

Mécanismes d'actions du Levosimendan et indications dans l'insuffisance cardiaque

Mechanism of action of Levosimendan and indications in heart failure

Ghariani Anis¹, Allouche Emna², Elhraiech Aymen³, Neffati Elyes³, Ben Ahmed Habib²

1. Cardiologie, CHU Farhat Hached, Tunisie,

2. Cardiologie, CHU Charles Nicole, Tunisie,

3. Cardiologie, CHU Sahloul, Tunisie

RÉSUMÉ

Introduction : Le levosimendan est un nouveau inotrope qui augmente la contractilité cardiaque sans augmenter la consommation d'oxygène.

Méthodes : Il s'agit d'une mise au point qui a résumé les dernières données de la littérature sur le Levosimendan

Résultats : Le Levosimendan agit comme inodilatateur selon trois mécanismes: en augmentant la sensibilité des fibres de troponines C du cardiomyocyte au calcium ionisé, en ouvrant les canaux potassique ATP-dépendants des cellules musculaires lisses vasculaires et en ouvrant les canaux potassique ATP-dépendants des mitochondries. Les effets rénaux du Levosimendan comprennent une vasodilatation de l'artère rénale et une augmentation du flux sanguin rénal ce qui améliore la fonction rénale sans compromettre l'oxygénation rénale. Pour Les indications du Levosimendan, Il peut être considéré pour inverser les effets des bêtabloquants s'il est pensé que les bêtabloquants contribuent à l'hypotension avec hypoperfusion significative. Le syndrome de Takotsubo pourrait également être une indication idéale pour cet inotrope non adrénérgique si un support mécanique circulatoire n'est pas disponible. Finalement, l'administration répétée du Levosimendan dans l'insuffisance cardiaque avancée a été décrite dans les études cliniques randomisées Levo-Rep, LION-Heart et LAICA et a démontré des bénéfices cliniques de l'utilisation répétée du Levosimendan incluant la réduction des niveaux du NT-pro-BNP ainsi qu'une tendance envers la réduction des réadmissions pour insuffisance cardiaque et de la mortalité liée à l'insuffisance cardiaque.

Conclusion : Le Levosimendan semble être la molécule de choix qui remplacera les autres inotropes. Toutefois, le coût élevé de la molécule limite son utilisation dans notre pratique quotidienne.

MOTS-CLÉS

Cardiotoniques
- Insuffisance
cardiaque -
Levosimendan

SUMMARY

Introduction: Levosimendan is a novel inotrope that increases cardiac contractility without increasing oxygen consumption.

Methods : This is an update that summarized the latest data from the literature on Levosimendan

Results : Levosimendan acts as an inodilator through a tripartite mechanism: Increasing the sensitivity of cardiomyocyte troponin C fibers to ionic calcium, opening of adenosine ATP-dependent potassium channels on vascular smooth muscle cells and Opening of adenosine ATP-dependent potassium channels in mitochondria. The Expected effects of the use of levosimendan in acute heart failure are the improvement of hemodynamics and tissue perfusion and relief of symptoms of congestion and fatigue. About Renal Effects of Levosimendan, it induces renal arterial vasodilatation and increases renal blood flow, which improves renal function without compromising renal oxygenation. For Levosimendan's Indications, it may be considered to reverse the effect of beta-blockade if beta-blockade is thought to be contributing to hypotension with subsequent hypoperfusion. Takotsubo syndrome may also represent an ideal target for this non-adrenergic inotrope if mechanical circulatory support is not available. Finally, repetitive use of Levosimendan in advanced heart failure was described in the observations in the Levo-Rep, LION-Heart, and LAICA randomized clinical trials which indicated clinical benefits from repetitive-use levosimendan in Advanced heart failure including reduction in NT-pro-BNP levels and trends toward reductions in heart failure readmissions and heart failure-related mortality.

Conclusion : Levosimendan seems to be the molecule of choice to replace other inotropes. However, the high cost of this molecule limits its use in our daily practice.

