

Levosimendan – alternativ til konventionel inotropibehandling af patienter med akut hjertesvigt?

Reservelæge Thomas Rasmussen & overlæge Henrik Schmidt

Holbæk Sygehus, Anæstesiologisk Afdeling, og Odense Universitetshospital, Anæstesiologisk Afdeling VITA

Resume

Ved akut hjertesvigt reduceres myokardiefunktionen, og iltforsyningen af organismens væv bliver inadækvat. Traditionelle inotrope farmaka bedrer i situationen symptomologi og hæmodynamik, men der er desværre evidens for øget morbiditet og mortalitet ved anvendelsen. Behovet for nye inotrope farmaka, som derudover kan reducere morbiditet og mortalitet er derfor evident. Levosimendan er et sådant nyt medikament i en ny gruppe (Ca^{2+} -sensitisere) af positivt inotrope farmaka, der har vist en favorabel effekt sammenlignet med nuværende behandling. Levosimendan har favorabel effekt sammenlignet med nuværende behandling.

Litteraturen er fundet ved søgning i PubMed med: *levosimendan*. Selektionen er sket ved gennemlæsning af titler og abstrakter for relevante artikler. Artiklerne omfatter inotropi generelt, Ca^{2+} -sensitisere generelt, prækliniske in vitro- og in vivo-studier samt kliniske fase 1- til fase 3-studier, der omhandler levosimendan.

Konventionel inotropi

Traditionelle positivt inotrope farmaka øger ved deres receptorbinding den intracellulære Ca^{2+} -koncentration i myocytterne under systolen, hvorved myokardiets kontraktilitet øges. Medikamenterne inddeles groft i tre grupper efter virkningsmekanisme: β -adrenerge agonister, fosfodiesterase III-hæmmere (PDE-III-inhibitorer) og digitalisglykosider (Figur 1).

β -adrenerge agonister

Den inotrope effekt udøves ved binding til β_1 -adrenerge receptorer i myocytternes sarkolemma. Herved initieres en proces, hvor mængden af cytoplasmatiske cyklisk adenosinmonofosfat (cAMP) øges.

Dette medfører fosforylering af en mængde proteiner i plasmamembranen og de intracellulære organeller og ultimativt øget cytoplasmatiske Ca^{2+} -koncentration under kontraktionen.

Dette skyldes såvel øget influks som frigivelse fra det sarkoplasmatiske retikulum (SR) via Ca^{2+} -induceret Ca^{2+} -release [1-3].

Fosfodiesterase III-hæmmere

Effekten skyldes hæmning af det cykliske nukleotid fosfodiesterase III i myokardiale og vaskulære myocytter. Herved nedsættes inaktiveringen af signalmolekylet cAMP i cellerne, hvorved cAMP-koncentrationen øges. Resultatet er øget kontraktilitet via øget Ca^{2+} -koncentration samt vasodilatation og nedsat *pre-* og *afterload* [1-3].

Digitalisglykosider

Digitalisglykosider fungerer som Na^+ - K^+ -ATPase inhibitorer. Herved øges den intracellulære Na^+ -koncentration, hvilket indirekte fører til øget intracellulær Ca^{2+} -koncentration under systolen via nedsat aktivitet af Na^+ - Ca^{2+} -udveksleren [2].

Levosimendan

Levosimendan (Figur 2), den aktive (-)-enantiomer af simendan, tilhører gruppen af Ca^{2+} -sensitisere, hvis inotrope effekt udøves på selve kontraktionscyklus ved populært sagt at optimere udnyttelsen af tilstedeværende intracellulært Ca^{2+} under systolen. Herved øges myokardiets kontraktilitet cAMP-uafhængigt, således at Ca^{2+} -koncentrationen holdes upåvirket [4].

