisjonelle inotrope medisiner kan føre til myokard iskemi og /eller tachyarrytmier og forverre det kliniske forløpet.[387,388] ***De kan blir brukt som palliativ terapi og for å lette symptomer* hos pasienter uten andre behandlings alternativer.**
- **→Intermitterende langtids bruk av inotrope medisiner kan vurderes ved polkl pasienter for å bedre funksjons klasse og QOL".**

ESC
European Society of Cardiology

Recommendations for the treatment of patients with advanced heart failure

Recommendations	Class[a]	Level[b]
Patients being considered for long-term MCS must have good compliance, appropriate capacity for device handling and psychosocial support.[414–416]	I	C
Heart transplantation is recommended for patients with advanced HF, refractory to medical/device therapy and who do not have absolute contraindications.	I	C
Long-term MCS should be considered in patients with advanced HFrEF despite optimal medical and device therapy, not eligible for heart transplantation or other surgical options, and without severe right ventricular dysfunction, to reduce the risk of death and improve symptoms.[378,396,397,401,402,404,417]	IIa	A
Long-term MCS should be considered in patients with advanced HFrEF refractory to optimal medical and device therapy as a bridge to cardiac transplantation in order to improve symptoms, reduce the risk of HF hospitalization and the risk of premature death.[398–400,402,404]	IIa	B
Renal replacement therapy should be considered in patients with refractory volume overload and end-stage kidney failure.	IIa	C
Continuous inotropes and/or vasopressors may be considered in patients with low cardiac output and evidence of organ hypoperfusion as bridge to MCS or heart transplantation.[389,390]	IIb	C
Ultrafiltration may be considered in refractory volume overload unresponsive to diuretic treatment.[391,392]	IIb	C

©ESC 2021

HF = heart failure; HFrEF = heart failure with reduced ejection fraction; MCS = mechanical circulatory support.
a Class of recommendation.

SVAK ANBEFALING

Levosimendan i referansene til GL 2021

Referanse; 387:

Maack C , et al; Treatments targeting inotropy; *Eur Heart J* 2019;40:3626–3644

"Flere mindre studier har vurdert effekten og nytten av gjentakende behandlinger av levosimendan hos pasienter med avansert HF i en polkl setting. ***Post hoc og meta-analyser av disse studiene med for det meste lav styrke antyder at levosimendan kan ha positive effekter på hemodynamikk, symptomer, rehospitalisering og biomarkører*. I den nylige LION-HEART studien med 69 pasienter med AdHF, infusjoner annenhver uke med levosimendan over 12 uker reduserte NT-proBNP, bedret QOL og reduserte hospitalisering uten bivikrninger..... Så langt, er det ikke bevist at levosimesendan forbedrer overlevelse sammenlignet med annen medikasjon. "**

Referanse; 388:

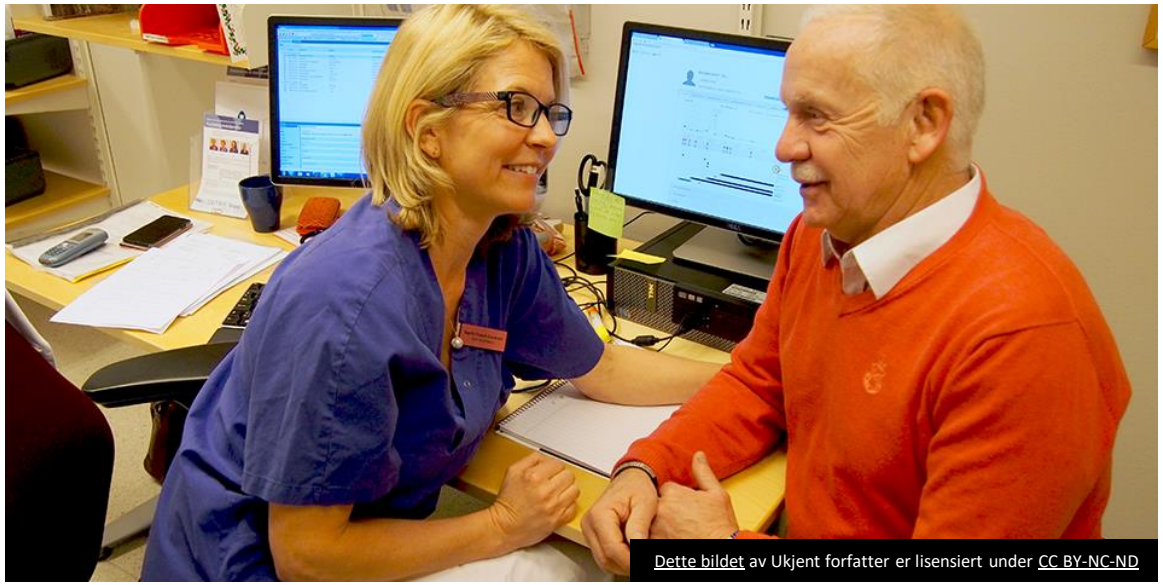
Ahmad T, et al.Eur J Heart Fail 2019 ;21:1064–1078

" Levosimendan forbedret ikke de forutbestemte utkomme målingene, **men det var samlet oppfatning at det var en viss grad av forbedring av QOL målinger, og det var fall i natriuretic peptide verdier. Levosimendan bruk har blitt godkjent i Europa til bruk i palliasjon basert på disse datafunn."**

Referanse 389; LION Heart studien. Comin-Colet J, et al.

Referanse 390; Nizamic T, et al, Ambulatory inotrope infusions in advanced heart failure: a systematic review and meta-analysis. *JACC Heart Fail* 2018 ;6:757–767

Levosimendan intermitterende behandling



- **Nærmest ingen støtte i Guidelines.**
- Hvorfor bruker vi det da?
- **Fordi det hjelper på symptomer (QOL)/ reinnleggelser og det er en del av det vi har å tilby som palliativ behandling.**
- Dette er svært syke pasienter og vi kan ikke forvente lang overlevelse nærmest uansett hva vi gjør.

Behandlingsmål for alle hjertesvikt pasienter.

- Optimalisere hemodynamikken.
- Behandle underliggende sykdom.
- *Redusere morbiditet* og *mortalitet* med et minimum av bivirkninger.
- Tidlig symptomatisk behandling, ved å flg *aktuelle retningslinjer* /OMT- 4 store - kan vi *bedre prognosen* ved å bl.a påvirke det nevrohormonelle system.

