

Aus dem Institut für
Medizinische Epidemiologie, Biometrie und Informatik
an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
(Direktor: Prof. Dr. rer. nat. habil. Johannes Haerting)
und
der Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin III
des Universitätsklinikums Halle (Saale)
(Direktor: Prof. Dr. med. Karl Werdan)

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Esmolol zur Prävention und Behandlung
von hämodynamischen Effekten wie Blutdruck- und Herzfrequenzanstiegen
im Rahmen operativer oder operationsähnlicher Eingriffe –
eine systematische Übersichtsarbeit

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt
der Medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Astrid Förster
geboren am 29.10.1987 in Halle (Saale)

Gutachter:
Prof. Dr. rer. nat. habil. J. Haerting
Priv.-Doz. Dr. med. habil. R. Prondzinsky
Prof. Dr. med. M. Seyfarth (Wuppertal)

Eröffnungsdatum:
09.09.2014
Datum der Verteidigung:
16.03.2015

Referat

Das Auftreten von Blutdruck- und Herzfrequenzerhöhungen im Rahmen eines operativen oder operationsähnlichen Eingriffes ist ein häufiges perioperatives Ereignis. Dabei werden auch Betablocker zur Behandlung eingesetzt. Insbesondere Esmolol als hydrophiler, ultrakurzwirksamer, kardioselektiver Betablocker ohne intrinsische sympathomimetische Aktivität scheint wegen seiner guten Steuerbarkeit im Vergleich zu anderen Betablockern für den perioperativen Einsatz prädestiniert. Die Beurteilung der Wirksamkeit von Esmolol zur Prävention und Behandlung von perioperativen hämodynamischen Effekten wie Blutdruck- und Herzfrequenzanstiege stand im Mittelpunkt der Betrachtung. Ziel dieser Arbeit war es, alle bisher publizierten, randomisierten klinischen Studien, welche die Wirksamkeit und Effektivität von Esmolol im perioperativen Einsatz untersuchen, durch eine umfangreiche systematische Recherche in Datenbanken, Konferenzbänden und Referenzlisten der eingeschlossenen Studien zu ermitteln. Zur Beurteilung der Effektivität und Sicherheit von Esmolol wurden die maximale Veränderung des systolischen bzw. des mittleren arteriellen Blutdruckes als primäre Endpunkte, die maximale Veränderung der Herzfrequenz und des diastolischen Blutdruckes, sowie das Auftreten von Nebenwirkungen als sekundäre Endpunkte ausgewertet. Zudem erfolgte eine Gliederung der Interventionen in vier Subgruppen: Kardiale Operation, Nichtkardiale Operationen, Nichtkardiale Operationen mit kontrollierter Hypotension und Elektrokonvulsive Therapie. Insgesamt wurden 1485 Studien zur Esmolol-Anwendung identifiziert. Davon entsprachen 50 Studien den vordefinierten Einschlusskriterien. Hierbei wurde die Esmolol-Behandlung einer Placebo-Behandlung oder einer Behandlung mit einem anderen wirksamen Medikamenten gegenübergestellt. Bei der Meta-Analyse wurden schließlich 44 Studien mit insgesamt 1559 Patienten berücksichtigt. Dabei zeigt sich, dass Esmolol im Vergleich zu Placebo Anstiege des Blutdruckes und der Herzfrequenz im Rahmen operativer und operationsähnlicher Eingriffe effektiv mindern kann, auch wenn nicht explizit in jeder Subgruppe ein statistisch signifikanter Vorteil für Esmolol nachweisbar ist. So zeigen sich mehrheitlich geringere Werte bezüglich Blutdruck und Herzfrequenz in der Behandlungsgruppe Esmolol. Die Frage, ob es wirksamer als andere Medikamente ist, konnte jedoch nicht geklärt werden, da mehrheitlich keine wesentlichen Unterschiede nachweisbar waren. Insgesamt wurden bei 178 Patienten unter Anwendung von Esmolol Nebenwirkungen beschrieben. Die Nebenwirkungen waren schnell durch Dosisreduktion oder Beendigung der Behandlung reversibel. Esmolol stellt ein wirksames und sicheres Medikament zur perioperativen Behandlung akuter Blutdruck- und Herzfrequenzanstiege dar. Es hat aufgrund seiner pharmakologischen Eigenschaften entscheidende Vorteile. Jedoch gibt es keine überzeugenden Daten aus randomisierten klinischen Studien, die eine klare Überlegenheit von Esmolol gegenüber anderen Medikamenten zeigen.

Förster, Astrid: Die Wirksamkeit und Sicherheit von Esmolol zur Prävention und Behandlung von hämodynamischen Effekten wie Blutdruck- und Herzfrequenzanstiegen im Rahmen operativer oder operationsähnlicher Eingriffe – eine systematische Übersichtsarbeit
Halle (Saale), Univ., Med. Fak., Diss., 80 Seiten, 2014

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
Abkürzungsverzeichnis	IV
1 Hintergrund	1
2 Material und Methoden	4
2.1 Erstellen des Protokolls	4
2.2 Studienkriterien	4
2.2.1 Studiendesign	4
2.2.2 Patienten	5
2.2.3 Interventionen	5
2.2.4 Vergleichsgruppen	5
2.2.5 Endpunkte (Outcomes)	5
2.3 Suchstrategie	6
2.3.1 Elektronische Suche	6
2.3.2 Handsuche	6
2.4 Extraktion und Analyse der Daten	8
2.4.1 Datenextraktion	8
2.4.2 Bewertung der methodischen Qualität	8
2.4.3 Messung der Behandlungseffekte	9
2.4.4 Umgang mit fehlenden Daten	10
2.4.5 Beurteilung der Heterogenität	10
2.4.6 Subgruppenanalysen	11
3 Ergebnisse	12
3.1 Ergebnisse der Suche	12
3.2 Eingeschlossene Studien	12
3.2.1 Patienten	12
3.2.2 Interventionen	14
3.2.3 Endpunkte (Outcomes)	14

3.3	Ausgeschlossene Studien	15
3.4	Beurteilung der methodischen Qualität und des Verzerrungsrisikos	18
3.5	Subgruppe 1: Kardiale Operationen	20
3.5.1	Maximale Veränderung des systolischen Blutdruckes	20
3.5.2	Maximale Veränderung des mittleren arteriellen Blutdruckes	21
3.5.3	Maximale Veränderung der Herzfrequenz	21
3.5.4	Maximale Veränderung des diastolischen Blutdruckes	22
3.5.5	Auftreten von Nebenwirkungen	23
3.5.6	Studienrelevante Informationen aus den Einzelstudien	25
3.6	Subgruppe 2: Nichtkardiale Operationen	25
3.6.1	Maximale Veränderung des systolischen Blutdruckes	25
3.6.2	Maximale Veränderung des mittleren arteriellen Blutdruckes	26
3.6.3	Maximale Veränderung der Herzfrequenz	27
3.6.4	Maximale Veränderung des diastolischen Blutdruckes	28
3.6.5	Auftreten von Nebenwirkungen	29
3.6.6	Studienrelevante Informationen aus den Einzelstudien	31
3.7	Subgruppe 3: Nichtkardiale Operationen mit kontrollierter Hypotension	32
3.7.1	Maximale Veränderung des systolischen Blutdruckes	32
3.7.2	Maximale Veränderung des mittleren arteriellen Blutdruckes	32
3.7.3	Maximale Veränderung der Herzfrequenz	33
3.7.4	Maximale Veränderung des diastolischen Blutdruckes	33
3.7.5	Auftreten von Nebenwirkungen	34
3.7.6	Studienrelevante Informationen aus den Einzelstudien	34
3.8	Subgruppe 4: Elektrokonvulsive Therapie	34
3.8.1	Maximale Veränderung des systolischen Blutdruckes	35
3.8.2	Maximale Veränderung des mittleren arteriellen Blutdruckes	36
3.8.3	Maximale Veränderung der Herzfrequenz	36
3.8.4	Maximale Veränderung des diastolischen Blutdruckes	37
3.8.5	Auftreten von Nebenwirkungen	38
3.8.6	Studienrelevante Informationen aus den Einzelstudien	40
4	Diskussion	40
4.1	Kurze Zusammenfassung der Hauptergebnisse	40
4.2	Bewertung der Qualität der Evidenz	42
4.3	Vergleich mit anderen Reviews	43

4.4.	Betrachtung aktueller Leitlinien	48
4.5	Schlussfolgerungen für die klinische Praxis und die Forschung	50
5	Zusammenfassung	51
6	Literaturverzeichnis	53
6.1	Referenzen der eingeschlossenen Studien	53
6.2	Referenzen der ausgeschlossenen Studien	56
6.3	Weitere Referenzen	56
7	Anlagen	61
7.1	Anlage 1: Übersicht der Suchstrategien	61
7.2	Anlage 2: Datenextraktionsformular	63
7.3	Anlage 3: Tabelle zur Qualitätsbeurteilung der eingeschlossenen Studien	66
7.4	Anlage 4a: Studien bei kardialen Operationen:	
	Art der operativen Eingriffe	73
	Anlage 4b: Studien bei kardialen Operationen:	
	Dosierungen in der Esmolol- und Vergleichsgruppe	73
7.5	Anlage 5a: Studien bei nichtkardialen Operationen:	
	Art der operativen Eingriffe	74
	Anlage 5b: Dosierungen in der Esmolol- und Vergleichsgruppe	
	bei nichtkardialen Operationen	75
7.6	Anlage 6a: Beschreibung der operativen Eingriffe bei	
	nichtkardialen Operationen mit kontrollierter Hypotension	77
	Anlage 6b: Beschreibung der Dosierungen in den Vergleichsgruppen	
	bei nichtkardialen Operationen mit kontrollierter Hypotension	77
7.7	Anlage 7: Dosierungen in den Behandlungsarmen	
	bei elektrokonvulsiven Therapien	77
7.8	Anlage 8: Empfehlungsgrade (nach ESC-Pocketleitlinien 2011)	78
7.9	Anlage 9: Evidenzgrade (nach ESC-Pocketleitlinien 2011)	78
8	Thesen	79

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ABDA	Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände
ACCF	American College of Cardiology Foundation
ACE	angiotensin converting enzyme
AHA	American Heart Association
bzgl.	bezüglich
bzw.	beziehungsweise
COPD	chronic obstructive pulmonary disease
chron.	chronisch
DBP	diastolic blood pressure
ECT	electroconvulsive therapy
etc.	et cetera
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European Society of Cardiology
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	heart rate
KI	Konfidenzintervall
KHK	Koronare Herzkrankheit
MAP	mean arterial pressure
MD	mittlere Differenz
OP	Operation
OR	Odds Ratio
präop	präoperativ
RR	Relatives Risiko
SBP	systolic blood pressure

SD	standard deviation
Tab.	Tabelle
TCI	target controlled infusion
u. a.	unter anderem
vgl.	vergleiche
WMD	weighted mean difference
z. B.	zum Beispiel

1. Einleitung

Bei der Durchführung eines operativen Eingriffes treten zahlreiche Stimuli des sympathischen Nervensystems auf, welche mit Erhöhungen des Blutdruckes und der Herzfrequenz einhergehen. Je nach Art, Dauer und Verlauf des operativen Eingriffes zeigen sich verschiedene kritische Zeitpunkte, in denen es zu starken hämodynamischen Veränderungen kommt. Dazu zählen beispielsweise neben der Laryngoskopie und Intubation auch der erste Hautschnitt, das Ansetzen verschiedener operativer Instrumente, das Durchtrennen verschiedener anatomischer Strukturen (Präparation) und andere chirurgische Stimuli. Perioperative Hypertension und Tachykardie verbunden mit erhöhtem myokardialen Sauerstoffverbrauch, hervorgerufen durch die Stimulation des Sympathikus, werden möglicherweise von gesunden Patienten gut toleriert, können aber bei kardiovaskulären oder multimorbiden Risikopatienten zu myokardialer Ischämie führen (Reves und Flezzani 1985). Wenn perioperativ Myokardischämien auftreten, dann ist die Rate postoperativer kardialer Komplikationen bis zu etwa 20fach erhöht (Böttiger und Martin 2001). Hämodynamische Instabilität kann zu Rupturen koronarer Plaques führen, Thrombosen der Koronararterien auslösen und einen akuten Myokardinfarkt verursachen (Dawood et al. 1996, Cohen und Aretz 1999, Thygesen et al. 2007). Demzufolge ist es erforderlich, bei Patienten, welche sich einem operativen Eingriff unterziehen, den behandlungspflichtigen perioperativen Blutdruck- und Herzfrequenzanstieg zu mindern und so das Risiko möglicher Komplikationen zu senken.

Das Auftreten von erhöhten Blutdrücken im Rahmen eines operativen Eingriffes ist ein häufiges perioperatives Ereignis. Bei 25% aller Patienten mit vorbestehender arterieller Hypertonie, die sich einem operativen Eingriff unterziehen, treten hypertensive Komplikationen auf (Varon und Marik 2008). Perioperative Hypertension tritt jedoch auch bei Patienten ohne vorbestehende arterielle Hypertonie auf (Varon und Marik 2008). Eine postoperative Hypertension wird bei 4 bis 35% aller Patienten beobachtet und kann zu weiteren erheblichen Komplikationen führen, sowohl bei Patienten, die sich einer kardialen Operation unterziehen, als auch bei Patienten, die einen anderen operativen Eingriff haben (Varon und Marik 2008).

Für die Behandlung perioperativer Hypertension und Tachykardie bedarf es eines Medikamentes, welches schnell wirkt, in seiner Wirkung vorhersehbar, gut titrierbar, kostengünstig und gut tolerabel ist (Varon und Marik 2008). Derzeitige Therapeutika schließen Betarezeptoren - Blocker (z.B. Esmolol), ACE - Hemmer (z.B. Enalapril), α_1 - Adrenozeptor - Antagonisten (z.B. Urapidil), α_2 - Adrenozeptor - Antagonisten (z.B. Clonidin), Calciumkanal - Blocker (z.B. Clevidipin und Nicardipin), Dopamin (D_1) - Agonisten (Fenoldopam) und

Vasodilatoren (z.B. Hydralazin, Nitroglycerin, Natriumnitroprussid) ein (Hanada et al. 2006, Varon und Marik 2008).

Esmolol ist ein hydrophiler, ultrakurzwirksamer, kardioselektiver Betablocker ohne intrinsische sympathomimetische Aktivität (β_1 Blocker) und wurde zwischen 1987 und 1992 für den deutschen Markt zugelassen (Sum et al. 1983, ABDA Datenbank, Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft 1993). Es weist folgende pharmakokinetische Eigenschaften auf: Verteilungshalbwertszeit: 2,03 min, Eliminationshalbwertszeit: 9,19 min, Verteilungsvolumen: 3,43 l/kg, Gesamclearance: 285 ml/min/kg (Sum et al. 1983). Die Wirkung von Esmolol zeichnet sich durch einen raschen Wirkeintritt (10 - 20 min) und einen schnellen Ausgleich (20 min dosisunabhängig) aus (Gorczyński et al. 1985). Die chemische Struktur von Esmolol ist durch Aryloxypropanolamin als Grundgerüst und einer Estergruppe am aromatischen Ring gekennzeichnet. Esmolol wird zu 55% an Plasmaprotein gebunden (Baxter Healthcare Ltd. Brevibloc 2011). Die Metabolisierung erfolgt in der Leber und vor allem im Blut. Esmolol wird schnell durch die Esterasen der Erythrozyten hydrolysiert, wobei ein saurer Metabolit (3-[4-[2-hydroxy-3-(isopropylamino) propoxy] phenyl] Propionsäure) und Methanol entstehen (Viray et al. 1988). Der saure Metabolit hat eine schwache Beta-Adrenozeptor-antagonistische Wirkung, die etwa 0,1% der Wirkung von Esmolol entspricht (Baxter Healthcare Ltd. Brevibloc 2011). Derzeit wird Esmolol in folgenden klinischen Situationen angewandt (Baxter Healthcare 2009):

- Zur schnellen Senkung der Ventrikelfrequenz bei Patienten mit tachykarden Herzrhythmusstörungen
- Bei Tachykardie und/oder Bluthochdruck vor, während und nach Operationen sowie in anderen Notfällen
- Zur Prophylaxe und Therapie perioperativer Ischämie
- Zur Therapie instabiler Angina Pectoris und des akuten Myokardinfarkts

Gegenüber anderen langwirksamen Betablockern ist Esmolol, aufgrund seiner pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Eigenschaften, besser kontrollierbar. Seine schnelle und kurze Wirksamkeit resultieren in einer raschen Erzielung der therapeutischen Effekte und ermöglichen eine schnelle und präzise Titration bis zum Erreichen des therapeutischen Levels (Keefe und Somberg 1986, Viray et al. 1988). Nach Absetzen von Esmolol werden die hämodynamischen Ausgangswerte zu fast 100% rasch wieder erreicht (Gray 1988). Patienten in kritischem Zustand, welche durch zu lang anhaltende Betarezeptoren-Blockade und den damit verbundenen Wirkungen oder Nebenwirkungen anderer Betablocker gefährdet sind, würden von der Behandlung mit Esmolol profitieren und die Sicherheit der Behandlung würde somit erhöht werden (Viray et al. 1988). Esmolol wäre ideal für die

Behandlung von transienten Episoden hämodynamischer Hyperaktivität während eines chirurgischen Eingriffs (Reves und Flezzani 1985).