KEYWORDS

Cardiotonics
– Heart failure –
Levosimendan

Correspondance

GHARIANI ANIS

Servise de cardiologie sahloul sousse

INTRODUCTION

Le levosimendan est un inotrope qui appartient à la famille des « sensibilisateurs calciques ». Il permet d'augmenter la contractilité du muscle cardiaque sans augmenter sa consommation d'oxygène. Plusieurs méta-analyses ont identifié des bénéfices cliniques propres à cette molécule. Il serait le seul inotrope associé à une amélioration de la survie (1) ainsi qu'un risque réduit de détérioration de la fonction cardiaque et de ré-hospitalisation pour insuffisance cardiaque(2). Plus récemment, certains auteurs ont décrit une nouvelle approche thérapeutique avec le levosimendan. En effet, l'administration répétée de ce dernier, à des intervalles de temps réguliers a permis de réduire les décompensations cardiaques aiguës et les ré-hospitalisations chez les patients en insuffisance cardiaque chronique avancée (1).

Nous avons cherché par ce travail, à recueillir et résumer les principales études qui ont porté sur le levosimendan pour mieux comprendre son mode d'action et ses principales indications.

DONNÉES DE LA LITTÉRATURE

I. Physiopathologie

1.1. Mode d'action du Levosimendan

Le levosimendan sensibilise l'affinité de la troponine C (TnC) à la fixation du calcium. La conséquence en est une prolongation de la durée du pont actine/myosine et explique en partie l'effet inotrope positif, sans augmentation de la concentration intra-cytoplasmique du calcium. Ainsi, l'effet contractile ne génère pas d'augmentation de la consommation myocardique en oxygène, puisque l'essentiel de la dépense énergétique myocardique est lié à la recapture du calcium par le réticulum endoplasmique en diastole (2).

Le levosimendan se lie à la Troponine C (TnC) lorsque celle-ci est fixée au calcium ce qui stabilise la liaison actine-myosine et permet un prolongement de celle-ci. Quand la relaxation commence et que le taux de calcium diminue, le levosimendan se libère de la TnC.

En comparaison aux catécholamines, le levosimendan est bénéfique pour son effet inotrope positif sans l'effet délétère lié à l'augmentation de la consommation

myocardique en oxygène. Par ailleurs, le levosimendan a un effet vasodilatateur dû à l'ouverture des canaux potassiques ATP-dépendant des muscles lisses vasculaires. Le levosimendan et son métabolite ont aussi un effet inhibiteur de la phosphodiesterase III qui participe à l'effet inotrope positif via l'augmentation de l'AMP cyclique. Cependant cet effet ne s'observe qu'à des posologies élevées (3).

Enfin, le Levosimendan a été associé à une variété d'effets de protection myocardique, par le biais de l'ouverture des mêmes canaux (potassiques ATP-dépendant dans les mitochondries des cardiomyocytes (4).

Ces différents mécanismes sont illustrés dans la figure 1.

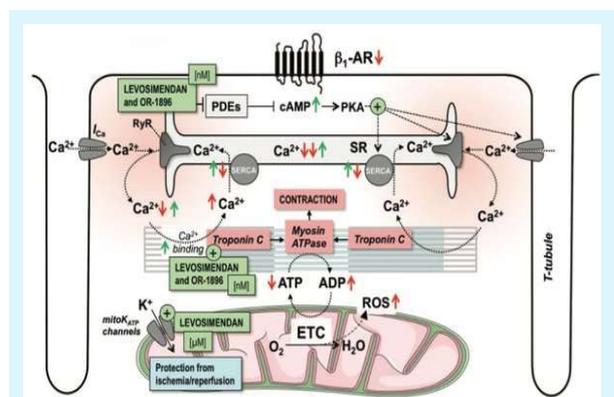


Figure 1. Modes d'action du levosimendan et son métabolite actif (OR-1896)

1.2. Amélioration de la contractilité sans altération de la relaxation

A l'échelle cellulaire, la force contractile après l'effet du Levosimendan augmente de 16%, sans majoration du nombre de pont actine – myosine et donc sans altération de la relaxation (5). Le taux de calcium intracellulaire n'augmente que de 15% contre 49% pour la milrinone (6).

L'action inotrope positive du Levosimendan serait supérieure à celle de la milrinone (7).

Il permet ainsi d'augmenter la FEVG de 32% chez l'adulte en insuffisance cardiaque chronique (8).

Le Levosimendan exerce également un effet chronotrope positif principalement après administration d'une dose de charge ou lors de perfusions prolongées (9).