Farmakodynamik

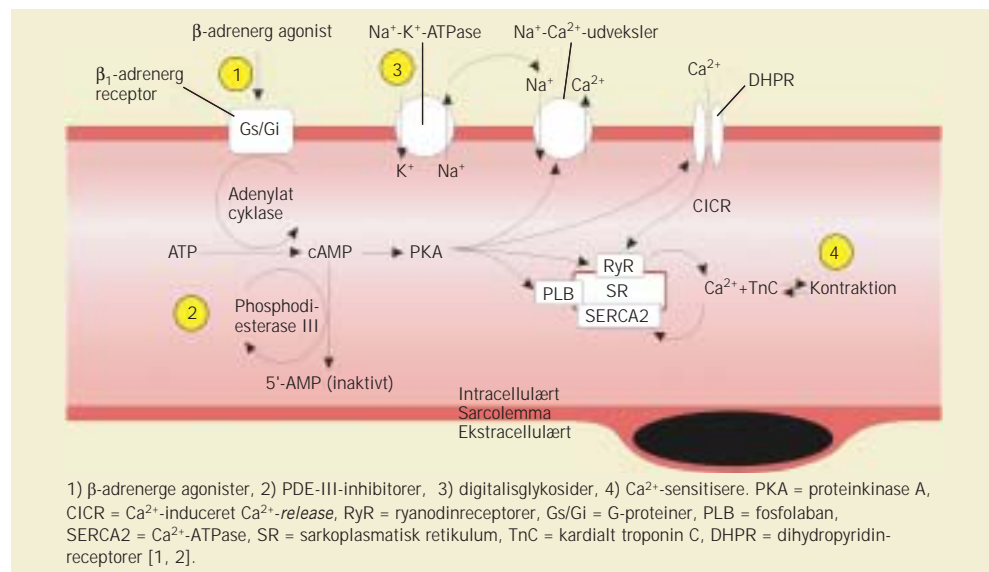
Levosimendan virker på to planer ved at virke som Ca^{2+} -sensitiser og som K^+ -kanalåbner.

Levosimendan er via Ca^{2+} -sensitisering positivt inotrop og kan reducere myokardie-*stunning* (reversibel kontraktildysfunktion som følge af iskæmi). Levosimendan har via åbning af adenosintrifosfat (ATP)-afhængige kaliumkanaler (K_{ATP}) vasodilaterende og kardioprotektive egenskaber. Alle Ca^{2+} -sensitisere har en vis PDE-III-inhiberende virkning, men levosimendan udviser kun egenskaben i doser langt over de terapeutiske, hvorfor dette in vivo ikke er medvirkende årsag til den vasodilaterende og inotrope effekt [4-9].

Den inotrope funktion formidles ved direkte binding til kardialt troponin C (cTnC) [6, 9, 10]. Ved bindingen stabiliserer levosimendan den Ca^{2+} -afhængige konformationsændring af cTnC under systolen, hvorved det kontraktile apparat sensitiseres over for Ca^{2+} [4, 6, 8]. Derved modificeres den fysiologiske regulering af cTnC-cTnI-interaktionen, så cTnC holdes stabiliseret længere tid i konformationen, hvori kontraktionen udføres og vedholdes ved Ca^{2+} -tilstedeværelse [2, 7]. cTnC-bindingen er Ca^{2+} -koncentrationsafhængig, således at bindingen er stærk ved høj Ca^{2+} -koncentration (systole), og

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

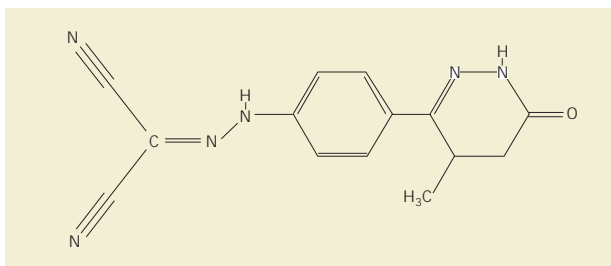
Figur 1. Positivt inotrope farmakas virkningsmekanisme.



dissociationen fra cTnC sker let ved lav Ca^{2+} -koncentration (diastole) [4, 6-8, 10]. På denne måde bedres kontraktionen, samtidig med at relaksationen bevares [4, 11]. CO og slagvolumen øges dosis-afhængigt hos raske og hos patienter med venstre ventrikel dysfunktion. Det øgede CO fordeles fortrinsvist til hjerte, nyrer og lever [4, 7, 9].