Der Einsatz von Esmolol im Rahmen eines operativen Eingriffes wurde in vielen experimentellen und klinischen Studien untersucht. Einige randomisierte klinische Studien zeigten, dass Esmolol effektiv unerwünschte hämodynamische Änderungen während einer kardialen Operation kontrollieren kann (Reves et al. 1990, Tempe et al. 1999). Andere Studien konnten diesbezüglich keinen eindeutigen Vorteil für Esmolol nachweisen (Neustein et al. 1994). Beim Vergleich mit anderen wirksamen Medikamenten (z.B. Natriumnitroprussid, Diltiazem, Acebutolol) sind beide Interventionen während kardialer Operationen effektiv, ohne klaren Vorteil für das ein oder andere Medikament (Gray et al. 1985, Gray et al. 1987). Bei nichtkardialen operativen Eingriffen gibt es Studien, die eine Reduktion kritischer Herzfrequenzanstiege (Whirley-Diaz et al. 1991, Korpinen et al. 1997, Chia et al. 2004) oder die Verminderung von Blutdruckerhöhungen (Gibson et al. 1988, Sandler et al. 1990) zeigten. Wiederum ergibt sich beim Vergleich mit anderen wirksamen Medikamenten (z.B. Labetalol, Remifentanyl) kein eindeutiger Vorteil für Esmolol (Muzzi et al. 1988, Muzzi et al. 1990, Singh et al. 1992, Coloma et al. 2001).

Dieser systematische Review soll die Studienergebnisse aller randomisierten Studien in einer zusammenfassenden und übersichtlichen Darstellung wiedergeben und die Daten qualitativ bewerten. Anhand vorher festgelegter hämodynamischer Parameter wird die Effektivität und Sicherheit von Esmolol im Rahmen einer Meta-Analyse untersucht und so die evidenzbasierte Medizin bezüglich der Anwendung von Esmolol im Rahmen operativer Eingriffe erweitert.

Systematische Reviews sind Übersichtsarbeiten, die den wesentlichen wissenschaftlichen Informationsgewinn primärer Studien systematisch identifizieren, methodisch analysieren und kritisch bewerten (Green S, Higgins et al. 2008). Sie haben den Anspruch die gesamte empirische Evidenz, nach Möglichkeit alle publizierten Studien zu einem bestimmten Thema unter Berücksichtigung klar definierter Ein- und Ausschlusskriterien, zu erfassen und zu vereinigen (Ressing et al. 2009). In Anbetracht der zunehmenden Zahl an wissenschaftlichen Publikationen ist es notwendig, einzelne Studien zur gleichen Thematik systematisch zusammenzufassen und kritisch zu bewerten (Ressing et al. 2009). Diese Übersichtsarbeiten sind von Ärzten mit geringem Zeitaufwand einzusehen und leisten somit einen entscheidenden Beitrag zur ärztlichen Qualitätssicherung und zur evidenzbasierten Medizin, welche im medizinischen Alltag zunehmende Bedeutung erlangt (The Cochrane Collaboration). Die Praxis der evidenzbasierten Medizin bedeutet die Integration individueller klinischer Erfahrung mit der

besten verfügbaren externen klinischen Evidenz aus systematischer Forschung. (Sackett et al. 1996, The Cochrane Collaboration).

2. Material und Methoden

2.1. Erstellen des Protokolls

Um einen systematischen Review zu erarbeiten, ist es wichtig zu Beginn ein Protokoll, welches die einzelnen Arbeitsschritte definiert, zu erstellen. Darin sollte zunächst erst einmal das Ziel, die PICO Kriterien (O'Connor, Green, Higgins 2008) und das genaue Vorgehen festgelegt werden. Ziel dieses systematischen Reviews war es, die Wirksamkeit von Esmolol bei der Prävention und Behandlung von Hypertension und unerwünschten hämodynamischen Effekten im Rahmen operativer Eingriffe anhand genau festgelegter Parameter zu prüfen.

2.2. Studienkriterien

Die Definition der Einschlusskriterien für Primärstudien erfolgte anhand der PICO Kriterien (O'Connor, Green, Higgins 2008), die im Folgenden aufgeführt werden.

- Participants – definiert die Patientengruppe
- Interventions – definiert die Interventionstypen
- Comparisons – definiert die Vergleichsgruppen
- Outcomes – definiert die interessierenden primären und sekundären Endpunkte

Mit dem Studientyp beziehungsweise dem Studiendesign als weiteres Kriterium, wurden die Studien hinsichtlich dieser fünf Eigenschaften ausgewählt, untersucht und ausgewertet.

2.2.1. Studiendesign

Es wurden neben randomisierten kontrollierten klinischen Studien, welche die Wirksamkeit einer Esmolol-Behandlung versus Non-Esmolol-Behandlung untersuchen, auch Beobachtungsstudien mit Propensity-Score Analyse in den systematischen Review eingeschlossen. Bei einer randomisierten kontrollierten Studie handelt es sich um eine klinische Studie, welche mindestens aus zwei Therapiearmen mit einer zu testenden Therapieoption und einer kontrollierten (z.B. Placebo) Therapie besteht, sowie simultane Registrierung und Follow-Up dieser Therapiegruppen garantiert (Lefebvre, Manheimer, Glanville 2008). Die Zuordnung der jeweiligen Therapie erfolgt dabei durch Randomisierung, zum Beispiel mittels eines Computergenerators. Mögliche Studiendesigns können dabei das Parallel-Gruppen, ein faktorielles oder das Cross-over Design sein. Parallel-Gruppen-Verfahren ordnen jedem Studienteilnehmer eine einzige Intervention zu, um diese dann mit einer oder mehreren alternativen Interventionen zu vergleichen. Im Gegensatz dazu wird im Cross-over Design jedem Studienteilnehmer eine Aufeinanderfolge mehrerer Interventionen zugeordnet. Das bedeutet, jeder Studienteilnehmer wird Therapiearm A oder B zugeordnet und wechselt dann im Anschluss daran zu dem jeweils anderen Therapiearm (Higgins, Deeks, Altman 2008). In

einem faktoriellen Design werden (zwei oder mehr) Interventionsvergleiche gleichzeitig durchgeführt. Das heißt beispielsweise, dass Studienteilnehmer nach Randomisierung Aspirin oder Placebo erhalten, und gleichzeitig für eine schmerzadaptierte, zu erforschende Behandlung oder einer Standardbehandlung randomisiert werden. Ziel ist es dabei, zwei (oder mehrere) klinische Fragestellungen gleichzeitig in einer Studie zu erforschen (Higgins, Deeks, Altman 2008). Neben den randomisierten kontrollierten klinischen Studien wurden auch Beobachtungsstudien in die Suche mit eingeschlossen, bei denen die Strukturgleichheit der Behandlungsgruppen durch eine Propensity-Score Analyse gewährleistet wird. Der Propensity-Score ist die bedingte Wahrscheinlichkeit, mit der – unter Betrachtung einer Anzahl von Variablen – ein Studienteilnehmer eine bestimmte Intervention erhalten würde. Damit kann möglicher Selektionsbias bezüglich aller beobachteten Kovariaten verhindert werden (Rosenbaum und Rubin 1983). Ausgeschlossen wurden nicht randomisierte Studien und Beobachtungsstudien ohne Propensity-Score Analyse, sowie Studien, die nicht in Englisch oder Deutsch publiziert wurden.

2.2.2. Patienten

Kinder, sowie männliche und weibliche Patienten ab einem Alter von achtzehn Jahren, die sich entweder stationär oder ambulant einem operativen Eingriff beziehungsweise einem operationsähnlichem Eingriff (z.B. Elektrokonvulsive Therapie) unterzogen, wurden in die Untersuchung im Rahmen des Review einbezogen. Tierexperimentelle Studien wurden ausgeschlossen.

2.2.3. Intervention

Bei den Interventionstypen wurden die Esmolol-Behandlung und die Non-Esmolol-Behandlung miteinander verglichen. Wurde der Patient mit Esmolol behandelt, so wurde dieses entweder als Bolus, als kontinuierliche Infusion oder als Kombination aus beidem verabreicht.

2.2.4. Vergleichsgruppe

Zur Non-Esmolol-Behandlung zählen die Standardbehandlung ohne Esmolol, eine Behandlung mit Placebo-, oder blutdruck- und herzfrequenzwirksamen Medikamenten wie Betablockern (Propranolol, Labetalol, Atenolol, Acebutolol), Opioiden (Fentanyl, Alfentanil, Remifentanyl), Nitroglycerin, Magnesiumsulfat, Dexmedetomidin, Diltiazem, Anästhetika (Isofluran, Lidocain, Xylocain), Natriumnitroprussid oder Thiopental.

2.2.5. Endpunkte (Outcomes)

Für die Untersuchung und Auswertung der Endpunkte wurde die maximale Veränderung des systolischen Blutdruckes (SBP) während der Operation als primärer Endpunkt festgelegt. Fanden sich in der Studie keine Angaben zur maximalen Veränderung des SBP, wurde die maximale Veränderung des mittleren arteriellen Blutdruckes (MAP) als primärer Endpunkt

untersucht. Die maximale Veränderung der Herzfrequenz (HR) und des diastolischen Blutdruckes (DBP) während der Operation, sowie das Auftreten von Nebenwirkungen wurden als sekundäre Endpunkte ausgewertet. Ursprünglich war auch das rate-pressure product als ein Endpunkt vorgesehen. Jedoch gab es zu wenige Studien, in denen das rate-pressure product ausgewertet wurde, sodass in diesem Review darauf verzichtet wurde.

2.3. Suchstrategie

Bestandteil des Protokolls ist auch die Festlegung der Suchstrategie für die Identifikation der Studien.

2.3.1. Elektronische Suche

Die Suchstrategie basiert auf Suchbegriffen zur Intervention („Esmolol“), dem zu behandelnden Gesundheitsproblem („tachyarrhythmia“, „hypertensive crisis“, „hypertension“), dem Studiendesign („randomized trial“ oder „randomized cross-over trial“ oder „propensity-score“) und dem Outcome („rate-pressure product“) (vgl. Anlage 1). Im Juni 2009 wurden das Cochrane Register of Controlled Trials (The Cochrane Library Issue 1, 2009), sowie die gesundheitsbezogenen elektronischen bibliografischen Datenbanken Medline und Embase für den Zeitraum von Januar 1966 bis Juni 2009 durchsucht. Ein Update der Suche erfolgte im Januar 2012.

2.3.2. Handsuche

Im Anschluss wurden die Konferenzbände kardiologischer Tagungen (American Heart Association, American College of Cardiology, European Society of Cardiology, European Society of Intensive Care, Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, Canadian Journal of Anesthesia und die International Anesthesia Research Society) für den Zeitraum Januar 2000 bis September 2009 und zusätzlich die Referenzlisten eingeschlossener Studien, relevanter Artikel, sowie systematischer Reviews zum Einsatz von Esmolol durchsucht. Dabei wurde die Suche auf deutsch- und englischsprachige Studien beschränkt. Im Rahmen der Suche wurden neben dem in dieser Arbeit dargestellten Thema noch zwei weitere Themen (Die Wirkung von Esmolol bei der Akutbehandlung von supraventrikulären Tachyarrhythmien – insbesondere von tachykardem Vorhofflimmern - in der Notfallmedizin und perioperativ als Thema 1, sowie Akut-Senkung des Blutdrucks und Prävention bzw. Behandlung von Blutdruckerhöhungen und hämodynamischen Effekten bei Patienten in Allgemeinanästhesie als Thema 2) bearbeitet (Unverzagt et al. 2010). Daher wurde die Suche für die drei untersuchten Patientengruppen gemeinsam durchgeführt. Die Identifikation der Studien anhand relevanter Abstracts oder Schlüsselwörter erfolgte durch zwei unabhängige Gutachter. Bei Meinungsverschiedenheiten bezüglich der Auswahlprüfung erfolgte die Beurteilung durch einen dritten Gutachter, um anschließend in einer Diskussion einen Konsens zu erzielen. Nach Ausschluss nicht-relevanter

Literaturstellen und Duplikate wurden die Volltexte der verbliebenen Studien auf die Ein- und Ausschlusskriterien hin untersucht und studienrelevante Informationen extrahiert. Dabei wurden die Studien zuvor nach Lesen der Abstracts und anhand der Schlüsselwörter den drei verschiedenen Themen zugeteilt, sodass jeder der drei Autoren die Volltexte der Studien entsprechend seines Themas las (Unverzagt et al. 2010). Traten beim Leser Fragen und Unstimmigkeiten auf, wurde ein zweiter Gutachter zur Beurteilung hinzugezogen. Die Suchergebnisse wurden nach dem Prisma Richtlinien (Moher 2009) dokumentiert:

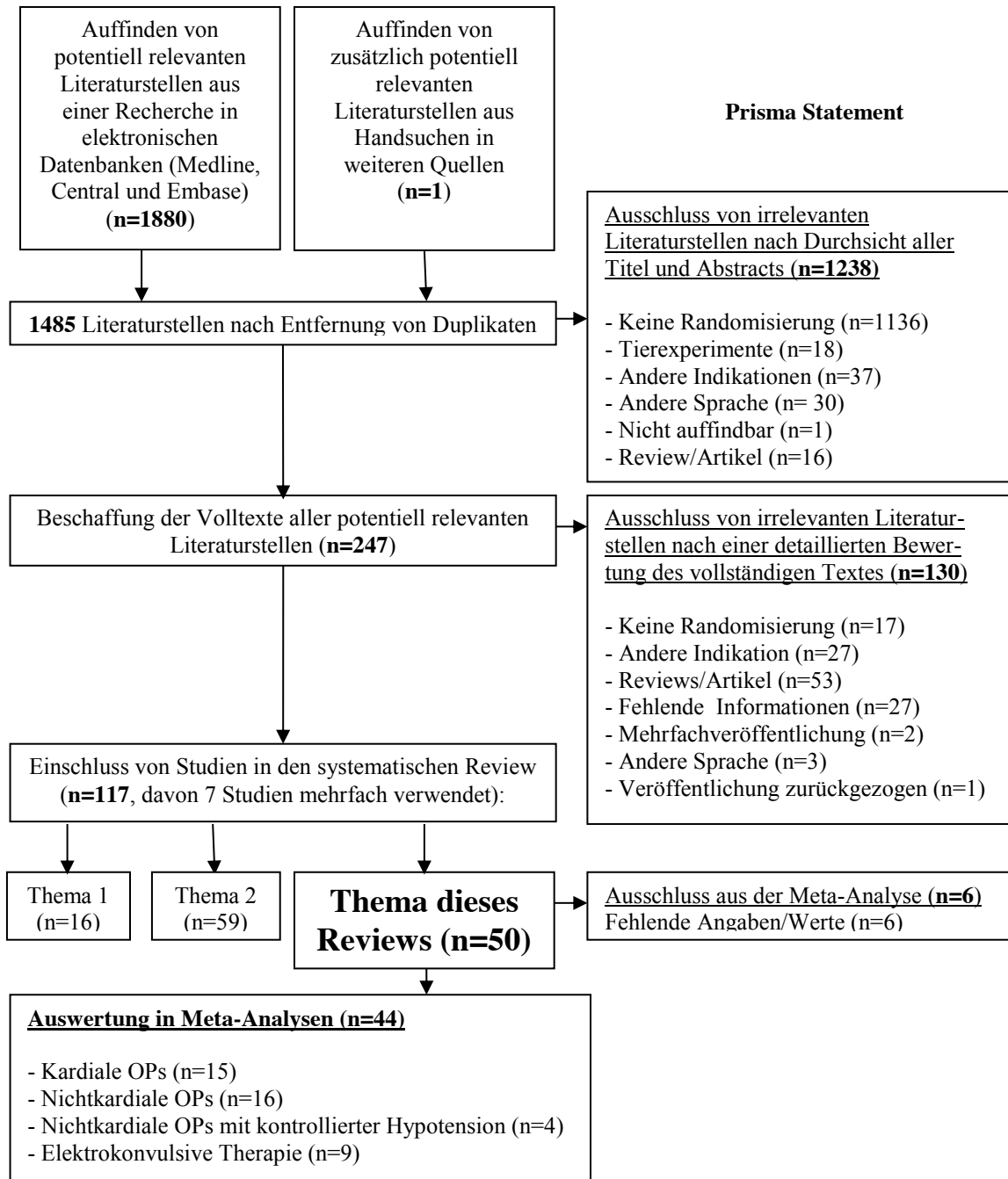


Abb.1: Flussdiagramm (Prisma Statement): Identifizierung der relevanten Literatur.