1.3. Diminution des pressions artérielles pulmonaires

Le levosimendan possède une action vasculaire

du levosimendan chez les patients traités par bêtabloquants dans l'étude LIDO(18). L'effet hémodynamique du levosimendan était significativement plus élevé chez les patients sous bêtabloquants, que chez les patients non traités par bêtabloquants, et cela pour des conditions de base voisines.

Une autre indication intéressante à l'utilisation du levosimendan serait le syndrome de Takotsubo. En effet, L'association de l'insuffisance cardiaque de la société européenne de cardiologie (HFA-ESC) a déclaré que le Levosimendan serait l'inotrope de choix dans la sidération myocardique catécholaminergique lorsqu'un support mécanique circulatoire n'est pas disponible (19). Une dose de charge de 6 à 24 µg/kg avant la dose d'entretien a fréquemment été administrée dans les premières études. Cette pratique a été ensuite abandonnée devant la fréquence des hypotensions observées suite à la dose de charge (20).

Actuellement on préconise une perfusion continue de 24h à la dose de 0,05 à 0,2µg/kg/min (21). Le débit de perfusion initial est titré en fonction de l'effet hémodynamique au cours des premières heures.

Quelques études investiguant les effets de perfusions plus prolongées n'ont pas montré de différence en terme d'efficacité mais retrouvaient une majoration des hypotensions artérielles et des tachycardies (9).

Les contres indications au traitement sont l'hypotension artérielle, l'hypokaliémie, l'insuffisance rénale anurique, l'anémie, l'hypovolémie, les troubles du rythme ventriculaires et l'insuffisance hépatique (22).

4. Les effets indésirables

Le levosimendan est généralement bien toléré. On rapporte peu d'effets indésirables quand il est utilisé aux doses thérapeutiques recommandées avec une tolérance comparable à celle du placebo (21).

Une accélération de la FC a été décrite par certains auteurs (10).

L'hypotension artérielle a été principalement trouvée après l'administration de dose de charge ou à l'initiation du traitement (9).

Comme tout inotrope, il existe un risque d'arythmie. De fait de son action sur les canaux potassiques ATP-dépendants, le levosimendan entraîne un relargage de

K⁺ du sarcolemme. Il s'en suit une hyperpolarisation de la membrane cellulaire avec un raccourcissement du potentiel d'action. On observe alors un raccourcissement de la période réfractaire et le risque théorique d'arythmie par ré-entrée est alors augmenté (23). Mais le risque d'arythmie et d'ischémie myocardique est significativement moindre par rapport à la dobutamine (18).

Il existe enfin une incidence plus élevée de céphalées et de nausées à des doses plus importantes (24).

5. Les études chez les adultes

Trois grandes études ont permis de souligner l'intérêt du levosimendan en contexte d'insuffisance cardiaque aigue.

Il s'agit de l'étude RUSSLAN(21) qui a examiné des patients au décours immédiat d'un SCA et des études LIDO(18) et CASINO(25) qui ont inclus des patients en insuffisance cardiaque sévère avec bas débit cardiaque.

Bien que les étiologies des insuffisances cardiaques aiguës étaient différentes dans ces études, le statut hémodynamique des patients inclus était sensiblement similaire. Ces patients étaient sous bêtabloquants dans le tiers des cas.

• L'étude RUSSLAN

C'est une étude randomisée en double aveugle avec un groupe contrôle placebo qui a étudié l'efficacité et la sécurité du levosimendan suite à un SCA compliqué d'insuffisance cardiaque aigue.

Au total, 504 patients ont été recrutés, 36 heures (médiane) après un infarctus du myocarde antérieur, traité souvent de façon conservatrice (seulement 15% de revascularisations). Le symptôme d'appel de l'insuffisance cardiaque est le plus souvent une dyspnée. Près de 40% des patients ont un traitement bêtabloquant, et la même proportion un inhibiteur de l'enzyme de conversion.

Il s'agit d'une étude de tolérance. Plusieurs doses de levosimendan ont été comparées à un placebo. Le critère de jugement principal était la survenue d'une ischémie ou d'une hypotension jusqu'au 14e jour après l'admission. Dans cette étude, le levosimendan était très bien toléré, avec la même proportion d'hypotensions et de récidives de l'ischémie que le placebo. De façon inattendue, la mortalité des patients traités par levosimendan était plus faible que celle des patients sous placebo. Cette

différence, qui était significative à 14 jours (11,7% vs 19,6% ; $p = 0,03$), se maintenait jusqu'à 6 mois (22,6% vs 31,4% ; $p = 0,05$)

Cette étude n'a pas précisé la FEVG des patients inclus.