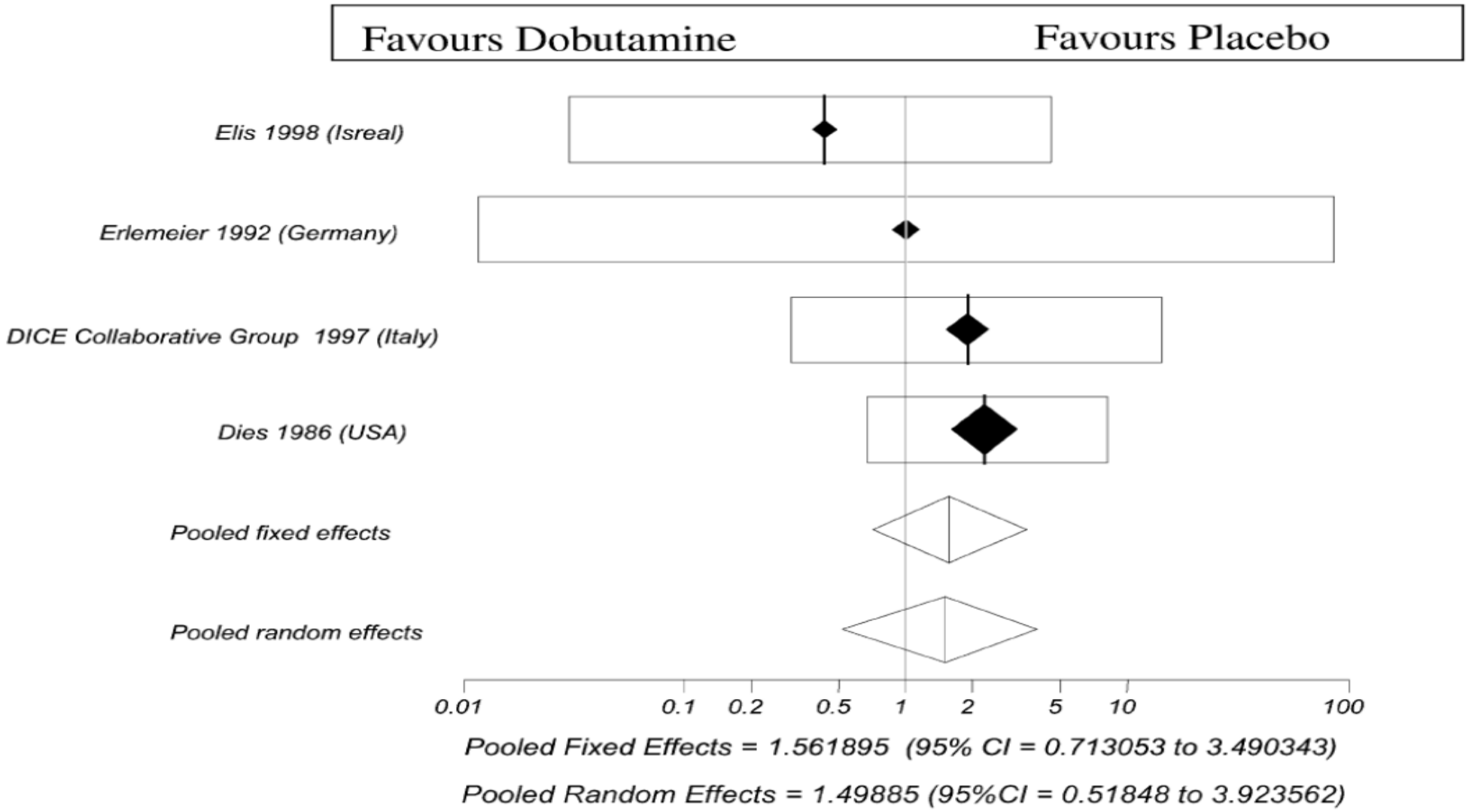
- **Forbedre *symptomer* og *livskvalitet.***

Behandling av kronisk AdHF

- Hva så med pasientene med intermitterende dekompenserende hjertesvikt på tross av
  - OMT - så høyt dosert som tolerabelt,
  - evtl mekaniske tiltak
  - ikke er aktuelle for LVAD / TX .

- OMT = Optimal Medisinsk Terapi

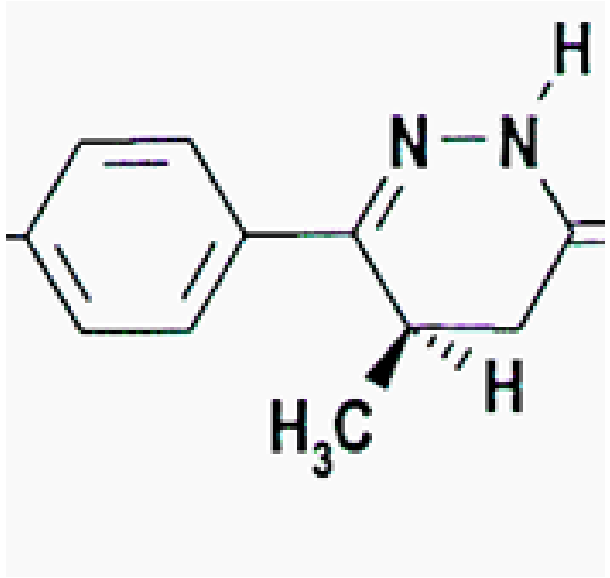
Chronic intermittent dobutamine infusion and mortality



The European Journal of Heart Failure (2002) 515–529

Hva er levosimendan , (Simdax®)?

- Brukt fra begynnelsen av 2000 tallet.
- Levosimendan ½ T; 1 t.
- Aktiv metabolitt OR-1896 (plasma peak 2-3 dg)
- Begge har samme effekt, metabolittens effekt varer i 7-9 dager (FK).



Levosimendan

- **Kalsium sensitiserende effekt**
  - Øker myokardets følsomhet for kalsium, forbedring av myokardets kontraktilitet.

    (Gir en *større kraftutvikling* for samme mengde fri intracytosolært Ca++).

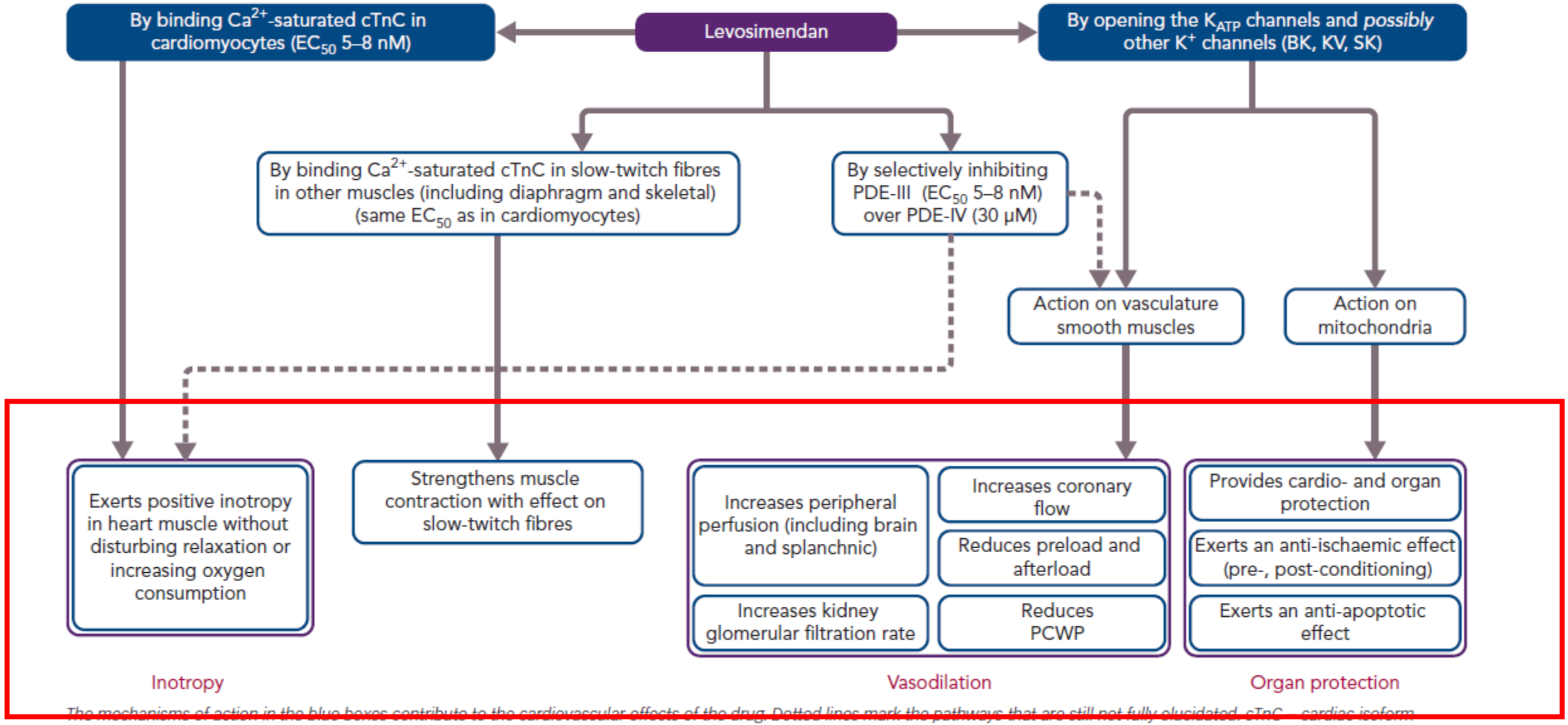
- **PDE – 3 hemmende effekt**
  - Hemmer blodplate aggregasjon.
  - Bedrer myokardets kontraktilitet.
  - Forsterker glatt muskulatur relaksasjon i kar / luftveier.