2.4. Extraktion und Analyse der Daten

2.4.1. Datenextraktion

Anhand eines Datenextraktionsformulars (vgl. Anlage 2) wurden folgende studienrelevanten Informationen erfasst:

- Studiencharakteristiken: Studiendesign, Studiendauer
- Patientencharakteristiken: Ein- und Ausschlusskriterien, Anzahl der Patienten, Alter, Baseline Werte der Herzfrequenz, des systolischen, des diastolischen und des mittleren arteriellen Blutdruckes
- Interventionstypen: Behandlungsgruppen, Dosierung und Applikation der Studienmedikamente
- Einschätzung der methodischen Qualität
- Primäre und sekundäre Endpunkte

2.4.2. Bewertung der methodischen Qualität

Die methodische Qualität wurde anhand von im Protokoll festgelegten Kriterien gemäß der Cochrane Collaboration Methoden eingeschätzt und bewertet (geringes/unklares/hohes Verzerrungsrisiko). Ein Verzerrungsrisiko der beschriebenen Effekte wurde in sechs spezifischen Bereichen beschrieben und beurteilt (Higgins und Altman 2008):

1. Erzeugen der Randomisierungslisten
2. Verdeckte Therapiezuweisung (allocation concealment)
3. Verblindung der Teilnehmer, Ärzte und der Endpunkteermittler
4. Beschreibung von Studienabbrüchen, Intention-to-treat Auswertung zur Wirksamkeit
5. Selektive Auswertung der Endpunkte
6. Weitere Fehlerquellen

Die Beurteilung des Verzerrungspotentials in den sechs Qualitätskriterien erfolgt in Tabellenform und findet sich in den Anlagen (Anlage 3).

Das Erzeugen von Randomisierungslisten und die verdeckte Therapiezuweisung (allocation concealment) sind wirksame Arbeitsschritte, um eine Verzerrung der Effektschätzer durch Selektion (Selection Bias) zu verhindern und bekannte und unbekannte Störfaktoren gleichmäßig auf die Interventions- und Kontrollgruppe zu verteilen. Mit der Verblindung der Teilnehmer und der Ärzte, wird das Risiko vermindert, dass das Wissen darüber, welche Therapie dem Teilnehmer zugewiesen wurde, den Effektschätzer beeinflusst. Desweiteren wird dadurch die Chance erhöht, dass alle Teilnehmer in gleicher Art und Weise durch das Personal betreut und die Endpunkte vergleichbar bewertet werden. So können Durchführungsbias und Beobachtungsbias (Performance und Detection Bias) reduziert werden. Die Beschreibung von

Studienabbrüchen und die Durchführung einer Intention-to-treat Auswertung helfen, den Einfluss eines möglichen Attrition Bias (Nichteinhalten des Protokolls und vorzeitiges Ausscheiden aus der Studie) nachzuweisen. Detection Bias entsteht durch eine selektive Auswertung der Endpunkte und sollte daher in den Studien vermieden werden (Higgins und Altman 2008). Die selektive Veröffentlichung von Endpunkten im Sinne von Reporting Bias bzw. der bevorzugten Veröffentlichung von Studien mit „positiven“ bzw. signifikanten Ergebnissen im Sinne von Publication Bias ist möglicherweise eine der schwerwiegendsten Verzerrungsquellen, die das Ergebnis von klinischen Studien beeinflusst (Chan und Altman 2005). Obwohl es einige Tests zur Beurteilung von Publication Bias gibt, ist bis jetzt jedoch noch keiner ausreichend valide, sodass der Einfluss von Publication Bias bei der Beurteilung der methodischen Qualität zukünftig genauer gemessen und verifiziert werden muss (Shea et al 2007). Weitere Verzerrungsquellen im vorliegenden Review finden sich beispielsweise im sogenannten Cross-over Design, bei dem die Patienten zunächst das eine Studienmedikament (z.B. Esmolol) und nach einem festgelegten Zeitabstand dann auch das andere Studienmedikament (z.B. Placebo) bekommen. Auch die gleichzeitige Verabreichung von anderen Medikamenten im Studienzeitraum, das zu späte Absetzen dieser oder auch ein Wechsel zu einem anderen blutdrucksenkenden Medikament im Verlauf der Studie können zu pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Interaktionen mit Esmolol führen und so möglicherweise eine Verzerrung der Ergebnisse bewirken. Das wurde in klinischen Studien bisher noch nicht ausreichend untersucht.

2.4.3. Messung der Behandlungseffekte

Die Behandlungseffekte auf die im Protokoll festgelegten primären und sekundären Endpunkte der einzelnen Studien wurden in den Meta-Analysen zusammengefasst. Für die Einschätzung des Behandlungseffektes wurde als Maß die Differenz der maximal aufgetretenen systolischen Blutdruckveränderung unter Esmolol und unter der Vergleichsgruppe (Non-Esmolol) untersucht. Fehlten in der Studie Angaben zum SBP, wurde die maximale aufgetretene Veränderung des MAP im Beobachtungszeitraum unter Esmolol und unter der Vergleichsgruppe ausgewertet. Als Nebenzielkriterien wurden für die Beurteilung der Wirksamkeit von Esmolol, die maximale Veränderung der HR, die maximale Veränderung des DBP und das Auftreten von Nebenwirkungen im Beobachtungszeitraum unter Esmolol und unter der Vergleichsgruppe untersucht. Aufgrund der Randomisierung ist von vergleichbaren Werten in den Therapiegruppen zum Zeitpunkt der Randomisierung und damit zum Studienbeginn auszugehen. Die Angaben mehrerer Esmolol-oder Vergleichsgruppen in den eingeschlossenen Studien gingen als gepoolte Mittelwerte und gepoolte Standardabweichungen in die Meta-Analysen ein.

Die Zahlen wurden entweder direkt dem Text oder aus den Ergebnistabellen der jeweiligen Studien entnommen. Wurden die Studienergebnisse in Form von Diagrammen dargestellt, so erfolgte eine manuelle Ausmessung und Berechnung der Werte.

Der Umfang der Studienpopulationen der Esmololgruppe und der Vergleichsgruppe wurde in der Meta-Analyse über die Wichtung der Studien berücksichtigt. Die statistische Datenanalyse erfolgte in den Meta-Analysen mit dem Review Manager Version 5. Ausgewertet wurde die Intention-to-Treat Population aller Studien. Aufgrund der zu erwartenden Variation der Behandlungseffekte und Heterogenität der Studien untereinander erfolgte die Zusammenfassung der Ergebnisse mit dem Random-Effects-Modell (Deeks, Higgins, Altman 2008). Als Effektmaß für metrische Zielkriterien (maximaler SBP, MAP, DBP und HR) wurden die mittleren Differenzen und deren Standardabweichungen in der Meta-Analyse zusammengefasst. Die Effektmaße der Einzelstudien (mittlere Differenzen) wurden mit ihren inversen Varianzen unterschiedlich stark gewichtet, sodass größere Studien mit geringer Varianz stärker ins Gewicht fallen, als kleinere Studien mit großer Varianz. Die Ergebnisse der Einzelstudien und die zusammengefassten Effektmaße wurden mit 95% Konfidenzintervallen (KI) in Forest plots zusammenfassend dargestellt.

Zudem erfolgte eine Beurteilung der klinischen Relevanz der Unterschiede hinsichtlich Blutdruck- und Herzfrequenzveränderungen in der Esmololgruppe und der Vergleichsgruppe. Konnte der Blutdruck (SPB, MAP, DBP) bzw. die Herzfrequenz unter der Anwendung von Esmolol um mindestens 10 mmHg bzw. um mindestens 10 min⁻¹ mehr als in der Vergleichsgruppe gesenkt werden, wurde die Veränderung als klinisch relevant eingeschätzt.

2.4.4. Umgang mit fehlenden Daten

Bei fehlenden Daten in den Studien wurden die Autoren kontaktiert, um so fehlende Ergebnisse zu beschaffen.

2.4.5. Beurteilung der Heterogenität

Zusätzlich zur Angabe der Effektschätzer und deren 95% KI erfolgt im Rahmen der Auswertung der Ergebnisse eine Bewertung der Heterogenität der Effekte zwischen den Studien auf der Grundlage des Parameters I^2 . Dieser ist ein statistisches Maß für den Anteil der Effektvarianz, der durch die Heterogenität zwischen den Studien und nicht durch Zufallsprozesse bedingt ist (Deeks, Higgins, Altman 2008). Zur Interpretation wird eine Empfehlung aus Higgins Cochrane Handbook 2008 herangezogen:

- I^2 zwischen 0 und 40 % deutet auf eine höchstwahrscheinlich unbedeutende (geringe) Heterogenität der Effekte hin.
- I^2 zwischen 30 und 60 % deutet auf eine moderate Heterogenität zwischen den Effekten hin.

- I^2 zwischen 50 und 90 % deutet auf eine substantielle (hohe) Heterogenität zwischen den Effekten hin.
- I^2 zwischen 75 und 100% deutet auf eine höchstwahrscheinlich bedeutsame (sehr hohe) Heterogenität der Effekte hin.

Von einer Zusammenfassung der Einzeleffekte in einer Meta-Analyse wird bei inkonsistenten Ergebnissen abgesehen, wenn die statistische Heterogenität sehr hoch ist ($I^2 > 90\%$) und die Effekte in einigen Studien einen Vorteil und in anderen einen Nachteil für Esmolol anzeigen. Diese Ergebnisse werden auf Grundlage der Ergebnisse der Einzelstudien diskutiert.

2.4.6. Subgruppenanalysen

Um die Heterogenität zu minimieren wurden bereits im Protokoll verschiedene Subgruppen-Analysen geplant. So erfolgt zum einen eine getrennte Betrachtung und Auswertung der Studien hinsichtlich der Art des operativen oder operationsähnlichen Eingriffs. Dabei wurden folgende vier Subgruppen gebildet:

- Kardiale Operationen
- Nichtkardiale Operationen (z. B. allgemein chirurgische oder orthopädische Eingriffe)
- Elektrokonvulsive Therapie (Elektrokrampftherapie zur Behandlung von affektiven Störungen)
- Nichtkardiale Operationen mit kontrollierter Hypotension (z. B. neuro-, kiefer- und gesichtschirurgische Eingriffe)

In der letzten Subgruppe wurde im Vergleich zu den anderen Subgruppen, eine kontrollierte Blutdrucksenkung durchgeführt, um den operativen Eingriff durch Verminderung des Blutverlustes und des Transfusionsbedarfes zu erleichtern (Gökçe et al. 2009, Kol et al. 2009). Dabei wurden die Dosierungen von Esmolol und vom Vergleichspräparat ab einem bestimmten Studienzeitpunkt so lange hochtitriert, bis die vor Studienbeginn festgelegte Reduktion des Blutdruckes erreicht wurde. In den anderen Subgruppen wurden dagegen zu einem bestimmten Studienzeitpunkt bestimmte Dosen von Esmolol und dem Vergleichspräparat, deren Festlegung bereits vor Studienbeginn erfolgte, verabreicht und dann zu genau definierten Zeitpunkten der Blutdruck der Patienten gemessen.

Zum anderen werden die Studien hinsichtlich des verwendeten Präparats in der Vergleichsgruppe ausgewertet. Dabei erfolgt eine Einteilung in folgende zwei Subgruppen:

- Esmolol vs. Placebo
- Esmolol vs. andere wirksame Medikamente (andere Betablocker (Propranolol, Labetalol, Acebutolol, Atenolol), Opioide (Fentanyl, Alfentanil, Remifentanyl), Nitroglycerin,

Magnesiumsulfat, Diltiazem, Anästhetika (Isofluran, Lidocain, Xylocain), Dexmedetomidin, Natriumnitroprussid und Thiopental)

3. Ergebnisse

3.1. Ergebnisse der Suche

Anhand der oben aufgeführten Suchstrategie konnten insgesamt 1880 potentiell relevante Literaturstellen identifiziert werden. Wie im Flussdiagramm (vgl. Abb. 1) dokumentiert, blieben nach Ausschluss von Duplikaten und Studien, welche die Einschlusskriterien nicht erfüllten, noch 247 Studien übrig, deren Volltexte gelesen wurden. Im Anschluss an das Lesen und Beurteilen aller Volltexte wurden für das Thema dieser Arbeit 50 Studien als relevant für den systematischen Review erachtet. Von diesen Studien wurden wiederum 44 Studien in die Meta-Analysen der primären und sekundären Endpunkte einbezogen. Es wurden dabei nur Studien mit vollständigen Daten eingeschlossen. In sechs Studien (Muzzi et al. 1988, Kovac et al. 1990, Muzzi et al. 1990, Alexander et al. 1994, Orme et al. 2002 und White et al. 2003) gelang es nicht, fehlende Daten auch nach Kontaktieren der Autoren zu ermitteln, sodass diese aus der Meta-Analyse ausgeschlossen wurden. Es erfolgt eine Einzelbeschreibung dieser Studien.

3.2. Eingeschlossene Studien

Bei den in die Meta-Analyse eingeschlossenen Studien handelte es sich ausschließlich um randomisierte klinische Studien. In 10 Studien (22,7%) (Gray et al. 1985, Gray et al. 1987, Howie et al. 1990, Kovac et al. 1991, Weinger et al. 1991, Howie et al. 1992, O’Flaherty et al. 1992, Castelli et al. 1995, O’Connor et al. 1996 und Zvara et al. 1997) wurde das Cross-over Design angewandt. Die anderen 34 Studien wurden alle mit einem Parallel-Gruppen Design durchgeführt. In 13 Studien (29,5%) gab es dabei mehr als zwei Behandlungsarme. Nur die Studie von Shah et al. 1993 war eine Multicenter-Studie. Es wurden keine Beobachtungsstudien mit Propensity-Score Analyse gefunden.

44 Studien mit insgesamt 1559 Patienten, die sich einem operativen oder operationsähnlichen Eingriff unterzogen, wurden in die Meta-Analyse eingeschlossen. Davon erfolgte in 15 Studien bei 458 Patienten eine kardiale Operation. In 20 Studien bei 889 Patienten wurde ein anderer operativer Eingriff durchgeführt, wobei von diesen 20 Studien in 4 Studien mit 104 Patienten während des Eingriffs eine forcierte kontrollierte Hypotension erfolgte. 212 Patienten in 9 Studien unterzogen sich einer Elektrokonvulsiven Therapie. Nach unseren Recherchen gibt es derzeit keine laufenden Studien mit Bezug zum Thema.

3.2.1. Patienten

Im Folgenden wird die Spanne für das durchschnittliche Alter der Patienten, soweit in den Studien angegeben, aufgeführt. In der Subgruppe der nichtkardialen Operationen mit

kontrollierter Hypotension war das Durchschnittsalter am niedrigsten, was wahrscheinlich auf das erhöhte Risiko von Komplikationen bei einer forcierten Hypotension während der Operation zurückzuführen ist. Daher wurden überwiegend jüngere und damit weniger risikobelastete Patienten in die Studien eingeschlossen. In insgesamt 16 Studien wurde die Altersgrenze explizit auf >18 bzw. >21 Jahre festgelegt. In nur zwei Studien (Blau et al. 1992 und Dittrich et al. 2003) wurden nachweislich Kinder in die Studie miteinbezogen, wobei in der Studie von Blau et al. 1992 die Kinder mindestens 14 Jahre alt sein mussten. Eine Begrenzung hinsichtlich des Höchstalters gab es nur in einer Studie (Kol et al. 2009), welches bei maximal 60 Jahre lag.

- Kardiale Operationen: 18 bis 68 Jahre (458 Patienten in 15 Studien)
- Nichtkardiale Operationen: 25 bis 78 Jahre (785 Patienten in 16 Studien)
- Elektrokonvulsive Therapie: 42 bis 73 Jahre (104 Patienten in 7 Studien)
- Nichtkardiale Operationen mit kontrollierter Hypotension: 22 bis 42 Jahre (84 Patienten in 3 Studien)

Hinsichtlich der Geschlechtsverteilung ist eine Gesamtaussage schwierig, da sich nur in sehr wenigen Studien Angaben dazu finden. Im Folgenden wird die Geschlechtsverteilung für die Studien beschrieben, in denen die Geschlechtsverteilung angegeben wurde.