- *L'étude LIDO*

C'est une étude multicentrique randomisée en double aveugle à groupe parallèle qui a analysé l'efficacité et la sécurité du levosimendan par rapport à la dobutamine chez les patients en insuffisance cardiaque sévère avec bas débit cardiaque.

Deux-cent quatre patients ont été inclus. Les critères d'inclusion comprenaient la démonstration d'un bas débit avec des pressions de remplissage du cœur gauche élevées par un cathéter de Swan-Ganz. La TA systolique doit être supérieure à 90 mmHg. Le critère primaire d'efficacité était l'amélioration hémodynamique. Ce critère est atteint chez 28% des patients recevant le levosimendan à la 24ème heure, contre 15% avec la dobutamine. De nouveau, et de façon inattendue, le levosimendan avait réduit la mortalité par rapport à la dobutamine. La différence (25% versus 38% ; $p = 0,03$) est statistiquement significative à 6 mois.

Cependant, si l'étude LIDO suggère que l'administration de levosimendan est associée à une mortalité moins élevée que l'administration de dobutamine, elle ne permet pas de conclure au bénéfice absolu du levosimendan. En effet, en l'absence d'un bras placebo, on peut interpréter ces résultats comme découlant d'un excès de mortalité dans le groupe sous dobutamine. Le levosimendan entraînerait alors moins de mortalité chez ces patients que ne le fait la dobutamine. Le risque d'une surmortalité induite par la dobutamine a déjà été suggéré par de nombreux travaux dont une méta-analyse récente (26).

- *L'étude Casino*

L'étude avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et la sécurité du levosimendan chez des patients en insuffisance cardiaque décompensée. Il était prévu d'inclure 600 patients mais l'étude a été arrêtée prématurément du fait d'un bénéfice clair sur la mortalité en faveur du levosimendan.

Au total, 299 patients ont été inclus. Ils présentaient une dyspnée de repos (stade IV de la classification NYHA), avec une FEVG < 35%. Ces patients ont été randomisés

et ont reçu soit du levosimendan, soit de la dobutamine, soit un placebo.

Le levosimendan a montré un bénéfice évident sur la survie à 1 mois et à 6 mois. La dobutamine quant à elle a montré plus de mortalité. Le levosimendan est le premier inotrope à démontrer une telle réduction de la mortalité. Il a suffi de peu de patients pour mettre en évidence ce bénéfice.

Il faut noter toutefois que les données de l'étude Casino sont incomplètes.

Plusieurs autres études ont conforté ces résultats (27). Une large revue de la littérature de 2012 a inclus 45 études sur le Levosimendan et a conclu à une réduction de mortalité toutes utilisations confondues de 17%, malgré l'inclusion de quelques études qui affirment le contraire(28).

C'était l'étude SURVIVE de 2007 qui a conclu en l'absence de différence de mortalité entre le Levosimendan et la dobutamine à 180 jours malgré une baisse plus significative du taux de BNP dans le groupe du levosimendan (29).

Survive était la première étude prospective randomisée qui a évalué la survie à long terme. La survie à court terme était plus importante dans le groupe du levosimendan. Cette différence s'explique par la demi-vie plus longue du métabolite actif du levosimendan. Cet effet se dissipe avec le temps pour ne plus avoir de différence statistiquement significative de la mortalité à 180 jours.

- *L'administration répétée du Levosimendan à des intervalles de temps réguliers*

Plusieurs patients en insuffisance cardiaque terminale ne peuvent pas bénéficier d'une transplantation cardiaque ou d'un support mécanique circulatoire. Ces patients nécessitent fréquemment un support inotrope à l'occasion d'une hospitalisation pour décompensation cardiaque. Certaines études ont tenté d'administrer la dobutamine ou le milrinone à des intervalles de temps réguliers chez des patients ambulatoires pour prévenir les hospitalisations itératives pour insuffisance cardiaque aiguë (30).

Ces études ont finalement conclu à un excès de mortalité et de troubles du rythme malins inhérents à cette pratique qui a été de ce fait abandonnée.