- **Åpner ATP-sensitive kaliumkanaler i vaskulær glatt muskulatur.**
  - Vasodilatasjon av systemiske, koronare, arterielle motstandskar, systemiske venøse kapasitetskar.

- **Pleiotrope effekter; Anti inflammatorisk effekt, antioksidativ, antiapoptose, (neurohormoner, TNF).**

- Colucci, S Wilson et al, UpToDate; Inotropic agents in heart failure with reduced EF.
- Pölz G, et al. Repeetive use of levosimendan in advanced heart failure: need for stronger evidence in a field in dire need of a useful therapy. International Journal of Cardiology, 243,(2017), 389-395
- Papp Zoltan, et al. «Levosimendan efficacy and safety: 2+ years of Simdax in clinical use. «

Figure 2: Mode of Actions and Pharmacological Effects of Levosimendan



The mechanisms of action in the blue boxes contribute to the cardiovascular effects of the drug. Dotted lines mark the pathways that are still not fully elucidated. cTnC = cardiac isoform of troponin C; EC_{50} = half maximal effective concentration; K_{ATP} = adenosine triphosphate-dependent potassium channels; PDE III, IV = phosphodiesterase isoforms in cardiac tissue; PCWP = pulmonary capillary wedge pressure. Adapted from: Al-Chalabi et al. 2019.[216] Used with permission from Wolters Kluwer Health.

Levosimendan

Hemodynamikk.

- Øker *kontraksjonskraften* uten negativ påvirkning på den diastoliske funksjonen.
- Økning av hjerteminuttvolumet.

- Assosiert med en raskere relaksasjon og mindre veggstivhet under fylningsfasen –> *diastolisk funksjon forbedres*.

  Reduksjon *preload + afterload (Reduksjon fylningstrykk / økning i CO)*

- *Forbedret hemodynamikk oppnås **uten** økning av oksygenforbruket i myokardet.*

- Aktiverer ”stunned” myokard.
- Øker koronar blodsirk. etter hjertekirurgi, forbedrer myokardperfusjonen hos pas med hjertesvikt.

- Reduserer PCW

Colucci, S Wilson et al, UpToDate; Inotropic agents in heart failure with reduced EF.

Hovedstudier på levosimendan og intermitterende behandling

- Randomised, double-blind, multinational clinical trials:

REVIVE I / II	100 / 600 pas	Levosimendan vs placebo
Survive	1327 pas	Levosimendan vs dobutamin
LIDO	203 pas	Levosimendan vs dobutamin
RUSSLAN	504 pas	Levosimendan vs placebo
LION HEART	69 pas	Levosimendan vs placebo

→ Kortidsdata viser bedring av <u>kliniske symptomer</u>, NTproBNP, QOL, men langtidsdata (>6 mnd) viser ikke bedret overlevelse.

Studier på levosimendan har vist:

- **Forbedrer hemodynamikken** [(*) 1,3,4]
- **Forbedrer symptomene** [(*) 1,3]
- **Gir flere dager utenfor sykehus** [(**) 1]
- **Reduserer <u>korttids</u> mortalitetsrisikoen** [(*) 1,2]

(*) Sammenlignet med placebo og dobutamin.

(**) Sammenlignet med dobutamin.

- 1. Follath F, Cleland JGF, Just H, Papp JGY, Scholz H, Peuhkurinen K, et al. Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (**the LIDO study),** a randomised double-blind trial. Lancet 2002;360:196-202.
- 2. Moiseyev VS, Poder P, Andrejevs N, Ruda MY, Gollikov AP, Lazebnik LB, 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;23:1422-1432.
- 3. Slawsky MT, Colucci WS, Gottlieb SS, Greenberg BH, Haeusslein E, Hare J, et al. Acute hemodynamic and clinical effects of levosimendan in patients with severe heart failure. Circulation 2000;102:2222-2227.
- 4. Nieminen MS, Akkila J, Hasenfuss G, Kleber FX, Lehtonen LA, Mitrovic V, et al. Hemodynamic and neurohumoral effects of continuous infusion of levosimendan in patients with congestive heart failure. J Am Coll Cardiol 2000;36:1903-1912.

Andre studier

- The Relevant HF multicentre collaboration; Oliva F , et al. *185 pasienter,* ***studien fokuserte på hospitalisering.***
- Flere metaanalyser:
  - Silvetti S, et al: ***Repeated or intermittent levosimendan treatment in AdHF*****:** an updated meta-analyses
  - Silvetti S, et al: ***Rehospitalization after intermittent levosimendan treatment in AdHF patients*****:** a meta analysis of randomized trials.
  - Nizamic T, et al: ***Ambulatory inotrope infusions in advanced heart failure****:* a systematic review and meta-analysis. (ref 390)
  - Plolzl G, et al**; *Repetitive use of Levosimendan in AdHF : need for stronger evidence in a field of dire need for a useful therapy.***

Konklusjonen er like: intermitterende adminstrasjon av levosimendan for pasienter med AdHF var assosiert med reduksjon i rehospitalisering (QOL), er vel tolerert, assosiert med kortere innleggelser, adekvat beh som bro til TX / LVAD.

→Effiktiviteten og sikkerheten av denne intervensjonen bør bekreftes i større studier med adekvat styrke til å vurdere mortalitet.

Levosimendan studie svakheter

- Små studier med begrenset lengde / varighet gir ikke nok tyngde. Mangler altså sterke nok studier.
- *Symptomer* som endepunkt er vanskelig å måle standardisert.
    - Kan ikke være primært endepunkt for å teste effektiviteten av behandling.
- For å være statistisk signifikant er det ønskelig med en randomisert studie; økt antall pasienter + lengre observasjonstid.
- **Begrensning hos disse pasientene:** Høy mortalitet begrenser overlevelse og dermed vil få pasienter kunne gjennomføre en optimal studie basert på mortalitet, rehospitalisering og lengde.

Mine erfaringer med levosimendan

- Allerede fra 2005 på lokalsykehus Helgeland.
- På KFH St.Olavs Hospital.
- 2010 Studietur til «Simdax Snurran» - repeterende behandling i Uppsala.
- Ved Med avd Orkdal, St.Olavs hospital; levosimendan bruk både i akutt fase, men i hovedsak intermitterende behandling av AdHF pasienter.

Pr i dag 3 pasienter som kommer hver 3- 5 uke for infusjon.

Mine tanker før oppstart hos aktuelle pasienter:

Har pasienten OMT og adekvate doser?