- Kardiale Operationen: 76% männlich vs. 24% weiblich
(204 Patienten in 7 von 15 Studien)
- Nichtkardiale Operationen: 54% männlich vs. 46% weiblich
(378 Patienten in 7 von 16 Studien, ausgenommen Studien mit gynäkologischen Eingriffen, z.B. Chia et al. 2004)
- Elektrokonvulsive Therapie: 34,5% männlich vs. 65,5% weiblich
(29 Patienten in 2 von 8 Studien)
- Nichtkardiale Operationen mit kontrollierter Hypotension: 54,5% männlich vs. 45,5% weiblich (55 Patienten in 2 von 4 Studien)

Bis auf die Studien von Kling et al. 1990, Weinger et al. 1991, Shah et al. 1993, Korpinen et al. 1997 und van den Berg et al. 1997 wurden in den Subgruppen Ausschlusskriterien für die Patienten festgelegt. Dazu gehören unter anderem Patienten mit Bronchospasmus beziehungsweise Asthma/COPD, einer Gerinnungsstörung, einer Allergie gegen Betablocker, einem kürzlich vor Studienbeginn stattgehabten Myokardinfarkt, einer kongestiven Herzinsuffizienz, einer hepatischen oder renalen Funktionseinschränkung, einem höhergradigen AV Block oder anderen Arrhythmien.

3.2.2. Interventionen

In der Subgruppe der kardialen Operationen wurden insgesamt 229 Patienten (50%) mit Esmolol behandelt, 152 Patienten (33,2%) mit Placebo, 37 Patienten (8,1%) mit Natriumnitroprussid, 30 Patienten (6,5%) mit Diltiazem und 10 Patienten (2,2%) mit Acebutalol. Im Rahmen der nichtkardialen Operationen wurden insgesamt 349 Patienten (44,5%) mit Esmolol behandelt, 196 Patienten (25,0%) mit Placebo, 21 Patienten (2,7%) mit Labetalol, 35 Patienten (4,5%) mit Atenolol, 26 Patienten (3,3%) mit Remifentanyl, 10 Patienten (1,3%) mit Alfentanil, 10 Patienten (1,3%) mit Thiopental, 10 Patienten (1,3%) mit Xylocain, 44 Patienten (5,6%) mit Natriumnitroprussid, 20 Patienten (2,5%) mit Magnesiumsulfat, 20 Patienten (2,5%) mit Lidocain, 24 Patienten (3,1%) mit Dexmedetomidin und 20 Patienten (2,5%) mit Nitroglycerin. Bei den nichtkardialen Operationen mit kontrollierter Hypotension wurden insgesamt 50 Patienten (48,1%) mit Esmolol behandelt, 45 Patienten (43,3%) mit Natriumnitroprussid und 9 Patienten (8,7%) mit Isofluran. Die Patienten in der Gruppe der Elektrokonvulsiven Therapie erhielten bis auf eine Ausnahme (Shresta et al. 2007) jeweils eine Therapiesitzung mit der Gabe von Esmolol und eine Therapiesitzung mit der Gabe des Vergleichsmedikaments. So wurden insgesamt 203 Esmolol-Behandlungen, 133 Placebo-Behandlungen, 76 Labetalol-Behandlungen, 10 Fentanyl-Behandlungen, 10 Lidocain-Behandlungen und 10 Nitroglycerin-Behandlungen durchgeführt. In der Studie von Zvara et al. 1997, wurden die 19 Patienten bei 37 elektrokonvulsiven Therapiebehandlungen mit Esmolol und bei 34 elektrokonvulsiven Therapiebehandlungen mit Placebo behandelt. Aus diesem Grund gingen in die Meta-Analysen als Kennzahlen n für Esmolol und das jeweilige Vergleichsmedikament die Anzahl der durchgeführten Behandlungen mit dem jeweiligen Medikament und nicht die Anzahl der Patienten ein. Zwischen den einzelnen Studien gibt es Unterschiede in den Dosierungen der Medikamente (Vgl. Anlage. 4b, 5b, 6b, 7). Wurden in einer Studie verschiedene Esmolol-Dosierungen untersucht und ausgewertet, so gingen diese als gepoolte Werte für die jeweilige Studie in die Meta-Analyse ein (Sandler et al. 1990, Kovac et al. 1991, Whirley-Diaz et al. 1991, Howie et al. 1992 und Castelli et al. 1995). In Ornstein et al. 1991, Weinger et al. 1991, Dobljar et al. 1996, van den Berg et al. 1997 und Amr et al. 2011 gab es mehrere Behandlungsarme mit verschiedenen anderen wirksamen Medikamenten. Auch diese gingen als gepoolte Werte für die jeweilige Studie in die Meta-Analyse ein.

3.2.3. Endpunkte (Outcomes)

Bei 17 Studien ($n=688$) wurden die maximale Veränderung des SBP und bei 16 Studien ($n=656$) die maximale Veränderung des MAP als primäre Endpunkte ausgewertet. In 11 Studien ($n=516$) konnten sowohl die maximale Veränderung des SBP als auch des MAP als primäre Endpunkte ausgewertet werden. Als sekundäre Endpunkte konnten in allen 44 Studien ($n=1860$)

die maximale Veränderung der HR, in 22 Studien (n=953) die maximale Veränderung des DBP und in 34 Studien (n=1234) das Auftreten von Nebenwirkungen ausgewertet werden.

3.3. Ausgeschlossene Studien

Muzzi et al. 1988, Kovac et al. 1990, Muzzi et al. 1990, Alexander et al. 1994, Orme et al. 2002 und White et al. 2003 konnten aufgrund fehlender Informationen nicht in die Meta-Analyse eingeschlossen werden. Im Folgenden wird eine kurze Zusammenfassung dieser Studien gegeben.

Muzzi et al. 1988: Es handelt sich um eine randomisierte klinische Single-Center Studie mit Paralell-Gruppen Design und zwei Behandlungsarmen. 33 Patienten, die sich einer Kraniotomie zur Operation eines Hirntumors unterzogen, wurden in die Studie eingeschlossen. Nur wenn während der Operation eine Hypertension in Form einer Erhöhung des SBP von 20% im Vergleich zum durchschnittlichen präoperativen Ausgangswert auftrat, erfolgte die Verabreichung der Studienmedikamente. Dies traf auf 29 Patienten zu, sodass 14 Patienten mit Esmolol (Initialdosis: 500 µg/kg, Erhaltungsdosis: 50-300 µg/kg/min) und 15 Patienten mit Labetalol (zunehmende Dosen: 0,25; 0,50; 0,75 und 1 mg/kg bis zu einem Maximum von 2,5 mg/kg) behandelt wurden. Bezüglich der Baseline-Daten fanden sich keine Angaben. Aufgrund fehlender Daten zu den primären und sekundären Endpunkten wurde die Studie aus der Meta-Analyse ausgeschlossen. Sowohl Esmolol (12 von 14 Patienten) als auch Labetalol (13 von 15 Patienten) konnten die während der Operation auftretende Hypertension effektiv kontrollieren, indem der SBP um weniger als 20% vom durchschnittlichen präoperativen Wert abwich. In Hinsicht auf das Auftreten von Nebenwirkungen trat bei 2 Patienten in der Esmolol-Gruppe und 11 Patienten in der Labetalol-Gruppe Bradykardie auf, sowie bei keinem Patienten in der Esmolol-Gruppe und 3 Patienten in der Labetalol-Gruppe Hypotension auf (Vgl. Tab. 4).

Kovac et al. 1990: Es handelt sich um eine randomisierte klinische Single-Center Studie mit Cross-over Design und zwei Behandlungsarmen. An der Studie nahmen 17 Patienten teil, wobei jeder dieser Patienten eine Elektrokonvulsive Therapie ohne Esmolol-Behandlung (Placebo-Gruppe, keine Angabe zu Substanz und Dosis) und drei bis fünf Tage später eine Elektrokonvulsive Therapie mit Esmolol-Behandlung (Esmolol-Gruppe, Bolus 80 mg, gefolgt von einer Infusion 24 mg/min) oder in umgekehrter Reihenfolge erhielt. Die Patienten waren im Durchschnitt 49 Jahre alt und laut Autoren in ihren Baseline-Daten vergleichbar. In der Studie wurden keine Baseline-Werte für MAP und HR dokumentiert und die maximalen Veränderungen im Verlauf der Therapiesitzung nur prozentual angegeben, sodass es nicht möglich war, diese Studie in die Metaanalyse einzuschließen. Die Behandlung mit Esmolol resultierte in einer signifikant geringeren prozentualen Veränderung von MAP und HR im

Vergleich zur Non-Esmolol-Behandlung (MAP: 21% vs. 42,5% und HR: -16% vs. -2,5%). Die Veränderungen hinsichtlich SBP und DBP wurden nicht untersucht. Bezüglich Nebenwirkungen wird von Übelkeit und Kopfschmerzen bei jeweils einem Patienten berichtet, wobei beides auch auf die Elektrokonvulsive Therapie als solche zurückgeführt werden kann.

Muzzi et al. 1990: Es handelt sich um eine randomisierte klinische Single-Center Studie mit Parallel-Gruppen Design und zwei Behandlungsarmen. 55 Patienten, die sich einer Kraniotomie zur Entfernung eines Hirntumors unterzogen, wurden in die Studie eingeschlossen. Bei 50 der 55 Patienten trat während des operativen Eingriffs eine Hypertension (definiert als eine Erhöhung des SBP um mehr als 20% des durchschnittlichen präoperativen Ausgangswertes) auf, sodass 25 Patienten mit Esmolol (Durchschnittsdosis: 160 µg/kg/min) und 25 Patienten mit Labetalol (Durchschnittsdosis: 0,97 mg/kg) behandelt wurden. Die Baseline-Daten zeigten keine signifikanten Unterschiede. Aufgrund fehlender Daten zu den primären und sekundären Endpunkten konnte die Studie nicht in die Meta-Analyse eingeschlossen werden. Es zeigten sich keine Unterschiede in der effektiven Kontrolle der Hypertension zwischen Esmolol (22 von 25 Patienten=88% mit effektiver Senkung des erhöhten Blutdruckes) und Labetalol (23 von 25 Patienten=92% mit effektiver Senkung des erhöhten Blutdruckes). Noch während der Operation und auch im Aufwachraum traten folgende Nebenwirkungen auf: Hypotension bei 4 Patienten in der Esmolol-Gruppe und 4 Patienten in der Labetalol-Gruppe, Hypertension bei 9 Patienten in der Esmolol-Gruppe und 8 Patienten in der Labetalol-Gruppe, sowie Bradykardie bei 12 Patienten in der Esmolol-Gruppe und 19 Patienten in der Labetalol-Gruppe (Vgl. Tab. 2).

Alexander et al. 1994: Es handelt sich um eine randomisierte klinische Single-Center Studie mit Parallel-Gruppen Design und drei Behandlungsarmen. Insgesamt wurden 60 Patienten, die sich einem kleineren orthopädischen Eingriff unterzogen, eingeschlossen, davon 20 Patienten in eine Esmolol 100 mg-Gruppe (100 mg in 20 ml i.v. über 30 sec), 20 Patienten in eine Esmolol 200 mg-Gruppe (200 mg in 20 ml i.v. über 30 sec) und 20 Patienten in eine Placebo-Gruppe (20 ml 0,9%ige Kochsalzlösung). Das Durchschnittsalter betrug 38,4 Jahre. Die Baseline-Daten der Vergleichsgruppen wiesen keine signifikanten Unterschiede auf. Aufgrund fehlender Standardabweichungen und der Angabe von prozentualen Änderungen der hämodynamischen Parameter (MAP und HR) konnte die Studie nicht in die Meta-Analyse eingeschlossen werden. Es zeigten sich signifikant größere prozentuale Änderungen und damit Verminderungen des MAP und der HR in den beiden Esmolol-Gruppen verglichen mit der Placebo-Gruppe. Die größten prozentuale Änderungen von MAP und HR wurden in der Esmolol 200mg-Gruppe (13,5% für MAP und 24,4% für HR) erreicht. Zu den Veränderungen des SBP und DBP während des operativen Eingriffs sowie dem Auftreten von Nebenwirkungen wurden keine Angaben gemacht.

Orme et al. 2002: Es handelt sich um eine randomisierte klinische Single-Center Studie mit Parallel-Gruppen Design und 2 Behandlungsarmen. Insgesamt 30 Patienten, bei denen ein orthopädischer oder allgemeinchirurgischer Eingriff durchgeführt wurde, nahmen an der Studie teil. 15 Patienten wurden mit Esmolol (Bolus: 1mg/kg, gefolgt von einer Infusion: 250 µg/kg/min) und 15 Patienten mit Placebo (isotonische Kochsalzlösung) behandelt. Zusätzlich wurden die Studienteilnehmer noch für das Erreichen gezielter Propofol-Konzentrationen im Blut mittels eines zielkontrollierten Infusionsgerätes (TCI) randomisiert. Das Durchschnittsalter betrug 35 Jahre in der Esmolol-Gruppe und 37 Jahre in der Placebo-Gruppe. Weitere Baseline-Daten und deren Vergleich fehlen in der Studie. Es wurden die prozentuale Veränderung von MAP und HR dokumentiert, weshalb die Studie aus der Meta-Analyse ausgeschlossen wurde. In beiden Gruppen kam es zu einer signifikanten Verringerung des MAP, insbesondere ab dem Zeitpunkt (5 min nach Gabe der Studienmedikamente), als zusätzlich Propofol verabreicht wurde. Über den gesamten Studienzeitraum gab es keine signifikanten Unterschiede bei der Verringerung des MAP zwischen der Esmolol-Gruppe und der Placebo-Gruppe. Beide wirkten zusammen mit Propofol effektiv. Zwei Minuten nach Gabe der Studienmedikamente zeigte sich eine signifikant größere prozentuale Änderung beziehungsweise Verringerung der HR in der Esmolol-Gruppe verglichen mit der Placebo-Gruppe. Im weiteren Studienverlauf zeigten sich keine weiteren signifikanten Veränderungen. Veränderungen des SBP und DPB, sowie das Auftreten von Nebenwirkungen wurden nicht dokumentiert.

White et al. 2003: Es handelt sich um eine randomisierte klinische Single-Center Studie mit Parallel-Gruppen Design und 3 Behandlungsarmen. 45 Patienten, bei denen ein gynäkologischer laparoskopischer Eingriff unter Vollnarkose durchgeführt wurde, nahmen an der Studie teil. Davon waren 15 Patienten in der Esmolol-Gruppe (50 mg Esmolol und 1 ml Kochsalzlösung, gefolgt von Esmolol Infusion 5 µg/kg/min), 15 Patienten in der Placebo-Gruppe (5 ml und 1 ml isotonische Kochsalzlösung, gefolgt von einer Infusion 0,005 ml/kg/min), sowie 15 Patienten in der Esmolol-Nicardipin-Gruppe (50 mg Esmolol und 1 mg Nicardipin, gefolgt von einer Esmolol Infusion 5 µg/kg/min). Das Durchschnittsalter lag bei 41 Jahren in der Esmolol-Gruppe, 37 Jahren in der Placebo-Gruppe und 40 Jahren in der Esmolol-Nicardipin Gruppe. Es zeigten sich laut Autoren keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Baseline-Daten. Im Verlauf der Operation wurde der MAP innerhalb von 15 % des Baseline-Wertes durch Variieren der Infusionsrate und der Inspirationskonzentration von Isofluran stabilisiert. Aufgrund fehlender Baseline-Daten war es nicht möglich die maximalen Veränderungen von MAP und HR im Verlauf des Eingriffs zu ermitteln. Aus diesem Grund wurde die Studie aus der Meta-Analyse ausgeschlossen. Eine Verringerung des MAP nach Einleitung der Narkose war in allen drei Gruppen sichtbar, wobei diese signifikant in der Esmolol-Nicardipin-Gruppe am größten

war. Nach der Intubation stieg der MAP in Höhe des Baseline-Wertes in der Esmolol-Gruppe, über den Baseline-Wert in der Placebo-Gruppe und verblieb unter dem Baseline-Wert in der Esmolol-Nicardipin-Gruppe. Nach Hautschnitt und Einleitung des Pneumoperitoneums kam es zum erneuten MAP-Anstieg, wobei dieser in den Esmolol- und Esmolol-Nicardipin-Gruppen geringer ausfiel als in der Placebo-Gruppe. Bezüglich der HR zeigte sich nach Narkoseeinleitung die signifikant größte Verminderung in der Esmolol-Gruppe. Nach der Intubation kam es zu signifikanten Anstiegen der HR in den Placebo- und Esmolol-Nicardipin-Gruppen, wogegen sich in der Esmolol-Gruppe der Baseline-Wert einstellte. Im Anschluss an den Hautschnitt und im Verlauf pegelten sich in den Placebo- und Esmolol-Nicardipin-Gruppen die Baseline Werte ein, während es in der Esmolol-Gruppe zu einer signifikanten Reduktion der HF unterhalb des Baseline-Wertes kam. Zu Veränderungen des SBP und des DBP wurden keine Angaben gemacht. In Hinsicht auf das Auftreten von Nebenwirkungen, wird von Herzrhythmusstörungen bei 2 Patienten in der Esmolol-Gruppe und 1 Patienten in der Placebo-Gruppe berichtet (Vgl. Tab. 2).