Contrairement à la dobutamine et au milrinone, l'administration intermittente de levosimendan n'était pas dangereuse et elle était bien tolérée comme l'ont montré les études LEVO-Rep(1) et LION-HEART(20). Leurs résultats ont révélé une réduction du taux de ré-hospitalisations pour insuffisance cardiaque aigue et une diminution de la vitesse du déclin de la qualité de vie chez ces patients.

L'effet bénéfique sur la survie n'était pas proprement établi mais le résultat de ces études a incité à une évaluation plus appropriée de cette alternative thérapeutique.

C'est justement le cas de l'étude LeoDOR, actuellement en cours, qui est entrain de recruter des patients en insuffisance cardiaque avancée au stade terminal au décours d'une hospitalisation pour décompensation cardiaque aigue. L'objectif de cette étude est d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'une perfusion répétitive de levosimendan (7 cycles à une dose de 0.2µg/Kg/minute pendant 7 heures, toutes les deux semaines ou 5 cycles à une dose de 0.1µg/Kg/minute sur 24 heures toutes les 3 semaines)

Il existerait en effet une période de congestion pré-clinique pendant laquelle un traitement déplétif serait efficace et éviterait une hospitalisation pour insuffisance cardiaque aigue.

C'est sur cette base que cette modalité d'administration intermittente du levosimendan a été évoquée.

CONCLUSION

Le levosimendan est un nouveau inodilatateur qui semble posséder des vertus uniques. En plus de l'amélioration de la contractilité myocardique sans augmenter la consommation d'oxygène, il possède également une action vasodilatatrice pulmonaire et systémique. Sa durée d'action est de 10 jours en moyenne permettant un effet prolongé sur l'hémodynamique du patient.

Trois grandes études ont permis de souligner l'intérêt du levosimendan en contexte d'insuffisance cardiaque aigue. Il s'agit de l'étude RUSSLAN qui a examiné des patients au décours immédiat d'un SCA et des études LIDO et CASINO qui ont inclus des patients en

insuffisance cardiaque sévère avec bas débit cardiaque. Une nouvelle approche assez intéressante concerne son administration intermittente à des intervalles de temps réguliers pour des patients en insuffisance cardiaque au stade terminale en attente de greffe ou d'un support mécanique circulatoire. Cette approche est d'autant plus intéressante dans notre pays que ces deux alternatives restent très inaccessibles. Des études, encore en cours (tel que l'étude LeoDOR), sont néanmoins nécessaires pour démontrer son efficacité réelle sur la survie. Le coût élevé de la molécule et sa disponibilité limitée sont les facteurs limitant son utilisation plus courante dans notre pratique quotidienne.

REFERENCES

1. Jia Z, Guo M, Zhang YQ, Liang HQ, Zhang LY, Song Y. Efficacy of intravenous Levosimendan in patients with heart failure complicated by acute myocardial infarction. *Cardiol*. 2014;128(2):195–201
2. Pollesello P, Ovaska M, Kaivola J, Tilgmann C, Lundstrom K, Kalkkinen N, et al. Binding of a new Ca²⁺ sensitizer, levosimendan, to recombinant human cardiac troponin C. A molecular modelling, fluorescence probe, and proton nuclear magnetic resonance study. *J Biol Chem*. 1994;269(46):28584–90.
3. Maack C, Eschenhagen T, Hamdani N, Heinze FR, Lyon AR, Manstein DJ, et al. Treatments targeting inotropy. *Eur Heart J*. 2019;40(44):3626–40.
4. Kopustinskiene DM, Pollesello P, Saris NEL. Levosimendan is a mitochondrial KATP channel opener. *Eur J Pharmacol*. 2001;428(3):311–4.
5. Janssen PML, Datz N, Zeitz O, Hasenfuss G. Levosimendan improves diastolic and systolic function in failing human myocardium. *Eur J Pharmacol*. 2000;404(1–2):191–9.
6. 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(20):2141–7.
7. Stocker CF, Shekerdemian LS, Nørgaard MA, Brizard CP, Mynard JP, Horton SB, et al. Mechanisms of a reduced cardiac output and the effects of milrinone and levosimendan in a model of infant cardiopulmonary bypass. *Crit Care Med*. 2007;35(1):252–9.
8. Ukkonen H, Saraste M, Akkila J, Knuuti J, Karanko M, Iida H, et al. Myocardial efficiency during levosimendan infusion in congestive heart failure. *Clin Pharmacol Ther*. 2000;68(5):522–31.