Den vasodilaterende effekt medieres ved åbningen af K_{ATP} i vaskulære myocytter. Vasodilatationen ses i koronararterier og arteriovenøst i lunge- og systemkredsløb. Levosimendan kan således øge ilttilbuddet til myokardiet og reducere *pre-* og *afterload* af det svigtende hjerte. Ventriklernes fyldningstryk og det pulmonære indkilningstryk reduceres følgelig dosisafhængigt. Raske og hjertesvigtpatienter, specielt med initialt normalt fyldningstryk, får en lille pulsstigning efter initiering af behandling, formentlig som følge af sympatikusaktivering grundet faldet i det ventrikulære fyldningstryk [4, 5, 7-9, 12, 13].

Levosimendan har i flere dyreeksperimentelle studier mindsket myokardial iskæmi og infarkt-udbredelse samt fremskyndet rekonvalescens efter myokardie-*stunning* ved induceret iskæmi [4, 5, 7, 14]. De antiiskæmiske egenskaber tilskrives dels koronarkardilatation og dels øget transmural gennemblødning af myokardiet, hovedsageligt via øget sub-



Figur 2. Levosimendans kemiske struktur.

epikardial og myokardiel kollateral perfusion [5, 14]. Elektrofysiologiske undersøgelser *in vitro* har endvidere påvist kardioprotective egenskaber via åbning af K_{ATP} i ventrikulære myocytter og uafhængigt af vasodilatationen [5, 7, 14, 15]. De nyeste undersøgelser tyder på, at åbningen af K_{ATP} tillige sker i ventrikulære myocyt-mitochondrier, således at deres aktivitet moduleres og derved beskytter myokardiet [13]. I en undersøgelse har man desuden påvist levosimendaninduceret reduktion i niveauet af proinflammatoriske cytokiner interleukin-6 og tumornekrosefaktor- α samt reduktion i opløselig Fas/Fas-ligand. Dette tyder på, at levosimendan reducerer immunreaktionen og apoptosen af kardielle myocytter samt den deraf følgende fibrotiske remodellering af venstre ventrikel [16].

Bindingen af Ca^{2+} til cTnC og efterfølgende hydrolyse af ATP under kontraktion og genoptagelse af Ca^{2+} til SR under relaksation er energikrævende processer. Øget Ca^{2+} -koncentration øger således energi-forbruget til myokardie-funktionen [17]. Levosimendan påvirker ikke intracellulære Ca^{2+} -koncentrationer og reducerer *afterload*, hvorfor energiforbruget til Ca^{2+} -stofsiftet og til selve kontraktionen er reduceret sammenlignet med ved konventionel behandling [7]. Forsøg på humant rekombinant cTnC har da også påvist upåvirket myosin ATPase-aktivitet efter tilførsel af levosimendan, svarende til upåvirket O_2 -forbrug af de kontraktile proteiner [4, 6], ligesom man ved kliniske undersøgelser via positronemissions-skanning påviser reduceret kardialt iltforbrug trods øget kontraktilitet hos patienter med kongestivt hjertesvigt [18].

Farmakokinetik

Levosimendan absorberes oralt med en biotilgængelighed på ca. 85%, men benyttes oftest som infusion. Fordelingen sker hurtigt; steady state opnås inden for fire timer ved infusion med konstant hastighed. 95-98% bindes til plasmaproteiner,

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

især albumin. Fordelingsvolumenet er ca. 0,2 l/kg, og den totale *clearance* er 200-360 ml/min. Halveringstiden ($T_{1/2}$) er ca. en time. Eliminationen sker hovedsageligt ved konjugering med glutation og dannelse af inaktive metabolitter, der udskilles som cystein-konjugater via urin og som cysteinglycin-konjugater via fæces. Der er ikke observeret toleransudvikling, selv ikke efter en uges infusion [7, 9, 10, 12, 19].