3.4. Beurteilung der methodischen Qualität und des Verzerrungsrisikos

Alle Studien wurden als vollständige Artikel in verschiedenen medizinischen Fachzeitschriften publiziert und waren damit in den durchsuchten Datenbanken verfügbar. 12 Studien (Girard et al. 1986, Newsome et al. 1986, de Bruijn et al. 1987, Harrison et al. 1987, Ornstein et al. 1988, Reves et al. 1990, Sandler et al. 1990, Kovac et al. 1991, Ornstein et al. 1991, Shah et al. 1993, Alexander et al. 1994 und Cork et al. 1995a) wurden von DuPont Critical Care, einer Firma für Medizinprodukte, die auch Esmolol (Brevibloc®) vertreibt und zu der auch DuPont Merck Pharmaceuticals Company und ehemals American Critical Care gehören, gefördert. Zvara et al. 1997 wurde von Ohmeda Pharmaceuticals, einer amerikanischen Herstellerfirma für Esmolol (Brevibloc®), unterstützt.

In allen 50 Studien erfolgte die Behandlungszuweisung randomisiert. Wie die Randomisierungsliste erstellt wurde, wird jedoch nur in sieben Studien (14,0%) (Sandler et al. 1990, Weinger et al. 1991, O'Flaherty et al. 1992, Coloma et al. 2001, Orme et al. 2002, Chia et al. 2004 und Kol et al. 2009) beschrieben. Um die Verzerrung der Ergebnisse durch Selektionsbias zu verringern, sollte die Zuordnung der Behandlung verdeckt erfolgen. Informationen dazu finden sich jedoch auch nur in acht Studien (16,0%). Davon erfolgte die Therapiezuweisung in vier Studien (Nicolson et al. 1990, Orme et al. 2002, Kol et al. 2009 und Amr et al. 2011) durch verschlossene blickdichte und lichtundurchlässige Briefumschläge. In den anderen vier Studien (Girard et al. 1986, Cork et al. 1995, Koivusalo et al. 1998 und Chia et al. 2004) wurden die Infusionslösungen für die Behandlung von einer unabhängigen Person vorbereitet und in ihrem Aussehen und Volumen identisch gestaltet, sodass auch hier die

Therapiezuordnung verdeckt erfolgte. Eine adäquate doppelte Verblindung reduziert eine Verzerrung der Ergebnisse durch Beobachtungs- und Behandlungsunterschiede in den zu vergleichenden Gruppen. Dies erfolgte in 26 Studien (52,0%), während sechs Studien (12,0%) (Gray et al. 1985, Gray et al. 1987, Ornstein et al. 1988, Singh et al. 1992, Castelli et al. 1995 und Dobljar et al. 1996) offen ohne Verblindung durchgeführt wurden. Bei Weinger et al. 1991, O’Flaherty et al. 1992 und Zvara et al. 1997 (6,0%) waren zusätzlich zu den Teilnehmern und Ärzten auch die Endpunktermittler verblindet. In insgesamt fünfzehn Studien (30,0%) wurden keine Angaben zur Verblindung gemacht. Zu Studienabbrüchen kam es nur in vier Studien (Ornstein et al. 1991, Neustein et al. 1994, Chia et al. 2004 und Kol et al. 2009). Von einer selektiven Auswertung der Endpunkte kann ausgegangen werden, wenn Informationen zum Blutdruck, zur Herzfrequenz oder aufgetretenen Nebenwirkungen in den Studien fehlen. Dies trifft für keine der 50 Studien zu. In 23 Studien finden sich Hinweise auf die gleichzeitige Verabreichung von anderen Medikamenten im Studienzeitraum, das zu späte Absetzen dieser oder auch ein Wechsel zu einem anderen blutdrucksenkenden Medikament im Studienverlauf, was zu pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Interaktionen mit Esmolol führen kann und so möglicherweise eine weitere Verzerrungsquelle darstellt. Andere Verzerrungsquellen werden in Anlage 3 beschrieben.

Die folgende Abbildung soll eine zusammenfassende Beurteilung zum "risk of bias" illustrieren. Darin zeigt sich, dass bezüglich der Domänen „Verblindung“, „Fehlen von selektiver Auswertung der Endpunkte“ und „anderen Bias-Quellen“, von einem niedrigen Verzerrungsrisiko auszugehen ist. Es ist jedoch fast unmöglich das volle Ausmaß von Bias oder sogar das wahre Risiko von Bias in den Studien zu erfassen, häufig aufgrund fehlender Informationen, sodass die tabellarische Beurteilung der methodischen Qualität und die grafische Darstellung zum "risk of bias" limitiert sind (Higgins und Altman 2008).

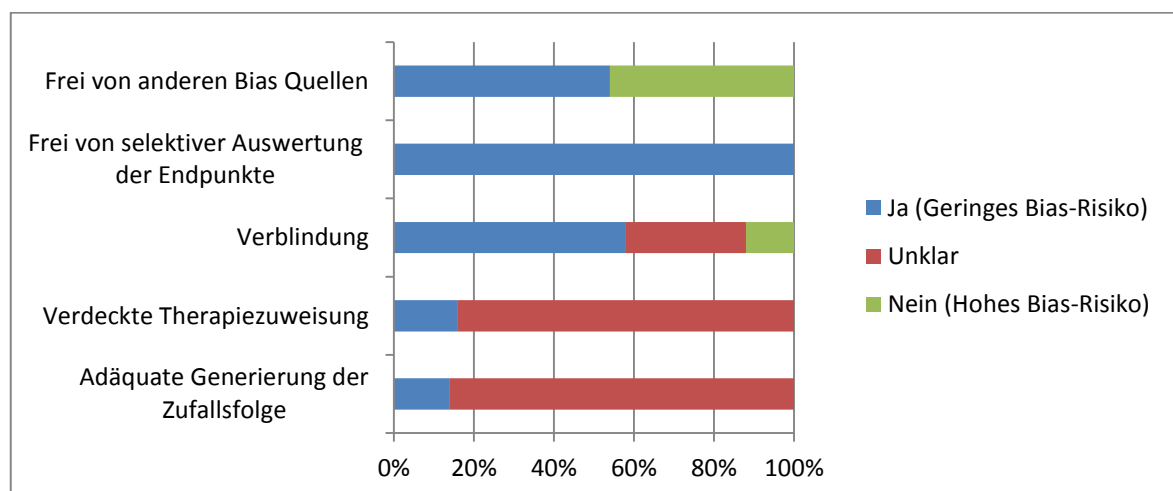


Abb.2: "Bias-Risiko"- Diagramm

3.5. Subgruppe 1: Kardiale Operationen

3.5.1. Maximale Veränderung des systolischen Blutdruckes (Hauptzielkriterium)

Angaben zum Maximalwert des SBP liegen aus sieben Studien bei kardialen Operationen mit insgesamt 205 Patienten vor, von denen 103 in der Esmolol-Gruppe und 102 in Vergleichsgruppen behandelt wurden (Abb. 3). In drei Studien wurden Patienten in der Vergleichsgruppe mit Natriumnitroprussid behandelt (Gray et al. 1985, Gray et al. 1987 und Dittrich et al. 2003) und in vier Studien erhielten sie Placebo (de Bruijn et al. 1987, Harrison et al. 1987, Reves et al. 1990 und Tempe et al. 1999).

Die Patienten in der Esmololgruppe weisen nicht-signifikant geringere Maximalwerte des SBP im Vergleich zu Patienten der Vergleichsgruppe mit Natriumnitroprussid auf (mittlere Differenz (MD) -5.3 mmHg 95% KI [-11.6 bis 1.1]) (Abb.3). Es zeigen sich damit klinisch keine relevanten Unterschiede zwischen der Esmolol-Gruppe und der Natriumnitroprussid-Gruppe bezüglich des Einflusses auf den SBP. Die Studienergebnisse weisen eine sehr geringe statistische Heterogenität zwischen den Einzelstudien auf ($I^2=0\%$).

Die Patienten in der Esmololgruppe weisen in allen Studien mit Ausnahme von Harrison et al. 1987, in der kein klarer Vorteil für Esmolol, aber auch kein klarer Vorteil für Placebo, nachgewiesen werden konnte, signifikant geringere Maximalwerte des SBP im Vergleich zu Patienten der Kontrollgruppe mit Placebo auf (MD -17.7 mmHg 95% KI [-35.7 bis 0.3]) (Abb. 3). Es zeigt sich ein klinisch relevanter Unterschied zwischen der Esmolol- und der Placebo-Gruppe. Die statistische Heterogenität zwischen den Studienergebnissen ist jedoch sehr hoch ($I^2=93\%$).

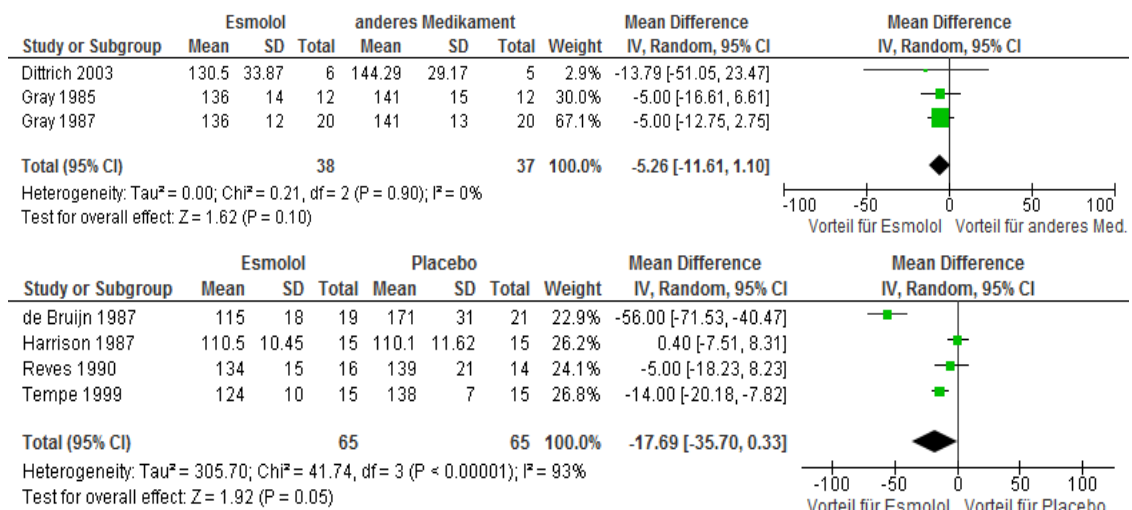


Abb. 3: Maximaler systolischer Blutdruck (mmHg) bei kardialen Operationen beim Vergleich Esmolol vs. andere wirksame Medikamente (Natriumnitroprussid) (obere Grafik) und Esmolol vs. Placebo (untere Grafik).

3.5.2. Maximale Veränderung des mittleren arteriellen Druckes (Hauptzielkriterium)

Angaben zum Maximalwert des MAP liegen aus neun Studien bei kardialen Operationen mit insgesamt 293 Patienten vor, von denen 145 in der Esmolol-Gruppe und 148 in Vergleichsgruppen behandelt wurden (Abb. 4). Patienten in der Vergleichsgruppe erhielten Diltiazem (Chauhan et al. 1999), Acebutolol (Kling et al. 1990) oder Placebo (Girard et al. 1986, Newsome et al. 1986, de Bruijn et al. 1987, Nicolson et al. 1990, Neustein et al. 1994, Cork et al. 1995 und Cork et al. 1995a).

Die maximalen MAP-Werte der Patienten in der Esmolol-Gruppe vs. andere wirksame Medikamente zeigen eine sehr hohe Heterogenität ($I^2=90\%$) zwischen den beiden eingeschlossenen Studien. In beiden Primärstudien wurden Unterschiede festgestellt, einmal mit einem Vorteil für Esmolol gegenüber Acebutolol (Kling et al. 1990) und einmal mit einem Vorteil für Diltiazem gegenüber Esmolol (Chauhan et al. 1999). Von einer Zusammenfassung der Einzeleffekte in einer Meta-Analyse wurde abgesehen (Abb. 4).

Die Patienten in der Esmolol-Gruppe weisen signifikant geringere Maximalwerte des MAP im Vergleich zu Patienten der Kontrollgruppe mit Placebo auf (MD -4.7 mmHg 95% KI [-8.1 bis -1.2]) (Abb. 4). Allerdings ist der Unterschied klinisch nicht relevant ($< 10\text{mmHg}$). Die statistische Heterogenität zwischen den Studienergebnissen ist sehr gering ($I^2=0\%$).

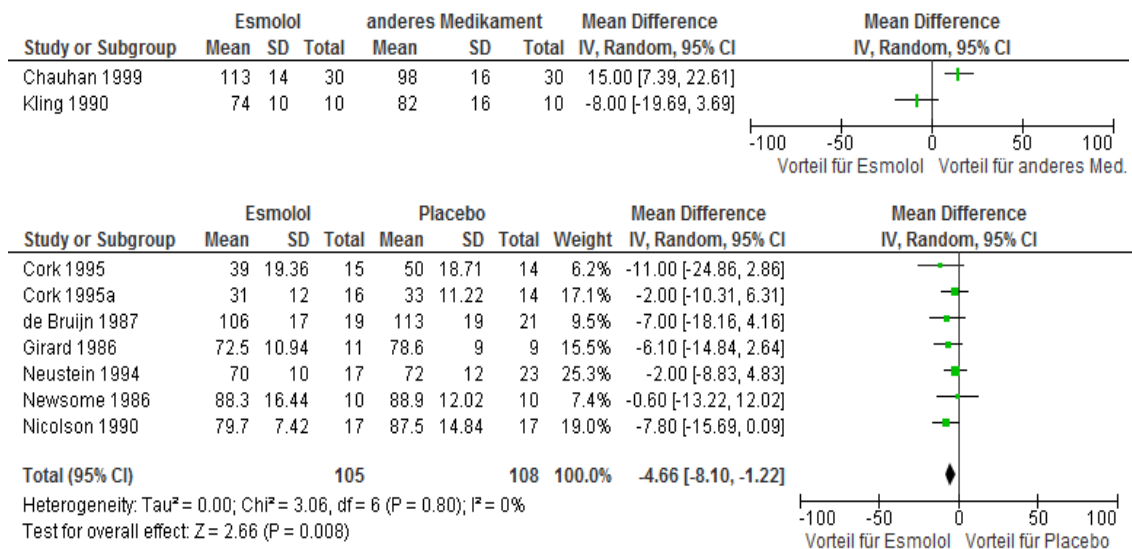


Abb. 4: Maximaler mittlerer arterieller Blutdruck (mmHg) bei kardialen Operationen beim Vergleich Esmolol vs. andere wirksame Medikamente (obere Grafik) und Esmolol vs. Placebo (untere Grafik).

3.5.3. Maximale Veränderung der Herzfrequenz (Nebenzielkriterium)

Angaben zum Maximalwert der HR liegen aus fünfzehn Studien bei kardialen Operationen mit insgesamt 458 Patienten vor, von denen 229 in jeder Behandlungsgruppe behandelt wurden (Abb. 5). In drei Studien wurden Patienten in der Vergleichsgruppe mit Natriumnitroprussid behandelt (Gray et al. 1985, Gray et al. 1987 und Dittrich et al. 2003), und in je einer Studie mit

Diltiazem (Chauhan et al. 1999) und Acebutolol (Kling et al. 1990). Weitere zehn Studien waren placebokontrolliert.

Die Patienten in der Esmolol-Gruppe weisen in allen Studien mit Ausnahme von Dittrich et al. 2003 und Kling et al. 1990, die keinen eindeutigen bzw. klinisch relevanten Vorteil für Esmolol nachweisen konnten, geringere Maximalwerte der HR im Vergleich zu Patienten der Vergleichsgruppe mit anderen wirksamen Medikamenten auf. Die Studienergebnisse zeichnen sich durch eine teilweise sehr hohe Präzision der Ergebnisse (vor allem Gray 1985, Gray 1987 und Chauhan 1999) und eine sehr hohe statistische Heterogenität zwischen den Einzelstudien aus ($I^2=84\%$) (Abb. 5). Aufgrund der inkonsistenten Ergebnisse bzw. Effekte und der zeitgleich hohen Heterogenität wurde auf die Berechnung eines gepoolten Effektschätzers verzichtet.