9. 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(1):75–82.
10. Duceau B, Pirracchio R. Choc cardiogénique sévère : quel régime thérapeutique médicamenteux optimal ? Intérêt de l'association vasopresseurs–inotropes avec effet vasodilatateur. *Reanimation.* 2017;26(2):111–22.
11. Leather HA, Ver Eucken K, Segers P, Herijgers P, Vandermeersch E, Wouters PF. Effects of levosimendan on right ventricular function and ventriculovascular coupling in open chest pigs. *Crit Care Med.* 2003;31(9):2339–43.
12. Kerbaul F, Rondelet B, Demester JP, Fesler P, Huez S, Naeije R, et al. Effects of levosimendan versus dobutamine on pressure load-induced right ventricular failure. *Crit Care Med.* 2006;34(11):2814–9.
13. Parissis JT, Adamopoulos S, Antoniadis C, Kostakis G, Rigas A, Kyrzopoulos S, et al. Effects of levosimendan on circulating pro-inflammatory cytokines and soluble apoptosis mediators in patients with decompensated advanced heart failure. *Am J Cardiol.* 2004;93(10):1309–12.
14. Latva-Hirvelä J, Kytö V, Saraste A, Vuorinen T, Levijoki J, Saukko P. Effects of levosimendan in experimental acute coxsackievirus myocarditis. *Eur J Clin Invest.* 2009;39(10):876–82.
15. Grossini E, Molinari C, Pollesello P, Bellomo G, Valente G, Mary D, et al. Levosimendan protection against kidney ischemia/reperfusion injuries in anesthetized pigs. *J Pharmacol Exp Ther.* 2012;342(2):376–88.
16. Bragadottir G, Redfors B, Ricksten SE. Effects of levosimendan on glomerular filtration rate, renal blood flow, and renal oxygenation after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: A randomized placebo-controlled study. *Crit Care Med.* 2013;41(10):2328–35.
17. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2016;37(27):2129–200.
18. Weissberger A. Autoxidation processes. Part VIII. Steric hindrance in oxidation and racemisation of α -ketols. *J Chem Soc.* 1935;360:223–5.
19. Lyon AR, Bossone E, Schneider B, Sechtem U, Citro R, Underwood SR, et al. Current state of knowledge on Takotsubo syndrome: A Position Statement from the Taskforce on Takotsubo Syndrome of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(1):8–27.
20. Comin-Colet J, Manito N, Segovia-Cubero J, Delgado J, García Pinilla JM, Almenar L, 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(7):1128–36.
21. Moiseyev VS, Pöder P, Andrejevs N, Ruda MY, Golikov 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(18):1422–32.
22. Oliva F, Comin-Colet J, Fedele F, Fruhwald F, Gustafsson F, Kivikko M, et al. Repetitive levosimendan treatment in the management of advanced heart failure. *Eur Heart J.* 2018;20:111–20.
23. Toller WG, Stranz C. Levosimendan, a new inotropic and vasodilator agent. *Anesthesiology.* 2006;104(3):556–69.
24. 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(6):1903–12.
25. Cleland JGF, Ghosh J, Freemantle N, Kaye GC, Nasir M, Clark AL, et al. Clinical trials update and cumulative meta-analyses from the American College of Cardiology: WATCH, SCD-HeFT, DINAMIT, CASINO, INSPIRE, STRATUS-US, RIO-LIPIDS and cardiac resynchronisation therapy in heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2004;6(4):501–8.
26. 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(4):515–29.
27. Cleland JGF, Freemantle N, Coletta AP, Clark AL. Clinical trials update from the American Heart Association: REPAIR-AMI, ASTAMI, JELIS, MEGA, REVIVE-II, SURVIVE, and PROACTIVE. *Eur J Heart Fail.* 2006;8(1):105–10.
28. Landoni G, Biondi-Zoccai G, Greco M, Greco T, Bignami E, Morelli A, et al. Effects of levosimendan on mortality and hospitalization. A meta-analysis of randomized controlled studies. *Crit Care Med.* 2012;40(2):634–46.
29. Parissis JT, Filippatos G. Editorial: Levosimendan in viral myocarditis: Not only an inodilator but also a cardioprotector? *Eur J Clin Invest.* 2009;39(10):839–40.
30. 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(3):359–67.