- EKKO funn under OMT? QRS bredde? Noe å hente medikamentelt / mitraclip / CRT ? CRT frekvensen høynet?
- Disse pasienten tåler ikke SVT, elkonv x flere / cordarone / HIS ablasjon.
- Koronarkar vurdert nylig?
- Er det aktuelt med LVAD / TX vurdering?
- Krever mye av pasienter, innleggelse hver 3-5 uke, 24-48 t innleggelse, av og til furix infusjon påfølgende dag.
- Må være cerebralt adekvate og spille på lag, ønske å prøve. Grundig informasjon.
- Krever sengeplass og telemetri.
- Dyr behandling.

→OMT, men dekompenserer med gjentagende innleggelser.

→ Vi blir enige om å prøve 1- 3 infusjoner. De som har effekt merker dette umiddelbart.

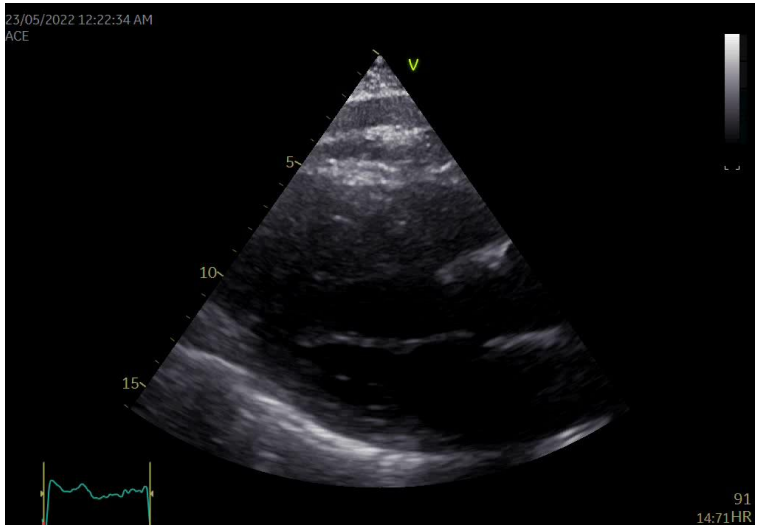
- I mitt fokus er LIVSKVALITETEN, BEH ER LEDD I PALLIASJON.

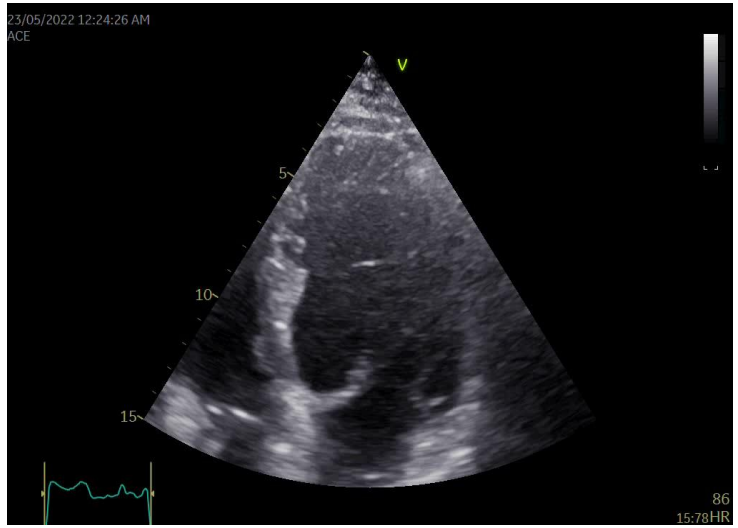
Fersk kasuistikk som viser når man bør tenke på levosimendan.

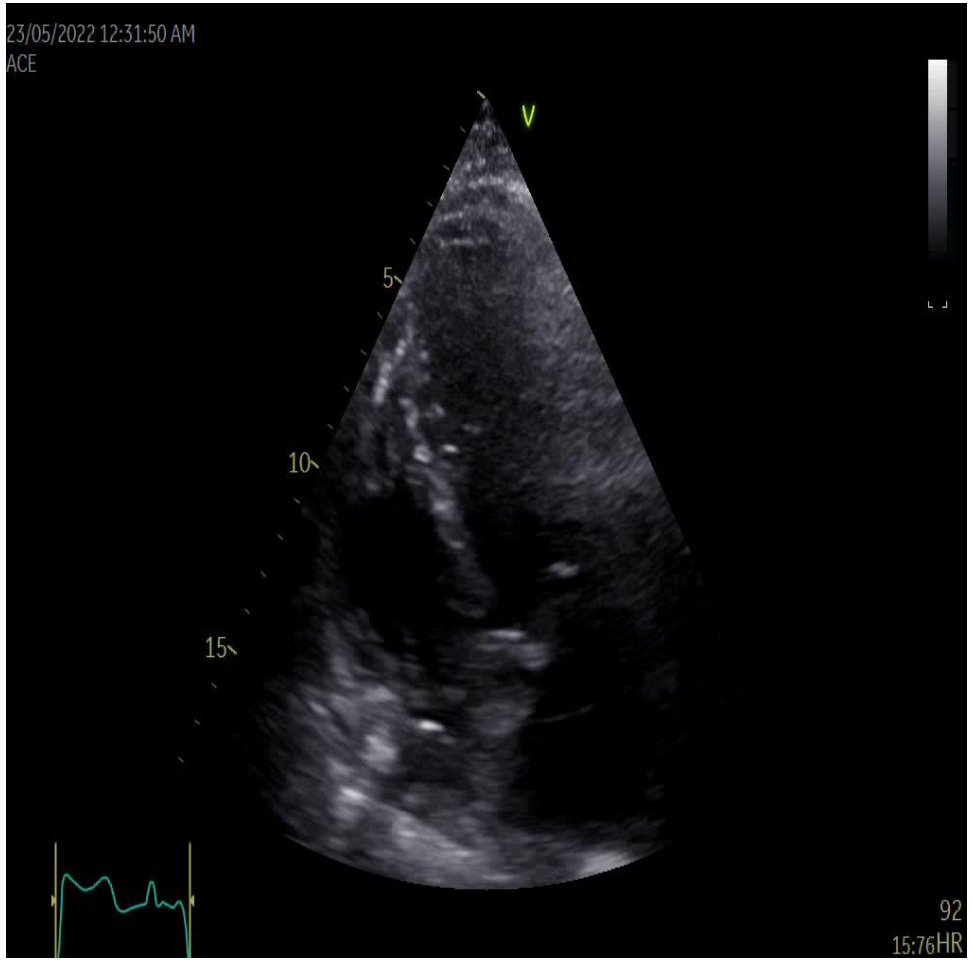
Mann født i 1944.

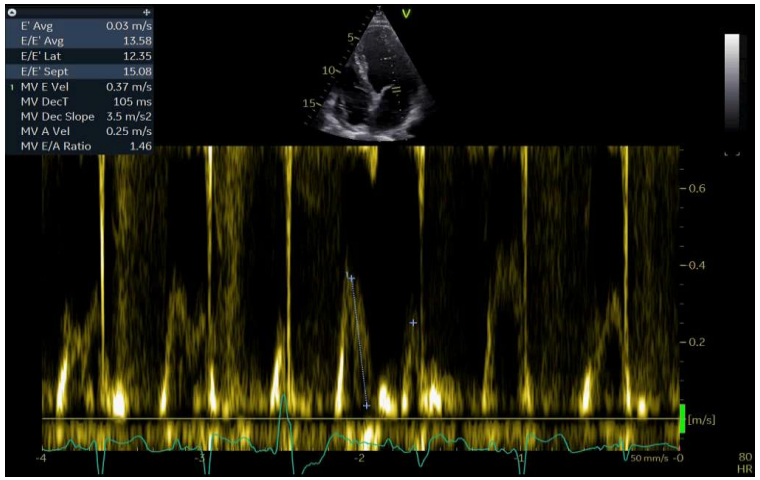
- Multimorbid, bla storecellet B celle lymfom 09,cytostatikabeh med full remisjon, AAA, Avansert Ca prostata cum met.
- NSTEMI 05 PCI av CX, stenttrombose 10, med ny PCI, PCI av RCA i 17, 18 samt 20. *Febr 21 bestående koronart resultat.*
- **VV svikt som følge av iskemisk KM. Ekko mai 22; «Grensevid VV med globalt redusert VV syst funksjon EF 20%»**
- Persisterende afli, CRT-P 21, takyarytmi betingede dekompenseringer, HIS ablasjon juni 22, multiple dekompenseringer med LØ bilde før og etter.
- Kardiorenalt syndrom med GFR 40 des 21, aug 22 ca GFR 20.