Omkring 5% af levosimendan omdannes til den farmakologisk aktive metabolit OR-1896. Dette sker i to trin, hvor levosimendan, formentlig udskilt via galdevejene, først reduceres til den intermediære metabolit OR-1855 af intestinale bakterier. Dernæst kan OR-1855 reabsorberes og acetyleres til OR-1896, der hæmodynamisk er lige så potent som levosimendan. Dannelsen af OR-1896 er langsom; ved 24-timers konstant levosimendaninfusion topper metabolitkoncentrationerne 1-2 dage efter endt infusion. Ca. 40% af OR-1896 bindes til plasmaproteiner. Således er den frie fraktion af OR-1896 12-30 gange højere end levosimendans, hvilket forklarer, hvorfor den ækvipotente dosis er meget lavere end levosimendans. $T_{1/2}$ af OR-1855 og OR-1896 er omkring 80 timer, altså betydeligt længere end levosimendans. Sammenholdt med den store frie fraktion forklarer dette den tidlige, udtalte og langvarige effekt af en relativt lav koncentration af OR-1896 [7, 9, 12].

Renal dysfunktion har kun en lille effekt på levosimendans $T_{1/2}$, men forlænger $T_{1/2}$ af OR-1896. Levercirrose forlænger eliminationen af levosimendan, mens virkningen på produktionen og metabolismen af OR-1896 er ukendt [7].

Kliniske studier

I en retrospektiv analyse af ti fase 3-studier med 424 hjertesvigtpatienter (hovedsageligt NYHA klasse III) vurderede man sikkerheden af levosimendan-infusion sammenlignet med placebo. Levosimendan øgede ikke incidensen af ventrikulær takykardi (VT), supraventrikulær takykardi eller atriefibrillen, og der blev ikke observeret tilfælde af vedblivende VT eller torsades de pointes VT. Dette støtter teorien om, at stoffet i terapeutiske doser ikke er proarytmogent [20].

I LIDO-studiet undersøgte man 203 patienter med *low output*-hjertesvigt (uddrivningsfraktion $<0,35$) for at sammenligne effekten af 24-timers dobutamin- eller levosimendan-infusion. Blandt eksklusionskriterierne var hjertesvigt grundet restriktiv eller hypertrofisk kardiomyopati, vedblivende VT, anden- eller tredje grads atrioventrikulært blok og systolisk blodtryk <85 mmHg. Levosimendan øgede CO signifikant mere end dobutamin (1,09 l/min vs. 0,80 l/min, $p=0,048$) og reducerede det pulmonære indkilningstryk mere (-7 mmHg vs. -3 mmHg, $p=0,003$), allerede i de første 24 timer. Vasodilationen og reduktionen af det systoliske blodtryk var mere udtalt og virkningen varede længere. Således var der persistente effekt af levosimendan seks timer efter endt infusion men ikke af dobutamin. Desuden fandt man, at levosimendan virkede særligt godt ved samtidig β -blokker-behandling. Her ved øgedes effekten på CO og det pulmonære indkilnings-

Konventionel inotropi øger myocytternes intracellulære calciumkoncentration under systolen.

Øget intracellulær calcium fører til øget arytmirisiko og øget kardialt energiforbrug.

Levosimendan tilhører gruppen af calciumsensitisere.

Levosimendan øger det kontraktile apparats følsomhed over for calcium uden at påvirke calciumkoncentrationen og virker således positivt inotrop.

Levosimendan besidder antiiskæmiske og vasodilatoriske egenskaber.