De Bruijn et al. 1987, Harrison et al. 1987, sowie Neustein et al. 1994 konnten keinen klaren bzw. klinisch relevanten Vorteil für Esmolol nachweisen. In den restlichen Studien weisen die Patienten in der Esmolol-Gruppe geringere Maximalwerte der HR im Vergleich zu Patienten der Kontrollgruppe mit Placebo auf. Die Studienergebnisse zeigen eine hohe statistische Heterogenität zwischen den Einzelstudien ($I^2=79\%$), sodass auch hier bei inkonsistenten Ergebnissen bzw. überwiegend keinen klinisch relevanten Unterschieden und zeitgleich hoher Heterogenität auf die Berechnung eines gepoolten Effektschätzers verzichtet wurde (Abb. 5).

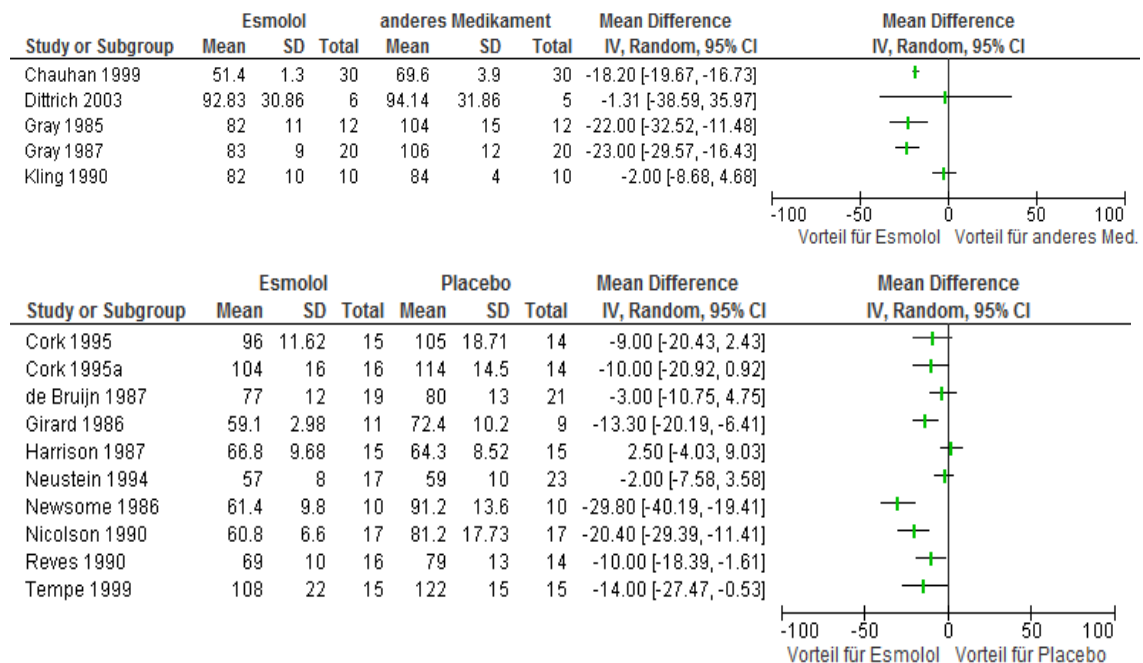


Abb. 5: Maximale Herzfrequenz (1/min) bei kardialen Operationen beim Vergleich Esmolol vs. andere wirksame Medikamente (obere Grafik) und Esmolol vs. Placebo (untere Grafik).

3.5.4. Maximale Veränderung des diastolischen Blutdruckes (Nebenzielkriterium)

Angaben zum Maximalwert des DBP liegen aus fünf Studien bei kardialen Operationen mit insgesamt 105 Patienten vor, von denen 54 mit Esmolol und 51 in Vergleichsgruppen behandelt

wurden (Abb. 6). In drei Studien wurden Patienten in der Vergleichsgruppe mit Natriumnitroprussid behandelt (Gray et al. 1985, Gray et al. 1987 und Dittrich et al. 2003). Eine Studie ist placebokontrolliert (Reves et al. 1990).

Die Patienten in der Esmolol-Gruppe weisen signifikant höhere Maximalwerte des DBP im Vergleich zu Patienten der Vergleichsgruppe mit anderen wirksamen Medikamenten auf (MD 11.0 mmHg 95% KI [5.0 bis 17.0]) (Abb. 6). Auch klinisch ist der Unterschied relevant (> 10mmHg), sodass hier ein Vorteil für Natriumnitroprussid (Gray et al. 1985 und 1987) festgestellt werden muss. Die Studienergebnisse zeigen eine sehr geringe statistische Heterogenität zwischen den Einzelstudien ($I^2=0\%$).

In der einen placebokontrollierten Studie (Reves 1990) konnte kein Unterschied in Hinblick auf den Maximalwert des DBP festgestellt werden (MD -2.0 mmHg 95% KI [-11.7 bis 7.7]). Auf eine graphische Darstellung wird verzichtet.

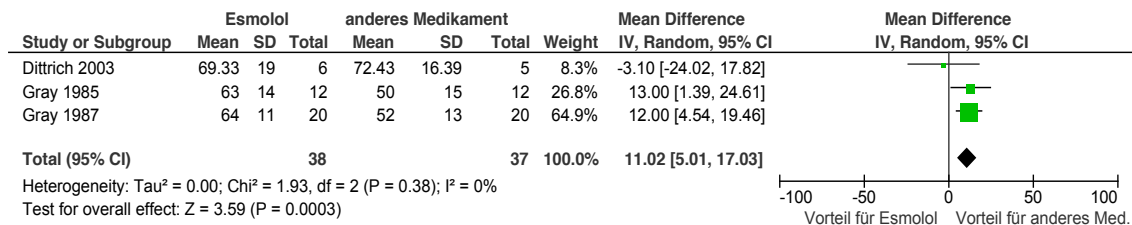


Abb. 6: Maximaler diastolischer Blutdruck (mmHg) bei kardialen Operationen beim Vergleich Esmolol vs. andere wirksame Medikamente.

3.5.5. Auftreten von Nebenwirkungen (Nebenzielkriterium)

13 der 15 Studien dokumentierten das Auftreten von Nebenwirkungen. Aufgrund der Vielzahl der berichteten Nebenwirkungen sollen diese hier beschrieben, aber nicht in Meta-Analysen zusammengefasst werden. Dabei traten in Newsome et al. 1986, Tempe et al. 1999 und Dittrich et al. 2003 keine Nebenwirkungen auf. Zur Hypotension kam es in Gray et al. 1985 (1/12 (8,3%) in der Esmolol-Gruppe vs. 7/12 (58,3%) in der Natriumnitroprussid-Gruppe (OR 0,1; 95%KI [0,0-0,7]) und in Gray et al. 1987 [(1/20 (5%) in der Esmolol-Gruppe vs. 11/20 (55%) in der Natriumnitroprussid-Gruppe (OR 0,04; 95%KI [0,0-0,4]). Bei 2/20 (10%) der Patienten in der Esmolol-Gruppe kam es in der Studie von Gray et al. 1987 auch zu Bronchospasmus. Von Herzrhythmusstörungen berichteten Gray et al. 1987 (0/20 (0%) in der Esmolol-Gruppe vs. 2/20 (10%) in der Natriumnitroprussid-Gruppe (OR 0,2; 95%KI [0,0-4,0]), Harrison et al. 1987 (4/15 (26,7%) in der Esmolol-Gruppe vs. 11/15 (73,3%) in der Placebo-Gruppe (OR 0,1; 95%KI [0,0-0,7]) und Cork et al. 1995a (4/16 (25%) in der Esmolol-Gruppe vs. 1/14 (7,1%) in der Placebo-Gruppe (OR 4,3; 95%KI [0,4-44,4]). In den beiden Studien von Cork et al. waren zudem Kardioversion oder Defibrillation (1995: 9/15 (60%) in der Esmolol-Gruppe vs. 9/14 (64%) in der Placebo-Gruppe (OR 0,8; 95%KI [0,2-3,8]) und 1995a: 5/16 (31,2%) in der Esmolol-Gruppe vs. 4/14 (28,6%) in der Placebo-Gruppe (OR 1,1; 95%KI [0,2-5,5]), sowie der

Einsatz eines Schrittmachers (1995: 9/15 (60%) in der Esmolol-Gruppe vs. 9/14 (64%) in der Placebo-Gruppe (OR 0,8; 95%KI [0,2-3,8]) und 1995a: 7/16 (43,8%) in der Esmolol-Gruppe vs. 2/14 (14,3%) in der Placebo-Gruppe (OR 4,7; 95%KI [0,8-28,1]) notwendig. Das Auftreten einer myokardialen Ischämie wird in folgenden Studien beschrieben: Girard et al. 1986 (0/11 (0%) in der Esmolol-Gruppe vs. 2/9 (22,2%) in der Placebo-Gruppe (OR 0,1; 95%KI [0,0-3,1]), de Bruijn et al. 1987 (3/19 (15,8%) in der Esmolol-Gruppe vs. 4/21 (20%) in der Placebo-Gruppe (OR 0,8; 95%KI [0,2-4,1]), Harrison et al. 1987 (1/15 (6,7%) in der Esmolol-Gruppe vs. 3/15 (20%) in der Placebo-Gruppe (OR 0,3; 95%KI [0,0-3,1]), Reves et al. 1990 (2/16 (12,5%) in der Esmolol-Gruppe vs. 3/14 (21,4%) in der Placebo-Gruppe (OR 0,5; 95%KI [0,1-3,7]) und Neustein et al. 1994 (4/17 (25%) in der Esmolol-Gruppe vs. 7/23 (31,8%) in der Placebo-Gruppe (OR 0,7; 95%KI [0,2-2,9]). 1/17 (5,9%) in der Placebo-Gruppe erlitten in der Studie von Nicolson et al. 1990 einen Herzinfarkt (Siehe Tab. 1).

Tab.1: Beschriebene Nebenwirkungen bei kardialen Operationen.

Studie	Nebenwirkungen	Häufigkeit unter Esmolol n, (%)	Häufigkeit unter Vgl.-medikament n, (%)
Esmolol vs. andere wirksame Medikamente			
Chauhan 1999	<ul style="list-style-type: none"> Keine Angaben 		
Dittrich 2003	Patientenzahl <ul style="list-style-type: none"> Keine Nebenwirkungen 	n=6 0 (0%)	n=5 0 (0%)
Gray 1985	Patientenzahl <ul style="list-style-type: none"> Hypotension 	n=12 1 (8.3%)	n=12 7 (58.3%)
Gray 1987	Patientenzahl <ul style="list-style-type: none"> Dramatische Erhöhung des pulmonalkapillaren Verschlussdruckes und Keuchen, Giemen (Bronchospasmus) häufig verfrühte Vorhofkomplexe und ausgeprägte Blutdruckinstabilität (Herzrhythmusstörungen) Hypotension 	n=20 2 (10%) 1 (5%)	n=20 2 (10%) 11 (55%)
Kling 1990	<ul style="list-style-type: none"> Keine Angaben 		
Esmolol vs. Placebo			
Cork 1995	Patientenzahl <ul style="list-style-type: none"> Kardioversion/Defibrillation („countershock“) Schrittmacher 	n=15 9 (60%) 9 (60%)	n=14 9 (64%) 9 (64%)
Cork 1995 a	Patientenzahl <ul style="list-style-type: none"> Herzrhythmusstörungen Kardioversion/Defibrillation („countershock“) Schrittmacher 	n=16 4 (25%) 5 (31.2%) 7 (43.8%)	n=14 1 (7.1%) 4 (28.6%) 2 (14.3%)
de Bruijn 1987	Patientenzahl <ul style="list-style-type: none"> Ischämische Episode 	n=19 3 (15.8%)	n=21 4 (20%)
Girard 1986	Patientenzahl <ul style="list-style-type: none"> Myokardiale Ischämie 	n=11 0 (0%)	n=9 2 (22.2%)
Harrison 1987	Patientenzahl <ul style="list-style-type: none"> Myokardiale Ischämie Herzrhythmusstörungen 	n=15 1 (6.7%) 4 (26.7%)	n=15 3 (20%) 11 (73.3%)

Studie	Nebenwirkungen	Häufigkeit unter Esmolol n, (%)	Häufigkeit unter Vgl.-medikament n, (%)
Neustein 1994	Patientenanzahl • Myokardiale Ischämie	n=17 4 (25%)	n=23 7 (31.8%)
Newsome 1986	Patientenanzahl • Keine Nebenwirkungen	n=10 0 (0%)	n=10 0 (0%)
Nicolson 1990	Patientenanzahl • Herzinfarkt	n=17 0 (0%)	n=17 1 (5.9%)
Reves 1990	Patientenanzahl • Myokardiale Ischämie	n=16 2 (12.5%)	n=14 3 (21.4%)
Tempe 1999	Patientenanzahl • Keine Nebenwirkungen	n=15 0 (0%)	n=15 0 (0%)

3.5.6. Studienrelevante Informationen aus den Einzelstudien bei kardialen Operationen

Im Anhang wird die Art des operativen Eingriffes beschrieben (vgl. Anlage 4a). Es wurden fast ausschließlich myokardiale Revaskularisierungsoperationen mit oder ohne kardiopulmonalen Bypass durchgeführt. Zudem erfolgt eine Auflistung der jeweiligen Dosierungen von Esmolol und dem Vergleichsmedikament (vgl. Anlage 4b). Am häufigsten wurde eine Initialdosis von 500 µg/kg Esmolol verabreicht, gefolgt von einer kontinuierlichen Infusion, welche in den verschiedenen Studien recht unterschiedlich dosiert wurde. In 9 Studien wurde in der Vergleichsgruppe Placebo verabreicht, in 3 Studien Natriumnitroprussid und jeweils in einer Diltiazem und Acebutolol.

3.6. Subgruppe 2: Nichtkardiale Operationen

3.6.1. Maximale Veränderung des systolischen Blutdruckes (Hauptzielkriterium)

Angaben zum Maximalwert des SBP liegen aus zehn Studien bei nichtkardialen Operationen mit insgesamt 448 Patienten vor, von denen 196 in der Esmolol-Gruppe und 252 in Vergleichsgruppen behandelt wurden (Abb. 7). Patienten in den Vergleichsgruppen wurden mit Labetalol (Singh et al. 1992, Ayuso et al. 1997), Remifentanyl (Coloma et al. 2001), Alfentanyl, Thiopental, Xylocain (Doblar et al. 1996), Magnesiumsulfat, Lidocain oder Nitroglycerin (van den Berg et al. 1997) behandelt. In sieben Studien wurden Behandlungsgruppen mit Placebo eingeschlossen.

Die Patienten in der Esmolol-Gruppe weisen hinsichtlich der Maximalwerte des SBP im Vergleich zu Patienten der Vergleichsgruppe mit anderen wirksamen Medikamenten keine klinisch relevanten Unterschiede auf (MD 2.1 mmHg 95% KI [-1.4 bis 5.7]) (Abb. 7). Die Studienergebnisse zeichnen sich durch eine teilweise hohe Präzision und eine geringe statistische Heterogenität zwischen den Einzelstudien aus ($I^2=26\%$).

Die Patienten in der Esmolol-Gruppe weisen bei zum Teil hoher Präzision hinsichtlich der Maximalwerte des SBP im Vergleich zu Patienten der Kontrollgruppe mit Placebo sehr

heterogene Ergebnisse ($I^2=91\%$) auf. Bis auf van den Berg et al. 1997 und Korpinen et al. 1997 dokumentieren alle Studien einen klinisch relevanten Vorteil für Esmolol (MD -11.9 mmHg 95% KI [-16.5 bis -7.4]) (Abb. 7).