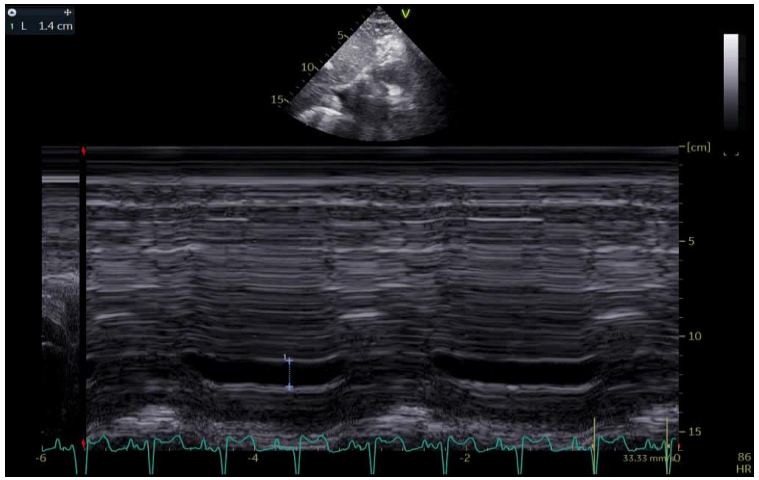
Kasuistikk mann f 1944.
Ekkokardiografi mai 22











St	Navn	Sykehusenhet	Sykehus	Sist endret
G...	22.09.22 Epikrise Med Orkdal	Medisinsk avdeli...	St. Olavs hospital	23.09.2022
G...	05.09.22 Epikrise Med Orkdal	Medisinsk avdeli...	St. Olavs hospital	14.09.2022
G...	23.08.22 Epikrise Lunge	Lungemedisinsk...	St. Olavs hospital	23.08.2022
G...	04.08.22 Epikrise Med Orkdal	Medisinsk avdeli...	St. Olavs hospital	11.08.2022
G...	22.07.22 Epikrise Med Orkdal	Medisinsk avdeli...	St. Olavs hospital	27.07.2022
G...	12.07.22 Epikrise Hjertemed	Klinikk for hjerte...	St. Olavs hospital	14.07.2022
G...	28.06.22 Revidert epikrise Med Ork...	Medisinsk avdeli...	St. Olavs hospital	29.06.2022
G...	27.06.22 Epikrise Med Orkdal	Medisinsk avdeli...	St. Olavs hospital	28.06.2022
G...	17.06.22 Epikrise Hjertemed	Klinikk for hjerte...	St. Olavs hospital	21.06.2022
G...	27.05.22 Revidert epikrise Hjertemed	Klinikk for hjerte...	St. Olavs hospital	14.06.2022
G...	26.05.22 Epikrise Hjertemed	Klinikk for hjerte...	St. Olavs hospital	27.05.2022
G...	20.05.22 Epikrise Hjertemed	Klinikk for hjerte...	St. Olavs hospital	23.05.2022
G...	20.04.22 Epikrise Hjertemed	Klinikk for hjerte...	St. Olavs hospital	21.04.2022
G...	07.04.22 Epikrise Med Orkdal	Medisinsk avdeli...	St. Olavs hospital	08.04.2022
G...	25.03.22 Epikrise Hjertemed	Klinikk for hjerte...	St. Olavs hospital	25.03.2022
G...	16.03.22 Epikrise Med Orkdal	Medisinsk avdeli...	St. Olavs hospital	17.03.2022
G...	15.03.22 Epikrise Hjertemed	Klinikk for hjerte...	St. Olavs hospital	16.03.2022
G...	11.03.22 Epikrise Med Orkdal	Medisinsk avdeli...	St. Olavs hospital	14.03.2022
G...	23.02.22 Epikrise Med Orkdal	Medisinsk avdeli...	St. Olavs hospital	24.02.2022
G...	06.12.21 Epikrise Med Orkdal	Medisinsk avdeli...	St. Olavs hospital	08.12.2021
G...	25.03.21 Epikrise Hjertemed	Klinikk for hjerte...	St. Olavs hospital	30.03.2021
G...	12.03.21 Epikrise Med Orkdal	Medisinsk avdeli...	St. Olavs hospital	16.03.2021
G...	19.02.21 Epikrise Med	Medisinsk senge...	St. Olavs hospital	22.03.2021
G	14.02.21 Epikrise Hjertemed	Klinikk for hjerte	St. Olavs hospital	16.02.2021

- Alle i innleggelser i hovedsak dyspnoe / pleuravæske / LØ/ atrieflimmer gjennombrudd som er symptomatiske tross HIS ablasjon.
- Ved den 13. innleggelsen i juli drenert begge pleurahuler for plvæske og økt på diuretika.
- Reinnlagt NO 14 den 30.07- 08.08; pleuratappet på nytt venstre side, transudat, *cyt negativ for atypiske celler*, GFR 14 kjent kardiorenalt syndrom i forverring,virket dehydrert intravasalt, *hypotensiv syst BT 90 mmhg*,melena Hb 7,8 pos hemofec, 3 SAG, gastroskopert uten patologi, antas at det er mindre blødninger fra GI trakt grunnet ASA + AK, ikke aktuelt å seponere da AFL, koronare stenter , stenttrombose.
- SAG + Ferrinject ved behov videre.

Kasuistikk mann f 1944.

- **Aktuelle medisinliste ved innleggelse 30.07:**

Medikamenter: Kilde epikrise 22/7/22.

Faste:

- Albyl-E enterotab 75 mg 1x1
- Crestor tab 20 mg 1x1 kveld
- *Burinex tab 2 mg 1x2*
- **Spirix tab 12,5 mg 1x1**
- **Metoprolol depottab 25 mg 1x1**
- Folsyre tab 1 mg 1x1
  1x1
- Calcigran forte tyggtab 1g/800IE 1x1

Eliquis tab 2,5 mg 1x2

Entresto tab 24mg/26mg 1x2

Forxiga tab 10 mg1x1

Imdur depottab 15 mg 1x1

Cordarone 200 mg 1x1

Pantoprazol enterotab 20 mg

Zoladex inj. 10,8 mg/sprøyte

Ved behov:

- Paracet tab 500 mg1-2 inntil x3, Zopiclone tab 5 mg1 ved sengetid ,Nitroglycerin subl.tab 0,5 mg1,, Bronkyl brusetab 200 mg 1 inntil x3, Burinex 2 mg , Magnesium 350 mg

- Vanskelig å øke entresto med BT og nyrefunksjonen…
- Hva nå?
- Skrive ut?
- Alternativ?

Kasuistikk mann f 1944
Innleggelse juli – august 22.

→ Levosimendan infusjon 24 timer, 0,1 µg/kg/min 8 ml/t.