I undersøgelser har man påvist reduktion i mortalitet ved brug af levosimendan sammenlignet med dobutamin ved svært hjertesvigt.

tryk, hvorimod dobutamins effekt reduceredes heraf. Endvidere reducerede levosimendan serumkreatinin og levermarkører, formentlig som udtryk for bedret organperfusion. Desuden observeredes der signifikant mortalitetsreduktion efter 31 dage og efter seks måneder (26% vs. 38%, $p=0,029$) samt reduceret genindlæggelsesincidens ved infusion af levosimendan sammenlignet med dobutamin [7, 21].

I RUSSLAN-studiet vurderede man sikkerheden af seks timers levosimendaninfusion i doser mellem 0,1-0,4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ givet til 504 højrisikopatienter med myokardieinfarkt og akut lungeødem, specielt blev risikoen for udvikling af hypotension og iskæmi vurderet. I doser på 0,1-0,2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ var der ikke klinisk signifikant hypotension eller iskæmi. Levosimendan reducerede dosisafhængigt risikoen for forværring af hjertesvigt og mortalitet mere end placebo. Reduktionen i mortalitet observeredes efter 14 dage (11,7% vs. 19,6%, $p=0,031$) og efter seks måneder (22,6% vs. 31,4%, $p=0,053$). Efter seks timer reducerede levosimendan signifikant og dosisafhængigt den kombinerede risiko for forværring af hjertesvigt og for at dø heraf mere end placebo (2,0% vs. 5,9%, $p=0,033$) og efter 24 timers behandling (4,0% vs. 8,8%, $p=0,044$) [7, 22].

Set i relation til ovennævnte studier, som dokumenterer signifikant effekt af levosimendan på hårde kardiovaskulære endepunkter, er det interessant, at dokumentationen for konventionel inotropibehandling faktisk er sparsom. I en meta-analyse, der indeholdt 21 undersøgelser med i alt 632 patienter, sammenlignede man effekten af β -agonister med placebo eller aktivt medikament ved forværring af hjertesvigt. Man konkluderede, at evidensen for at disse farmaka i det hele taget bedrede patientens symptomer eller morbiditet var tvivlsom, samtidig med at mortaliteten var øget [23].

Der er stadig begrænset kendskab til brug af levosimendan i hjertekirurgien, men resultaterne af et voksende antal studier tyder på, at stoffet også her er effektivt. Foreliggende undersøgelser af hjertekirurgiske (*coronary artery by-pass grafting* og

cardiopulmonary bypass) patienter viser bedret kardial funktion og hæmodynamik uden øget arytmirisiko ved brug af levosimendan i forhold til brug af placebo [4, 18, 24].

Kontraindikationer

Der foreligger, selv om det endnu ikke er beskrevet, en risiko for at levosimendan kan fremkalde anafylaksi.

Der bør være kendskab til eksisterende takykardi inden behandlingsstart, idet hjerteraktionen kan øges beskedent [7].

Levosimendan kan udløse hypotension som følge af vasodilatation. Man bør derfor især være opmærksom på patienter med initialt insufficient fyldningstryk af ventriklerne (hypovolæmi), hvor stigningen i CO er inadækvat og på patienter, hos hvem der udvikles insufficient fyldningstryk efter infusion. Lavt systolisk blodtryk (<85 mmHg) betragtes som relativ kontraindikation, idet det bemærkes, at udtalt reduceret arterielt blodtryk reducerer den koronare perfusion, hvilket medfører eksacerbation af myokardial iskæmi [7].

Bivirkninger

Levosimendan tåles generelt godt. De hyppigste bivirkninger er hovedpine, nausea, vomitus og hypotension. I RUSSLAN-studiet påviste man samme frekvens af hovedpine, hypotension, nausea og takykardi som ved placebo [10, 12, 22].