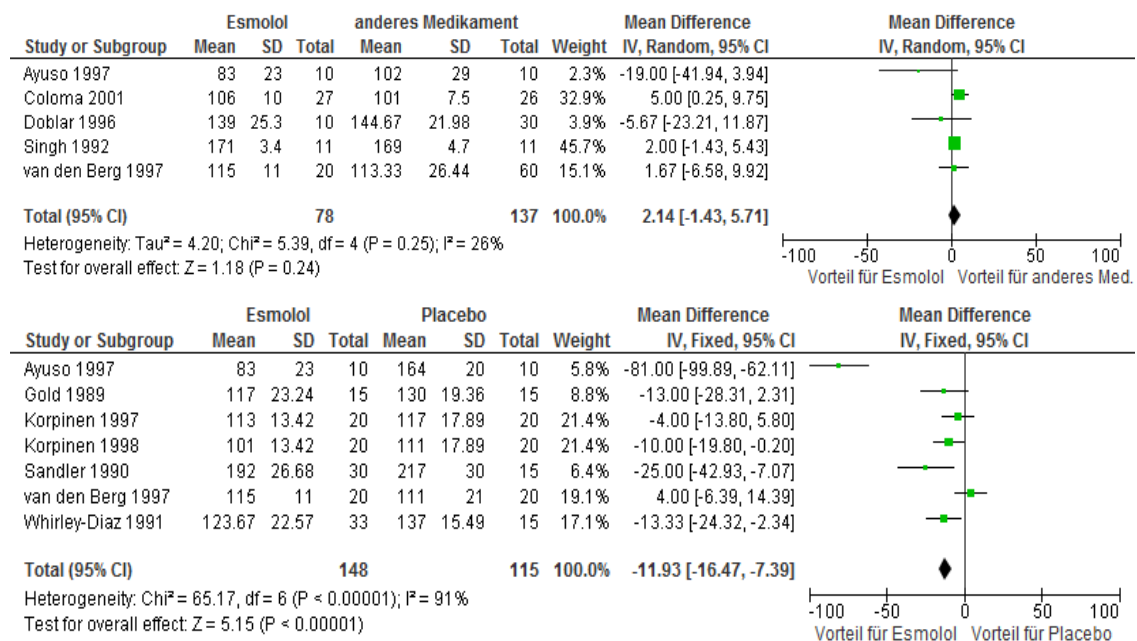


Abb. 7: Maximaler systolischer Blutdruck (mmHg) bei nichtkardialen Operationen beim Vergleich Esmolol vs. andere wirksame Medikamente (obere Grafik) und Esmolol vs. Placebo (untere Grafik).

3.6.2. Maximale Veränderung des mittleren arteriellen Druckes (Hauptzielkriterium)

Angaben zum Maximalwert des MAP liegen aus neun Studien bei nichtkardialen Operationen mit insgesamt 522 Patienten vor, von denen 213 in der Esmolol-Gruppe und 309 in Vergleichsgruppen behandelt wurden (Abb. 8).

Patienten in den Vergleichsgruppen wurden mit Alfentanil, Thiopenthal, Xylocain (Doblar et al. 1996), Magnesiumsulfat, Lidocain, Nitroglycerin (van den Berg et al. 1997), Dexmedetomidin (Kol et al. 2009) oder Natriumnitroprussid (Shah et al. 1993) bzw. Natriumnitroprussid und Atenolol (Amr et al. 2011) behandelt. In fünf Studien wurden Behandlungsgruppen mit Placebo eingeschlossen.

Die Patienten in der Esmolol-Gruppe weisen hinsichtlich der Maximalwerte des MAP im Gegensatz zu Patienten der Vergleichsgruppe mit anderen wirksamen Medikamenten keine klinisch relevanten Unterschiede auf (MD 1,8 mmHg 95% KI [0,3 bis 3,3]) (Abb.8). Die Studienergebnisse zeichnen sich durch eine teilweise hohe Präzision (vor allem Shah et al. 1993) und eine moderate statistische Heterogenität zwischen den Einzelstudien aus ($I^2=52\%$).

Die Maximalwerte des MAP der Patienten in der Esmolol-Gruppe vs. der Kontrollgruppe mit Placebo zeigen eine sehr hohe statistische Heterogenität zwischen den Einzelstudien ($I^2=93\%$).

Die Studien zeigen bis auf van den Berg et al. 1997 einen klinisch relevanten Vorteil für Esmolol (MD -14.0 mmHg, 95% KI [-27.4 bis -0.6]) (Abb. 8).

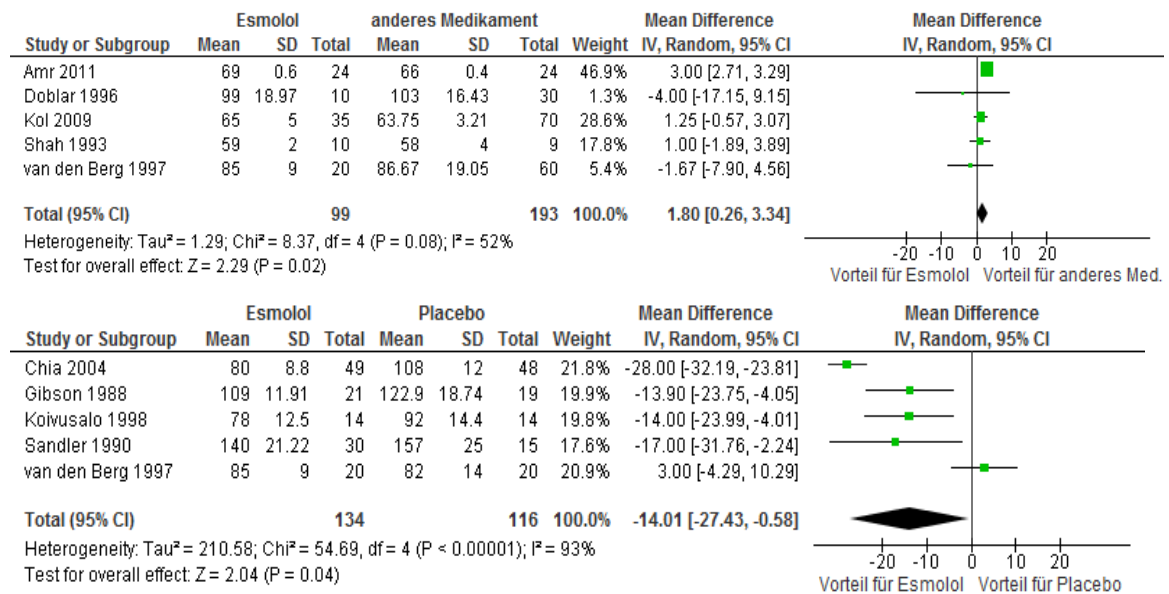


Abb. 8: Maximaler mittlerer arterieller Blutdruck (mmHg) bei nichtkardialen Operationen beim Vergleich Esmolol vs. andere wirksame Medikamente (obere Grafik) und Esmolol vs. Placebo (untere Grafik).

3.6.3. Maximale Veränderung der Herzfrequenz (Nebenzielkriterium)

Angaben zum Maximalwert der HR liegen aus sechzehn Studien bei nichtkardialen Operationen mit insgesamt 785 Patienten vor, von denen 349 Patienten mit Esmolol und 436 Patienten in Vergleichsgruppen behandelt wurden (Abb. 9). In zwei Studien wurden Patienten in der Vergleichsgruppe mit Labetalol behandelt (Singh et al. 1992, Ayuso et al. 1997), in einer Studie mit Remifentanyl (Coloma et al. 2001), in einer Studie mit Dexmedetomidin (Kol et al. 2009), in weiteren über verschiedene Therapiearme mit Alfentanil, Thiopental, Xylocain (Doblar et al. 1996), Magnesiumsulfat, Lidocain, Nitroglycerin (van den Berg et al. 1997) oder Natriumnitroprussid (Shah et al. 1993) bzw. Natriumnitroprussid und Atenolol (Amr et al. 2011). In weiteren zehn Studien fanden sich placebokontrollierte Behandlungsarme.

Die Patienten in der Esmolol-Gruppe weisen bei teilweise sehr hoher Präzision hinsichtlich der maximalen HR im Vergleich zu Patienten der Kontrollgruppe mit anderen wirksamen Medikamenten inkonsistente und heterogene (I²=96%) Ergebnisse auf, sodass die Zusammenfassung der Effekte in einer Meta-Analyse nicht sinnvoll erscheint. Auf die Berechnung eines gepoolten Effektschätzers wurde deshalb verzichtet (Abb. 9).

Die Patienten in der Esmolol-Gruppe weisen signifikant geringere Maximalwerte der HR im Vergleich zu Patienten der Kontrollgruppe mit Placebo auf (MD -18.4 min⁻¹ 95% KI [-25.1 bis -11.6]) (Abb. 9). Es zeigt sich ein klinisch relevanter Unterschied. Die Studienergebnisse der Einzelstudien zeichnen sich durch eine moderate Präzision innerhalb der

Studien aus. Jedoch besteht eine hohe statistische Heterogenität zwischen den Einzelstudien ($I^2=84\%$).

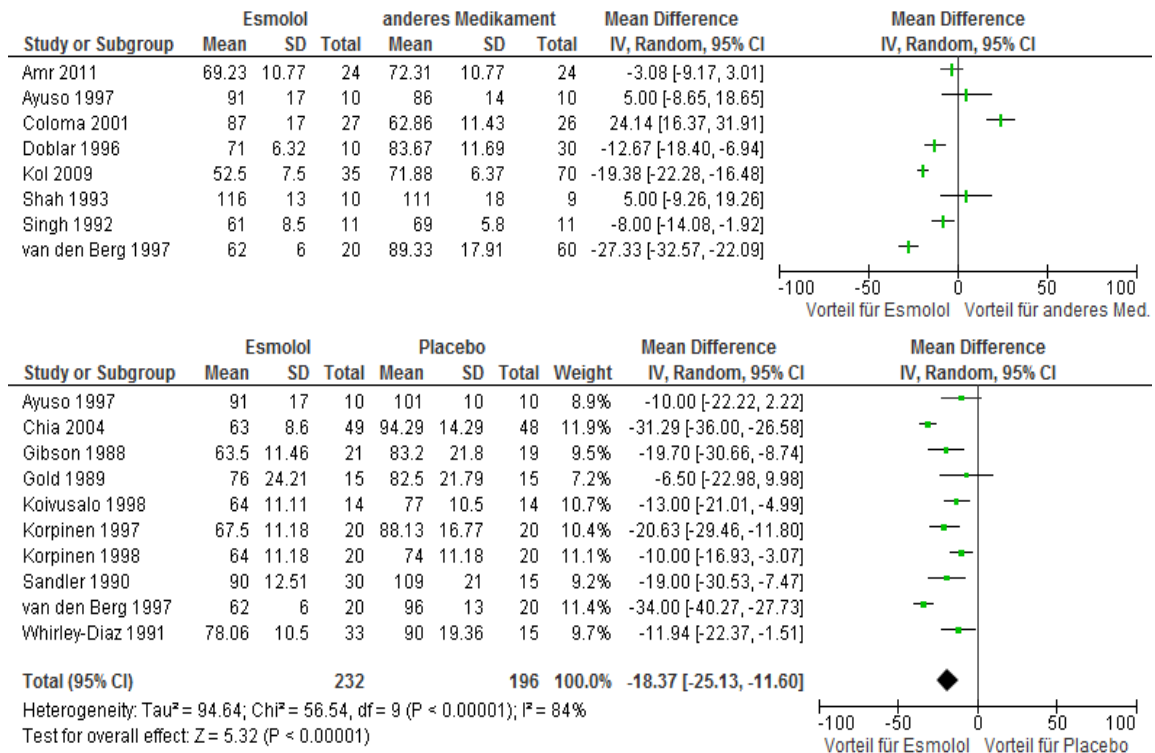


Abb. 9: Maximale Herzfrequenz (1/min) bei nichtkardialen Operationen beim Vergleich Esmolol vs. andere wirksame Medikamente (obere Grafik) und Esmolol vs. Placebo (untere Grafik).

3.6.4. Maximale Veränderung des diastolischen Blutdruckes (Nebenzielkriterium)

Angaben zum Maximalwert des DBP liegen aus acht Studien bei nichtkardialen Operationen mit insgesamt 375 Patienten vor, von denen 151 Patienten mit Esmolol und 224 Patienten in Vergleichsgruppen behandelt wurden (Abb. 10). In zwei Studien wurden Patienten in der Vergleichsgruppe mit Labetalol (Singh et al. 1992, Ayuso et al. 1997), in einer Studie mit Alfentanil, Thiopental oder Xylocain (Doblar et al. 1996) und in einer weiteren Studie mit Magnesiumsulfat, Lidocain oder Nitroglycerin (van den Berg et al. 1997) behandelt. In weiteren sechs Studien erfolgte die Behandlung mit Placebo.

Die Studienergebnisse bezüglich Esmolol vs. andere wirksame Medikamente zeichnen sich durch eine sehr hohe statistische Heterogenität zwischen den Einzelstudien aus ($I^2=85\%$). Zwei der Studien (Ayuso et al. 1997, van den Berg et al. 1997) weisen einen klinisch relevanten Vorteil für Esmolol nach, zwei der Studien (Singh et al. 1992, Doblar et al. 1996) können keinen wesentlichen klinischen Unterschied aufweisen (Abb. 10). Die Berechnung eines gepoolten Effektschätzers in einer Meta-Analyse ist deshalb nicht sinnvoll.

Die Patienten in der Esmolol-Gruppe weisen geringere Maximalwerte des DBP im Vergleich zu Patienten der Kontrollgruppe mit Placebo auf (MD -20.0 mmHg, 95% KI [-34.3 bis -5.7]) (Abb. 10). Die Studienergebnisse zeichnen sich jedoch durch eine sehr hohe statistische Heterogenität zwischen den Einzelstudien aus ($I^2=91\%$).

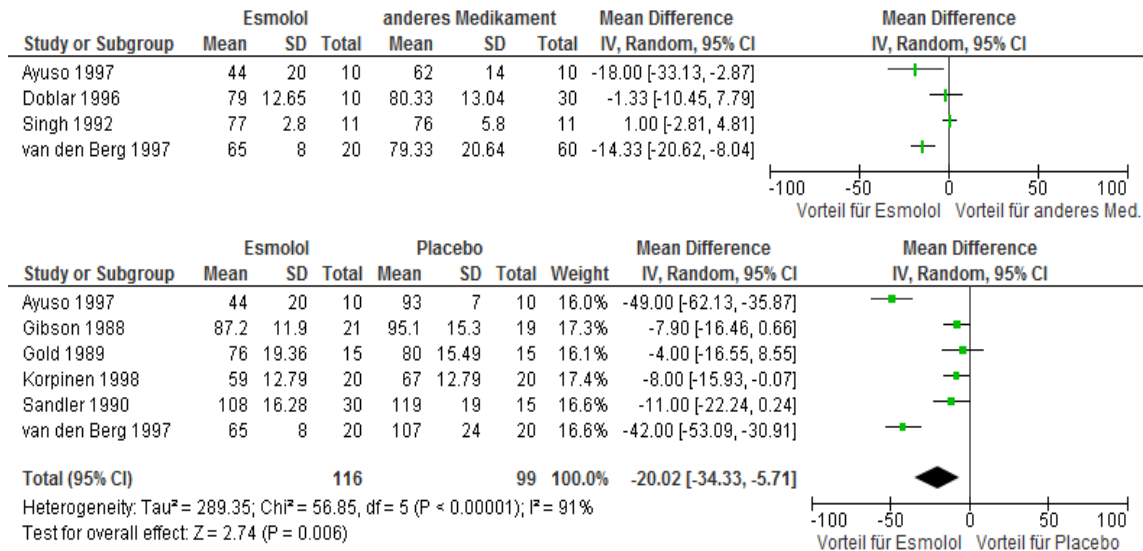


Abb. 10: Maximaler diastolischer Blutdruck (mmHg) bei nichtkardialen Operationen beim Vergleich Esmolol vs. andere wirksame Medikamente (obere Grafik) und Esmolol vs. Placebo (untere Grafik).