Vurdering i epikrisen: «alvorlig hjertesvikt og samtidig nyresvikt, samt hypotensjon – vanskelig å få til tilstrekkelig antikongestiv medikasjon. Dermed vurdert som i behov og nytte av flere levosimendan -infusjoner. Seponert Imdur for å opprettholde bedre BT, samt fordi at pas ikke var plaget med brystsmerter ved stabilisering av Hb».

- Burinex redusert grunnet dehydrering ved innkomst og nå fått *inotrop boost med levosimendan*. Kan evtl ta diuretika ved behov i tillegg. Seponert lavdose Metoprolol, har cordarone.

- Utskrevet 08.08.22 og henvist til lungeavdelingen for å vurdere pleurodese – > vært der x 2 uten at det er funnet indikasjon. **De konkluderer med at levosimendan har vært med på å stagnere plvæske produksjonen**. Ved nye plvæske residiv ny vurdering.

Kasuistikk mann f 1944

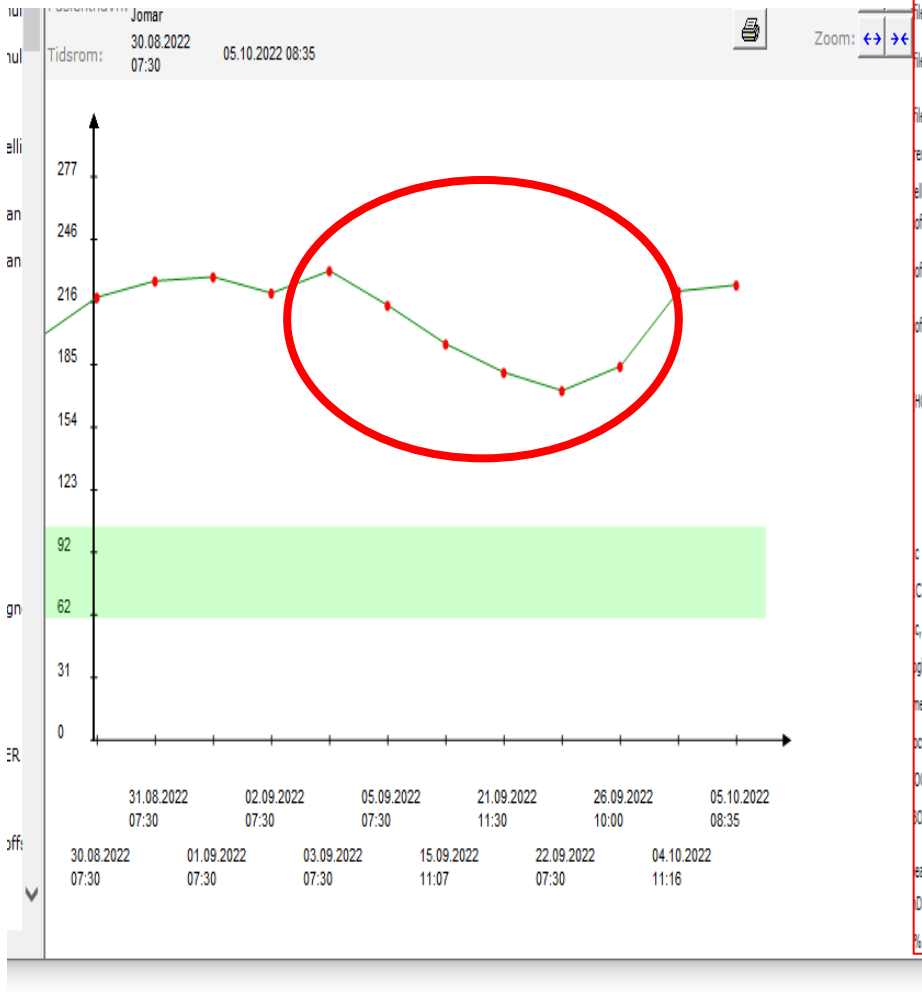
- Fikk sin 2. Levosimendan kur 26.- 27.08. «han føler at den hjelper, lettere i pusten. Er godt medisinert, kardiorenalt syndrom vanskelig å høyne på Entresto dosen, avventes. Det viktigste er at han har de 4 grunnbehandling prinsippene i bunnen for sin kroniske hjertesvikt (AdHF) enn at han har max dose Entresto.»

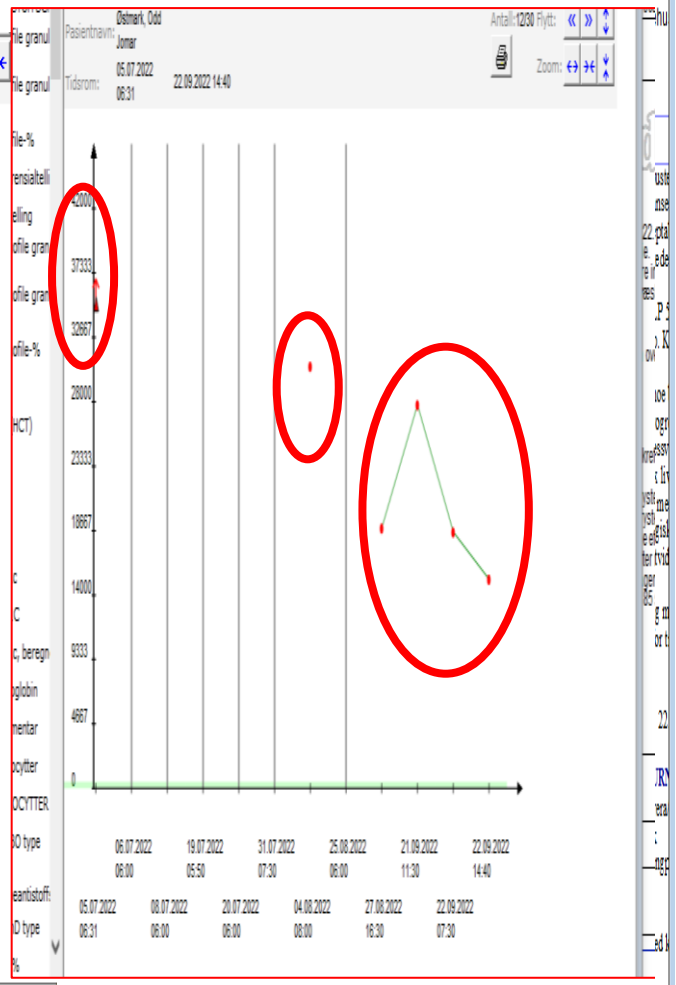
- 3. kur 21.09: «Følt seg i god form siste tiden, bedre enn på lenge. Bedre i pusten, ingen tungpust eller symptomer fra luftveiene. Noe angina, særlig på morgenen eller kvelden, før han tar medisinen. Kjent fra tidligere».

- Ikke hatt intermitterende hjertesvikt innleggelser.

- Pneumoni innleggelse aktuelt i begynnelsen av oktober, i forløpet fått 4 kur, omproggramert CRT til VVIR og utført pleurodese.