Levosimendan vs. konventionel inotropi

Situationen, hvor man ønsker at benytte sig af positiv inotropi, er typisk ved nedsat pumpefunktion som følge af iskæmi. Her ses intracellulært øget Ca^{2+} -koncentration, akkumulation af H^+ -ioner fra glykolyse, laktatdannelse, fosfo-kreatinindbrydning med akkumulation af fosfat og cAMP-afhængig fosforylering af cTnI [2, 5].

Således forårsager traditionel inotropi eksacerbation af Ca^{2+} -overload ved hertesvigt med øget arytmirisiko og energiforbrug [5]. Levosimendans inotrope mekanisme udøves udelukkende på sarkomerniveau og påvirker ikke transmembrane potentialer eller Ca^{2+} -koncentrationer, hvorfor arytmirisiko er nedsat sammenlignet med traditionel inotropi. Endvidere er den inotrope stimulation via Ca^{2+} -sensitisere som nævnt energetisk favorabel sammenlignet med traditionel inotropi [2, 6-8].

Der er påvist nedsat densitet og respons af specielt β_1 -adrenerge receptorer på ventrikulære myocytter hos patienter med kronisk kongestiv hjertelidelse, såkaldt nedregulering. Her er der nedsat katekolamineffekt, hvorimod farmaka uafhængige af β_1 -adrenerge receptorer (levosimendan, PDE-III-inhibitorer etc.) ikke påvirkes heraf [1, 2, 8].

Nedsat pH og øget fosfatkoncentration under iskæmi reducerer hjertets kontraktilitet, såkaldt desensitisering eller *stunning*. Ca^{2+} -sensitisere tænkes at udligne denne desensitisering [2, 5], hvilket understøttes af resultaterne af kliniske undersøgelser, hvor man bl.a. via ventrikulografi har påvist nedsat antal hypokinetiske segmenter i venstre ventrikel efter

hjerterkirurgi ved behandling med levosimendan sammenlignet med placebo [18].

Hjørnestenene i behandlingen af hertesvigt er diuretika, ACE-hæmmere, β -blokkere og positive inotrope farmaka. β -adrenerge agonister kan svække effekten af β -blokkere, hvilket medfører øget hjerteraktion, øget myokardialt O_2 -forbrug og fremskyndning af myokardial iskæmi [10]. I kliniske forsøg har man påvist, at der ikke er interaktion mellem levosimendan og ovennævnte medikamenter. I LIDO-studiet påviste man endog en signifikant potensering af levosimendans effekt ved samtidig β -blokkerbehandling [21, 25].

Diskussion og konklusion

Vedrørende hertesvigt er man i gang med fase 3-studierne, og meget tyder på, at Ca^{2+} -sensitisere, specielt levosimendan, har større hæmodynamisk effekt og sikkerhed end traditionel inotropi har. Der er ikke påvist øget arytmi-tendens, og morbiditet og mortalitet er reduceret sammenlignet med brug af placebo og dobutamin. Åbning af K_{ATP} i arterielle og ventrikulære myocytter forbindes med antiiskæmiske og kardioprotektive egenskaber, der kan vise sig særdeles nyttige ved iskæmi og efter hjerterkirurgi. Resultaterne er således yderst lovende.

Ideelt set indeholdt alle kliniske studier en levosimendan-, en kontrol- og en placebogruppe, hvilket ikke er tilfældet i referencerne. Man kan desuden undres over, der ikke er flere studier, hvori man sammenligner levosimendan med PDE-III-inhibitorer frem for placebo.

På trods af at der endnu ikke er sikker viden i litteraturen, har vi på Anæstesiologisk Afdeling, Odense Universitets-hospital, gennem de seneste år i stigende grad anvendt levosimendan i forbindelse med afvikling af hjerte-lunge-maskinen efter hjerterkirurgi, hvor det ikke var muligt med aorta-ballonpumpe eller konventionel inotropi (inklusive PDE-III-inhibitorer). Det er vores erfaring, at levosimendan i disse situationer ofte gør det muligt at få patienten koblet fra hjerte-lunge-maskinen og sendt videre til intensiv afdeling, hvor behandlingen ofte kan afvikles efter 24-48 timer. Levosimendan er ligeledes ofte blevet anvendt til hjertemedicinske patienter (patienter med akut myokardieinfarkt, kardiomyopati og andre) i kardiogent shock med god effekt.