Kasuistikk man f 1944.
Kreat / NTproBNP





Velg alle		22.09.2022 07:30	21.09.2022 11:30	15.09.2022 11:07	05.09.2022 07:30	03.09.2022 07:30	02.09.2022 07:30	01.09.2022 07:30	31.08.2022 07:30
Blodgass/elektrolytter									
PS-Kreatinin	µmol/L	172 H	181 H	195 H	214 H	231 H	220 H	228 H	226 H
Pt-GFR, estimert	mL/min/1,73m²	32 L	30 L	28 L	25 L	23 L	24 L	23 L	23 L
PS-Natrium	mmol/L	140	140	140	137	137	136 L	137	137
P-Kalium	mmol/L	3,7	4,2		4,1	4,1	4,5 H	4,5 H	4,5 H
Hematologi									
B-Hemoglobin	g/dL	8,7 L	8,8 L				8,4 L	9,2 L	8,9 L
B-Trombocytter	10**9/L		290						
B-Leukocytter	10**9/L			7,7	7,4	6,1	5,1	6,7	6,8
B-Retikulocytter, antall	10**12/L	0,07							
B-Retikulocytter, %	%	2,2 H							
PS-Jern	µmol/L		7 L						
PS-Transferrin	g/L		1,8 L						
PS-TIBC	µmol/L		45 L						
PS-Transferrinmetning (Jern/TIBC)	%		15						
PS-Ferritin	µg/L		705 H						
Koagulasjon									
P-PT-INR			1,2						
Kardiovask									
PS-NT-proBNP	ng/L	18578 H	27794 H						
Andre proteiner									
PS-CRP	mg/L			45 H	69 H	109 H	127 H	172 H	203 H

Hvilke hjertesviktpasienter er aktuelle for behandling med levosimendan?

1. Dekompenserer tross OMT og er ikke aktuelle for TX /LVAD.

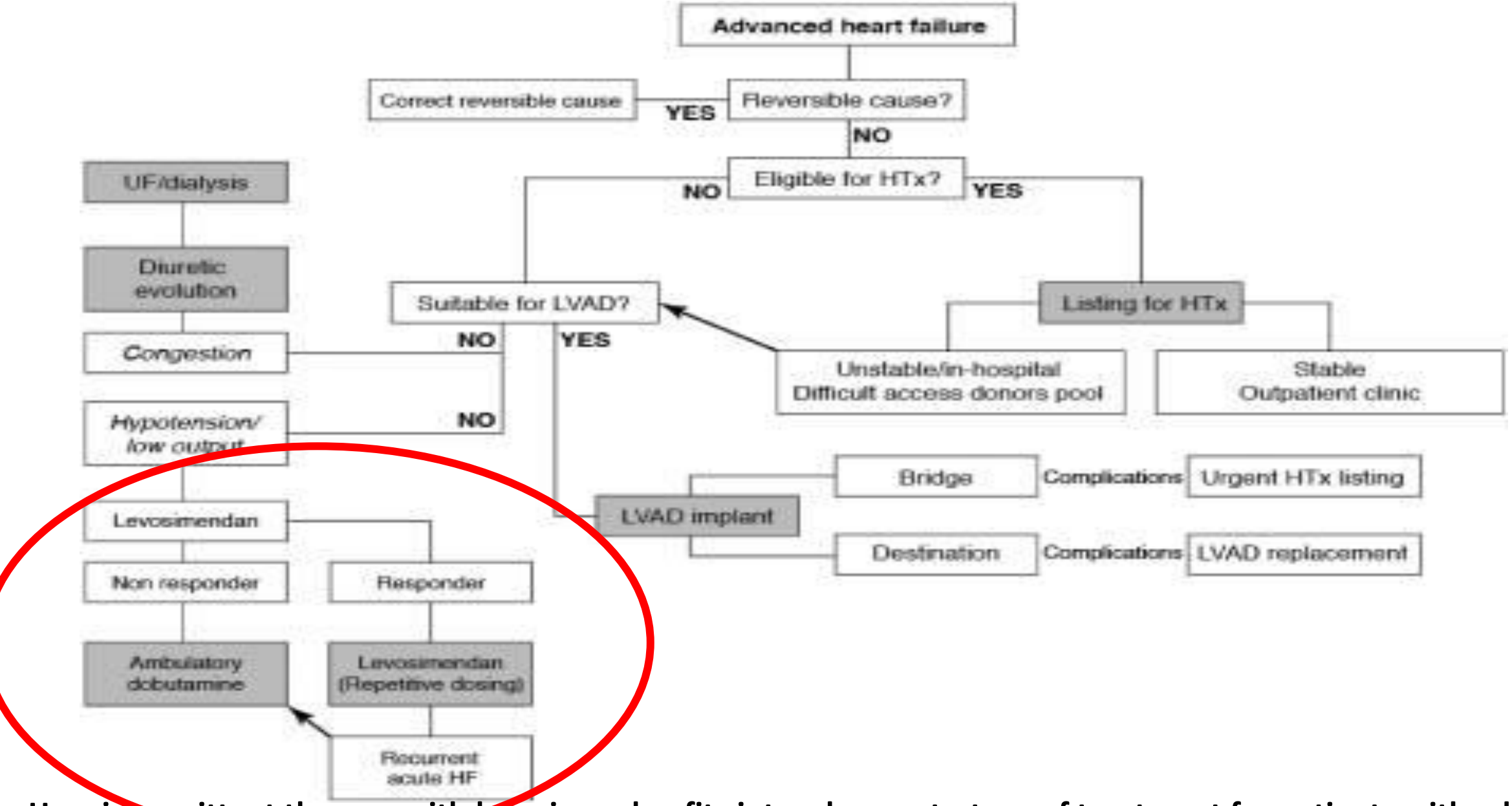
2. Aktuelle for hjertetx, venteliste og må holdes stabile inntil organ foreligger.

3. AdHF men alvorlig komorbiditet: Aktiv malignitet / Alvorlig aorta sykdom / Alvorlig obstruktiv pulmonal sykdom /Irreversibel nyre / lever dyfunksjon / Systemisk sykdom med forventet levetid < 2 år.

4. **Som ledd i palliasjon. Bedre livskvalitet, færre reinnleggelser.**

5. Pasienter som har effekt svarer godt på infusjon - særlig klinisk og symptomatisk - som forsøkt illustrert. Det er et verktøy vi har tilgjengelig.

- Inntil mer robuste data - mye skjønn.



- **How intermittent therapy with levosimendan fits into a larger strategy of treatment for patients with advanced heart failure. HTx, heart transplant; LVAD, left ventricular assist device; UF, ultrafiltration.**

- **Delgado J F et al, The inodilator levosimendan in repetitve doses in** treatment of advanced heart failure. EHJ Supplements (2017), 19, C8-C14.

Kardiologi - Levosimendan (Simdax®) infusjon til pasienter med avansert, kronisk hjertesvikt i ordinær sengeavdeling

Forfatter: Rune Mo (fra ekstern base), Lene Strand (fra ekstern base)
Godkjent av: Rune Wiseth (fra ekstern base)

Gyldig fra: 25.08.2022
Revisjonsfrist: 24.08.2025

ID: 45680
Revisjon: 1.1

Hensikt og omfang

Mulige indikasjoner:	**Mulige kontraindikasjoner** Behandlingsløpet startes ikke dersom det foreligger:
Redusert LV funksjon (EF 35% eller lavere)	Systolisk BT under 80mmHg (pga. fare for hypotensjon)
NYHA klasse IIIb-IV eller IIIa + hyppig dekompensering f.eks. mer enn 1 innleggelse siste 6mdr grunnet dekompensert hjertesvikt. Alternativt Intermacs nivå 4-7.	Alvorlig lever- eller nyresvikt av annen årsak enn hypoperfusjon og stuvning.
Systolisk BT over 90mmHg eller 80-90mmHg dersom de tidligere har tålt Simdax	Hypokalemi
	LVOT obstruksjon
	Tidligere Torsades-des-Pointes
	Hypovolemi
	Koronar iskemi

Infusjon av Levosimendan (Simdax®) kan være aktuelt hos pasienter med kronisk hjertesvikt der konvensjonell medikamentell behandling ikke har hatt tilfredsstillende effekt, eller der konvensjonell behandling ikke tolereres eller er begrenset av bivirkninger. Behandlingen gis gjerne som kontinuerlig infusjon over 24 timer, men så vel kortere som lengre infusjoner har vært utprøvd. Klinisk effekt av en enkelt infusjon varer omtrent 2 uker, og det er derfor vanlig å beramme infusjoner med 2-4 ukers mellomrom. Dosering, infusjonslengde og intervaller må individualiseres.