Om levosimendan har potentiale til at erstatte konventionel inotropibehandling, vil fremtidens forskning vise.

Korrespondance: Thomas Rasmussen, Åparken 14, DK-4370 Store Merløse. E-mail: drasmussen@hotmail.com

Antaget: 13. juni 2005

Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Kikura M, Levy JH. New cardiac drugs. *Int Anesthesiol Clin* 1995;33:21-37.
2. Nielsen-Kudsk JE, Aldershvile J. Will calcium sensitizers play a role in the treatment of heart failure? *J Cardiovasc Pharmacol*. 1995;26(suppl 1):S77-84.
3. Endoh M. Mechanisms of action of novel cardiotonic agents. *J Cardiovasc Pharmacol* 2002;40:323-38.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

4. Lilleberg J, Nieminen MS, Akkila J et al. Effects of a new calcium sensitizer, levosimendan, on haemodynamics, coronary blood flow and myocardial substrate utilization early after coronary artery bypass grafting. *Eur Heart J* 1998;19:660-8.
5. Du Toit E, Hofmann D, McCarthy J et al. Effect of levosimendan on myocardial contractility, coronary and peripheral blood flow, and arrhythmias during coronary artery ligation and reperfusion in the in vivo pig model. *Heart* 2001;86:81-7.
6. Haikala H, Lindén IB. Mechanisms of action of calcium-sensitizing drugs. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995;26(suppl 1):S10-9.
7. Cleland JG, McGowan J. Levosimendan: a new era for inodilator therapy for heart failure? *Curr Opin Cardiol* 2002;17:257-65.
8. Todaka K, Wang J, Yi GH et al. Effects of levosimendan on myocardial contractility and oxygen consumption. *J Pharmacol Exp Ther* 1996;279:120-7.
9. Kivikko M, Anttila S, Eha J et al. Pharmacodynamics and safety of a new calcium sensitizer, levosimendan, and its metabolites during an extended infusion in patients with severe heart failure. *J Clin Pharmacol* 2002;42:43-51.
10. Nawarskas JJ, Anderson JR. Levosimendan: a unique approach to the treatment of heart failure. *Heart Dis* 2002;4:265-71.
11. Haikala H, Nissinen E, Etemadzadeh E et al. Troponin C-mediated calcium sensitization induced by levosimendan does not impair relaxation. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995;25:794-801.
12. Kivikko M, Lehtonen L, Colucci WS. Sustained hemodynamic effects of intravenous levosimendan. *Circulation* 2003;107:81-6.
13. Kopustinskiene DM, Pollesello P, Saris NE. Potassium-specific effects of levosimendan on heart mitochondria. *Biochem Pharmacol* 2004;68:807-12.
14. Kersten JR, Montgomery MW, Pagel PS et al. Levosimendan, a new positive inotropic drug, decreases myocardial infarct size via activation of K(ATP) channels. *Anesth Analg* 2000;90:5-11.
15. Du Toit EF, Muller CA, McCarthy J et al. Levosimendan: effects of a calcium sensitizer on function and arrhythmias and cyclic nucleotide levels during ischemia/reperfusion in the Langendorff-perfused guinea pig heart. *J Pharmacol Exp Ther* 1999;290:505-14.
16. Parissis JT, Adamopoulos S, Antoniadou C et al. Effects of levosimendan on circulating proinflammatory cytokines and soluble apoptosis mediators in patients with decompensated advanced heart failure. *Am J Cardiol* 2004;93:1309-12.
17. Kaheinen P, Pollesello P, Levijoki J et al. Effects of levosimendan and milrinone on oxygen consumption in isolated guinea-pig heart. *J Cardiovasc Pharmacol* 2004;43:555-61.
18. Sonntag S, Sundberg S, Lehtonen LA et al. The calcium sensitizer levosimendan improves the function of stunned myocardium after percutaneous transluminal coronary angioplasty in acute myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:2177-82.
19. Lehtonen LA, Anttila S, Pentikäinen PJ. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous inotropic agents. *Clin Pharmacokinet* 2004;43:187-203.
20. Lilleberg J, Ylönen V, Lehtonen L et al. The calcium sensitizer levosimendan and cardiac arrhythmias: an analysis of the safety database of heart failure treatment studies. *Scand Cardiovasc J* 2004;38:80-4.
21. Follath F, Cleland JG, 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. *Lancet* 2002;360:196-202.
22. Moiseyev VS, Poder 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.
23. Thackay S, Easthaugh J, Freemantle N et al. 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.
24. Nijhawan N, Nicolosi AC, Montgomery MW et al. Levosimendan enhances cardiac performance after cardiopulmonary bypass: a prospective, randomized placebo-controlled trial. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999;34:219-28.
25. Lochner A, Colesky F, Genade S. Effect of a calcium-sensitizing agent, levosimendan, on the postcardioplegic inotropic response of the myocardium. *Cardiovasc Drugs Ther* 2000;14:271-81.