Levosimendan skal forordnes av lege. Ved akutt hjertesvikt gis det i noen tilfeller en såkalt ladningsdose. Dette håndteres som regel ved en overvåkings- eller intensivavdeling. Ved kronisk hjertesvikt og behandling i ordinær sengeavdeling, er det vanligvis best å starte direkte på kontinuerlig behandling. På denne måten kan hypotensjon og hypotensive komplikasjoner i noen grad unngås. Ved 24-timers infusjoner, er det vanlig å gi 0.1 ug/kg kroppsvekt/min. Tabell 1 angir hastigheter for kontinuerlig infusjon i h.h.t. dosering og kroppsvekt ved en oppløsning på 0.05 mg/ml.

Ansvarlig lege bestemmer om levosimendan kan gis på sengeavdeling eller om det er behov for observasjon på overvåkningsavdeling (dette kan noen ganger være aktuelt ved første infusjon).

Arbeidsbeskrivelse

Legemiddel styrke: Levosimendan (Simdax®) 2.5 mg/ml inj væske, 5 ml hetteglass
Fortynnes: Levosimendan 12,5 mg (5 ml à 2,5 mg/ml) i Glucose 50 mg/ml 245 ml
Utblandingsstyrke: 0,05 mg/ml
Totalmengde: 250 ml
Pumpeprotokoll: Angir standard doseområde som: Standard 0.1 mikrogram/kg/ minutt, Min soft. 0.05 mikrogram/kg/ minutt, maks soft 0.20 mikrogram/kg/ minutt.

Tabell 1: Infusjonshastigheter for kontinuerlig infusjon av en 0,05 mg/ml levosimendan infusjonsløsning (3).

Pasient vekt (kg)	Kontinuerlig infusjonshastighet (ml/time)		
	0,05 mikrogram /kg/ minutt	0,1 mikrogram/ kg/ minutt	0,2 mikrogram/ kg/ minutt
40	2	5	10
50	3	6	12
60	4	7	14
70	4	8	17
80	5	10	19
90	5	11	22
100	6	12	24
110	7	13	26
120	7	14	29

Utføres av	Arbeidsoppgave
Ansvarlig lege	**Dosering** • Ansvarlig lege ordinerer dose/infusjonshastighet og lengde for infusjonen (se tabell 1). I tillegg til vekt, kan klinisk effekt, NTproBNP (målsetting ≥ 20% fall etter infusjon) ved tidligere infusjoner, samt komorbiditet (f.eks. nyrefunksjon) ha betydning for dosering. • For nærmere farmakologisk informasjon vises det til Felleskatalogen (3) og spesifikk faglitteratur.

Sykepleier	**Oppstart** • Informasjon om preparatet og infusjonen til pasienten (skriftlig og muntlig). • Innhent informasjon om hvordan det har gått siden siste infusjon, spesielt om intermitterende sykdom kan ha ført til dehydrering (diaré / kvalme). • Blodprøver før infusjon: NT pro-BNP, Na, K, Hb, kreatinin, trombocytter, CRP, hvite. (Det er ikke nødvendig at svar foreligger før infusjonen starter). Øvrige prøver, som glucose, Hba1c og albumin, rekvireres på individuelt grunnlag. • Blodtrykk og hjertefrekvens dokumenteres ved oppstart. • Vekt dokumenteres før oppstart av infusjon. • Intravenøs tilgang (PVK eller SVK). • Pasienten skal ligge i seng ved oppstart av infusjon.

Sykepleier
Ansvarlig lege
	Observasjon av pasienten
	1. Hjerterytmeovervåking
	• Alle pasienter som får levosimendan i.v. skal overvåkes med telemetri eller skop
	• Ved arytmier kan EKG være aktuelt
	• Hjertefrekvens dokumenteres før oppstart
	• Observer spesielt:
	  ○ Ekstrasystoler
	  ○ Supraventrikulære og ventrikulære takyarytmier
	Tiltak ved antatt alvorlig arytmi:
	• **Stopp infusjonen**
	• **Kontakt vakthavende/ansvarlig lege**
	• **Registrer NEWS**

	2. Blodtrykk
	• Blodtrykk registreres før oppstart
	• Alvorlig hypotensjon (systolisk blodtrykk < 85 mmHg) er som regel en kontraindikasjon for levosimendan
	• Blodtrykk tas som hovedregel hver 2.time, men dette kan individualiseres hos pasienter som tidligere har vist at de har tolerert levosimendan (spesielt på natt).
	• Blodtrykket skal måles hyppigere ved:
	  ○ mistanke om hypotensjon
	  ○ endringer i klinisk tilstand
	  ○ endret dosering
	OBS!
	• Blodtrykksfall (≥ 20 % fall i systolisk trykk)
	• Hypotensjon, systolisk trykk < 85 mmHg
	• Kliniske tegn til hypotensjon, dyspnoe, kaldsvetting, blek eller på annen måte påvirket pasient
	Tiltak ved blodtrykksfall og/eller hypotensjon
	• **Stopp infusjonen**
	• **Kontakt vakthavende/ ansvarlig lege**
	• **Etabler væskeinfusjon, 1000 ml Ringeracetat med initial infusjonshastighet ca. 200 ml/t**
	Vakthavende lege har ansvaret for å vurdere videre tiltak, hvorvidt infusjonen skal stoppes permanent, om den kan startes på ny etter korreksjon av blodtrykk, samt om det er behov for annen behandling eller overflytting til overvåkingsavdeling.
	Andre observasjoner
	• Hos pasienter med diabetes bør blodsukkeret måles hver 4. time (levosimendan blandes i glukose)
	• Væskeinntak og diurese følges ved behov
	Mobilisering under infusjon
	• Ved første infusjon kan lett mobilisering etter 1-2 timer forsøkes
	• Pasienter som behandles med intermitterende infusjon og kjent dosering, kan umiddelbart mobiliseres på avdelingen
	• Kontakt vakthavende/ansvarlig lege ved usikkerhet

Sykepleier
 	
Lege
	Etter infusjonen
	• Blodprøve: NT pro-BNP. Øvrige prøver rekvireres på individuelt grunnlag.
	• Registrer vekt
	• Gjør avtale om neste tidspunkt for infusjon og gi pasienten beskjed, skriftlig og muntlig
	
	Epikrise
	• I epikrisen kan følgende opplysninger være nyttige:
	  • antall levosimendan infusjoner, aktuell dosering og tidspunkt for neste infusjon
	  • NT pro-BNP verdi før og etter
	  • Vekt
	  • forløp av behandlingen
	  • Muligheter og behov for endringer i annen medikasjon kommenteres.
	• Epikrise går som søknad om ny infusjon til egen avdeling.
	• Ordinær pasientorientering gis til pasienten

Pasientinformasjon

Levosimendan (Simdax®) - St. Olavs hospital (stolav.no)

Referanser

1. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. European heart journal. 2021.
2. Crespo-Leiro MG, Metra M, Lund LH, Milicic D, Costanzo MR, Filippatos G, et al. Advanced heart failure: a position statement of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. European journal of heart failure. 2018;20(11):1505-35.

På St.Olavs Hospital bruker vi levosimendan som et av verktøyene i behandlingen av AdHF pasienter.

Takk for oppmerksomheta!