De tre influenzasygdomme

Overlæge Kåre Mølbak & dyrlæge Sten Mortensen

Statens Serum Institut, Epidemiologisk Afdeling, og
Fødevarestyrelsen, Kontor for Husdyrsundhed

Frygten for fugleinfluenza har i de seneste uger været i mange danskeres bevidsthed, særligt efter de seneste udbrud af aviær influenza af typen H5N1 i Rusland, Tyrkiet, Kroatien og Rumænien. Denne frygt har bl.a. resulteret i uhensigtsmæssig hamstring af antivirale midler [1]. Situationen er selvsagt alvorlig for fjerkræproducenter i de ramte områder, men den seneste spredning blandt fugle betyder ikke i sig selv, at risiko for en omfattende influenzaepidemi blandt mennesker – en pandemi – er rykket nærmere.

Sæsoninfluenza, aviær influenza og pandemisk influenza er tre adskilte influenzasygdomme, men i tidens nyhedsstrøm blandes især højpatogen aviær influenza og pandemisk influenza sammen på en uheldig måde. Formålet med denne artikel er at give en kortfattet status over disse tre sygdomme og opрисse grundelementer af det danske influenzaberedskab.

Sæsoninfluenza, aviær influenza og pandemisk influenza

Influenza A-virus er en enkeltstretet RNA-virus, der har to betydningsfulde glykoproteiner på overfladen: hæmagglutinin (HA) og neuraminidase (NA). Der findes 15 HA-subtyper (H1-H15) og ni NA-subtyper (N1-N9). Influenza A er en udbredt infektion blandt både mennesker og mange dyrearter [2].

Hos mennesker viser sygdommen sig i de velkendte udbrud i vinterhalvåret – sæsoninfluenza. De fleste kender symptomerne som feber, kulderystelser og problemer med luftvejene. Hos ellers raske mennesker er influenza en kortvarig sygdom, som man kommer sig over efter få – men af og til ubehagelige – sygedage. Hos personer over 65 år og patienter i visse risikogrupper bidrager sæsoninfluenza til overdødelighed og øger risiko for indlæggelse på sygehus. Derfor anbefaler Sundhedsstyrelsen årlige influenzavaccinationer til personer i disse grupper [3].

Influenzavirus er en virus, der er i konstant forandring – *genetic drift*. For at sikre den bedst mulige beskyttelse mod influenza skal vaccinen indeholde de mest aktuelle stammer af de tre influenzavirus, som cirkulerer globalt. For eksempel er årets aktuelle vaccine sammensat af tre stammer: A/New