3.6.5. Auftreten von Nebenwirkungen (Nebenzielkriterium)

In 12 der 16 Studien werden Aussagen zum Auftreten von Nebenwirkungen getroffen (Tab. 2). Zu keinen Nebenwirkungen kam es in sieben Studien (Gold et al. 1989, Whirley-Diaz et al. 1991, Shah et al. 1993, Ayoso et al. 1997, Korpinen et al. 1997, Korpinen et al. 1998 und Kol et al. 2009). Von Übelkeit und Erbrechen berichten drei Studien (Gibson et al. 1988: 3/21 (14,3%) in der Esmolol-Gruppe vs. 3/19 (15,8%) in der Placebo-Gruppe (OR 0,9; 95%KI [0,2-5,0]); Coloma et al. 2001: 1/27 (3,7%) und 0/27 (0%) in den Esmolol-Gruppen vs. 9/26 (34,6%) und 2/26 (7,7%) in den Remifentanyl-Gruppen (OR 0,1; 95% KI [0,0-0,6] und OR 0,2; 95%KI [0,0-3,9]) und Chia et al. 2004: 10/49 (20,4%) und 4/49 (8,2%) in den Esmolol-Gruppen vs. 12/48 (25%) und 4/48 (8,3%) in den Placebo-Gruppen (OR 0,8; 95%KI [0,3-2,0] und (OR 1,0; 95%KI [0,2-4,2]) am ersten postoperativen Tag). In Coloma et al. 2001 wurde außerdem das Auftreten von Schmerzen dokumentiert (mild: 10/27 (37%) in der Esmolol-Gruppe vs. 7/26 (26,9%) in der Remifantanyl-Gruppe (OR 1,6; 95%KI [0,5-5,1]), moderat: 2/27 (7,4%) in der Esmolol-Gruppe vs. 2/26 (7,7%) in der Remifentanyl-Gruppe (OR 1,0; 95%KI [0,1-7,4]), schwer: 1/27 (3,7%) in der Esmolol-Gruppe vs. 2/26 (7%) in der Remifentanyl-Gruppe (OR 0,5; 95%KI [0,0-5,4]). In der Studie von Chia et al. 2004 traten Schwindel und Juckreiz auf (6/49 (12,2%) und 4/49 (8,2%) in den Esmolol-Gruppen vs. 4/48 (8,3%) und 4/48 (8,3%) in den Placebo-Gruppen (OR 1,5; 95%KI [0,4-5,8] und OR 1,0; 95%KI [0,2-4,2]). Zu Bradykardie

kam es in 2 Studien (Gibson et al. 1988: 1/21 (4,8%) in der Esmolol-Gruppe vs. 1/19 (5,3%) in der Placebo-Gruppe (OR 0,9; 95%KI [0,1-15,5]) und Singh et al. 1992: 2/11 (18,2%) in der Esmolol-Gruppe). Hypotension trat in drei Studien auf (Gibson et al. 1988: 2/21 (9,5%) in der Esmolol-Gruppe; Sandler et al. 1990: 2/15 (13,3%) in der Esmolol-Gruppe vs. 0/15 (0%) in der Placebo-Gruppe (OR 5,7; 95%KI [0,3-130,4]) und Chia et al. 2004: 3/49 (6,1%) in der Esmolol-Gruppe vs. 0/48 (0%) in der Placebo-Gruppe (OR 7,3; 95%KI [0,4-145,2]) auf. Gibson et al. 1988 (1/21 (4,8%) in der Esmolol-Gruppe) und Sandler et al. 1990 (Ventrikuläre Dysrhythmien: 4/15 (26,7%) in der Esmolol-Gruppe vs. 8/15 (53,3%) in der Placebo-Gruppe (OR 0,3; 95%KI [0,1-1,5]), verfrühte arterielle Schläge: 2/15 (13,3%) bzw. 4/15 (26,7%) in den Esmolol-Gruppen vs. 1/15 (6,7%) in der Placebo-Gruppe (OR 2,2; 95%KI [0,2-26,7] bzw. OR 5,1; 95%KI [0,5-52,3]), Sinuspause: 0/15 (0%) in der Esmolol-Gruppe vs. 1/15 (6,7%) in der Placebo-Gruppe (OR 0,3; 95%KI [8,3]) berichten von Herzrhythmusstörungen.

Tab. 2: Beschriebene Nebenwirkungen bei nichtkardialen Operationen.

Studie	Nebenwirkungen	Häufigkeit unter Esmolol n, (%)	Häufigkeit unter Vgl.-medikament n, (%)
Esmolol vs. andere wirksame Medikamente			
Amr 2011	• Keine Angaben		
Ayoso 1997	Patientenanzahl • Hypotension	n=10 0 (0%)	n=10 0 (0%)
Coloma 2001	Patientenanzahl • Übelkeit • Erbrechen • Schmerzen: keine/mild/moderat/schwer	n=27 1 (3.7%) 0 (0%) 14 (51.8%) / 10 (37.0%) / 2 (7.4%) / 1 (3.7%)	n=26 9 (34.6%) 2 (7.7%) 15 (57.7%) / 7 (26.9%) / 2 (7.7%) / 2 (7.%)
Doblar 1996	• Keine Angaben		
Kol 2009	Patientenzahl • Hypotension • Bradykardie	n=24 0 (0%) 0 (0%)	n=24 0 (0%) 0 (0%)
Shah 1993	Patientenanzahl • Keine Nebenwirkungen	n=10 0 (0%)	n=9 0 (0%)
Singh 1992	Patientenanzahl • Bradykardie	n=11 2 (18.2%)	n=11 keine Angabe
van den Berg 1997	• Keine Angaben		
Esmolol vs. Placebo			
Ayoso 1997	Patientenanzahl • Hypotension	n=10 0 (0%)	n=10 0 (0%)
Chia 2004	Patientenanzahl • Hypotension und Bradykardie • Übelkeit 1. /2. Postoperativer Tag • Erbrechen 1./2. Postoperativer Tag • Schwindel 1. /2. Postoperativer Tag • Juckreiz 1./ 2. Postoperativer Tag	n=49 3 (6.1%) 10 (20.4%) / 4 (8.2%) 4 (8.2%) / 0 (0%) 6 (12.2%) / 4 (8.2%) 4 (8.2%) / 0 (0%)	n=48 0 (0%) 12 (25%) / 4 (8.3%) 4 (8.3%) / 0 (0%) 4 (8.3%) / 0 (0%) 4 (8.3%) / 0 (0%)

Studie	Nebenwirkungen	Häufigkeit unter Esmolol n, (%)	Häufigkeit unter Vgl.-medikament n, (%)
Gibson 1988	Patientenanzahl <ul style="list-style-type: none"> Hypotension Bradykardie Übelkeit und Erbrechen Herzrhythmusstörungen 	n=21 2 (9.5%) 1 (4.8%) 3 (14.3%) 1 (4.8%)	n=19 keine Angabe 1 (5.3%) 3(15.8%) keine Angabe
Gold 1989	Patientenanzahl <ul style="list-style-type: none"> Hypotension Bradykardie Bronchospasmus Herzinsuffizienz 	n=15 0 (0%) 0 (0%) 0 (0%) 0 (0%)	n=15 0 (0%) 0 (0%) 0 (0%) 0 (0%)
Koivusalo 1998	<ul style="list-style-type: none"> Keine Angaben 		
Korpien 1997	Patientenanzahl <ul style="list-style-type: none"> Herzrhythmusstörungen 	n=20 0 (0%)	n=20 0 (0%)
Korpien 1998	Patientenanzahl <ul style="list-style-type: none"> Herzrhythmusstörungen (ventrikuläre ektope Schläge) 	n=20 0 (0%)	n=20 0 (0%)
Sandler 1990	Patientenanzahl: (100 mg/200 mg) <ul style="list-style-type: none"> Hypotension Herzrhythmusstörungen: <ul style="list-style-type: none"> -Ventrikuläre Dysrhythmien -Verfrühte arterielle Schläge -Sinuspause 	n=15 / 15 2 (13.3%) / 2 (13.3%) 4 (26.7%) / 0 (0%) 2 (13.3%) / 4 (26.7%) 0 (0%) / 0 (0%)	n=15 0 (0%) 8 (53.3%) 1 (6.7%) 1 (6.7%)
van den Berg 1997	<ul style="list-style-type: none"> Keine Angaben 		
Whirley Diaz 1991	Patientenanzahl <ul style="list-style-type: none"> Keine Nebenwirkungen 	n=33 0 (0%)	n=15 0 (0%)
Nicht mit in die Metaanalyse eingeschlossene Studien mit Einzelbeschreibungen			
Alexander 1994	<ul style="list-style-type: none"> Keine Angaben 		
Muzzi 1990	Patientenanzahl: <ul style="list-style-type: none"> Hypotension (im Aufwachraum) Hypotension (während der OP) Hypertension (im Aufwachraum) Bradykardie (im Aufwachraum) Bradykardie (während der OP) 	n=25 3 (12.0%) 1 (4.0%) 9 (36.0%) 4 (16.0%) 8 (32.0%)	n=25 4 (16.0%) 0 (0%) 8 (32.0%) 15 (60.0%) 4 (16.0%)
Muzzi 1988	Patientenanzahl: <ul style="list-style-type: none"> Hypotension Bradykardie 	n=14 0 (0%) 2 (13.3%)	n=15 3 (20.0%) 11 (73.3%)
Orme 2002	<ul style="list-style-type: none"> Keine Angaben 		
White 2003	Patientenanzahl: <ul style="list-style-type: none"> Herzrhythmusstörungen 	n=15 2 (13.3%)	n=15 0 (0%)

3.6.6. Studienrelevante Informationen aus den Einzelstudien bei nichtkardialen Operationen

Im Anhang wird die Art des operativen Eingriffes beschrieben (vgl. Anlage 5a). Am häufigsten wurden operativen Eingriffe im Kopf-Hals-Bereich durchgeführt. Zudem erfolgt eine Auflistung der jeweiligen Dosierungen von Esmolol und dem Vergleichsmedikament (vgl. Anlage 5b). Auch in dieser Subgruppe wurde Esmolol zunächst in einer definierten Initialdosis,

gefolgt von einer kontinuierlichen Infusion verabreicht. Insgesamt vier Studien (Doblar et al. 1996, Ayoso et al. 1997, van den Berg et al. 1997 und Amr et al. 2011) untersuchten gleich mehrere Vergleichsgruppen.

3.7. Subgruppe 3: Nichtkardiale Operationen mit kontrollierter Hypotension

3.7.1. Maximale Veränderung des systolischen Blutdruckes (Hauptzielkriterium)

Angaben zum Maximalwert des SBP liegen aus drei Studien bei nichtkardialen Operationen mit kontrollierter Hypotension mit insgesamt 74 Patienten vor, von denen 35 in der Esmolol-Gruppe und 39 in der Vergleichsgruppe mit anderen wirksamen Medikamenten behandelt wurden (Abb. 11). Patienten in der Vergleichsgruppe wurden mit Natriumnitroprussid (Ornstein et al. 1988, Ornstein et al. 1991, Blau et al. 1995 und Boezaart et al. 1995) oder Isofluran (eine weitere Vergleichsgruppe in Ornstein et al. 1991) behandelt.

Die Patienten in der Esmolol-Gruppe weisen hinsichtlich der Maximalwerte des SBP im Vergleich zu Patienten der Kontrollgruppe mit anderen wirksamen Medikamenten im Mittel geringere Werte auf (MD -3.8 mmHg 95% KI [-6.9 bis -0.7]) (Abb. 11), allerdings ist der Unterschied klinisch nicht relevant. Die Studienergebnisse zeigen eine geringe Präzision und eine sehr geringe statistische Heterogenität zwischen den Einzelstudien ($I^2=0\%$).

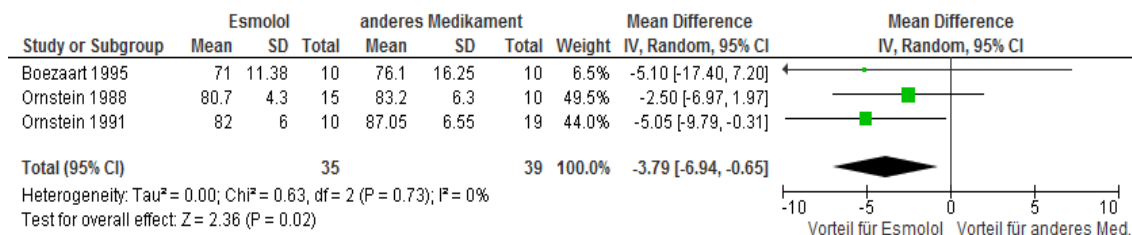


Abb. 11: Maximaler systolischer Blutdruck (mmHg) bei nichtkardialen Operationen mit kontrollierter Hypotension beim Vergleich Esmolol vs. anderes wirksames Medikament.

3.7.2. Maximale Veränderung des mittleren arteriellen Druckes (Hauptzielkriterium)

Angaben zum Maximalwert des MAP liegen aus allen vier Studien bei nichtkardialen Operationen mit kontrollierter Hypotension mit insgesamt 104 Patienten vor, von denen 50 in der Esmolol-Gruppe und 54 in der Vergleichsgruppe mit anderen wirksamen Medikamenten behandelt wurden (Abb. 12).

Die Patienten in der Esmolol-Gruppe und in den Vergleichsgruppen mit anderen wirksamen Medikamenten weisen hinsichtlich der Maximalwerte des MAP vergleichbare Werte (MD -0.5 mmHg 95% KI [-3.2 bis 2.3]) und damit keinen klinisch relevanten Unterschied auf. Die Studienergebnisse zeigen eine hohe Präzision und eine substantielle statistische Heterogenität zwischen den Einzelstudien ($I^2=65\%$) (Abb. 12).

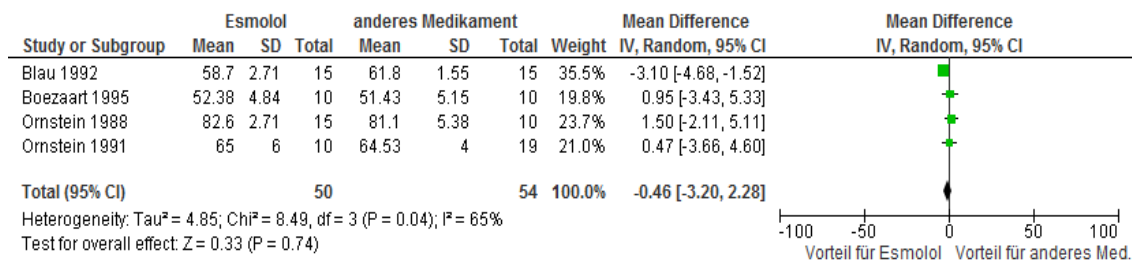


Abb. 12: Maximaler mittlerer arterieller Blutdruck (mmHg) bei nichtkardialer Operationen mit kontrollierter Hypotension beim Vergleich Esmolol vs. anderes wirksames Medikament.

3.7.3. Maximale Veränderung der Herzfrequenz (Nebenzielkriterium)

Angaben zur maximalen HR liegen aus allen vier Studien bei nichtkardialen Operationen mit kontrollierter Hypotension mit insgesamt 104 Patienten vor, von denen 50 in der Esmolol-Gruppe und 54 in Vergleichsgruppen behandelt wurden (Abb. 13). Patienten in den Vergleichsgruppen wurden mit Natriumnitroprussid (Ornstein et al. 1988, Ornstein et al. 1991, Blau et al. 1995, Boezaart et al. 1995) bzw. Isofluran (Ornstein et al. 1991) behandelt.

Die Patienten in der Esmolol-Gruppe weisen in allen Einzelstudien geringere maximale HR als Patienten der Vergleichsgruppen mit anderen wirksamen Medikamenten auf (MD -29.0 min⁻¹ 95% KI [-34.7 bis -23.2]) (Abb. 13). Ein Großteil der Effekte der Einzelstudien zeichnet sich durch eine hohe Präzision aus. Die statistische Heterogenität zwischen den Einzelstudien ist sehr gering (I²=0%). Insgesamt ist ein klinisch relevanter Unterschied (> 10min⁻¹) feststellbar.

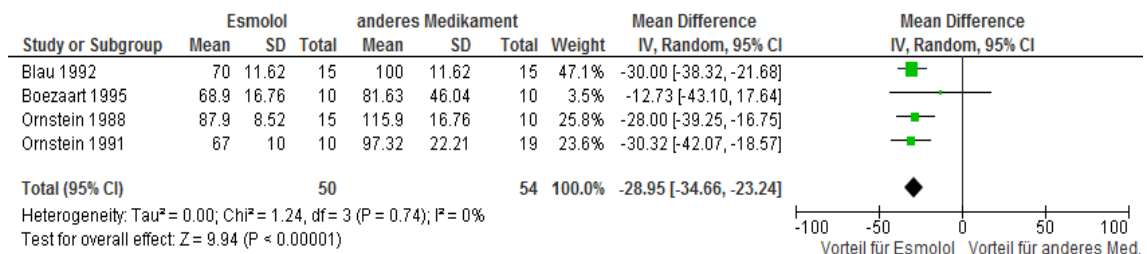


Abb. 13: Maximale Herzfrequenz (1/min) bei nichtkardialen Operationen mit kontrollierter Hypotension beim Vergleich Esmolol vs. anderes wirksames Medikament.

3.7.4. Maximale Veränderung des diastolischen Blutdruckes (Nebenzielkriterium)

Angaben zum Maximalwert des DBP liegen aus drei Studien bei nichtkardialen Operationen mit kontrollierter Hypotension mit insgesamt 74 Patienten vor, von denen 35 in der Esmolol-Gruppe und 39 in der Vergleichsgruppe mit anderen wirksamen Medikamenten behandelt wurden (Abb. 14).

Die Patienten in der Esmolol-Gruppe weisen hinsichtlich des DBP keine signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede gegenüber Patienten der Vergleichsgruppen mit anderen wirksamen Medikamenten auf (MD 0.8 mmHg 95% KI [-2.6 bis 4.2]) (Abb. 14). Die statistische Heterogenität zwischen den Einzelstudien ist sehr gering (I²=0%).

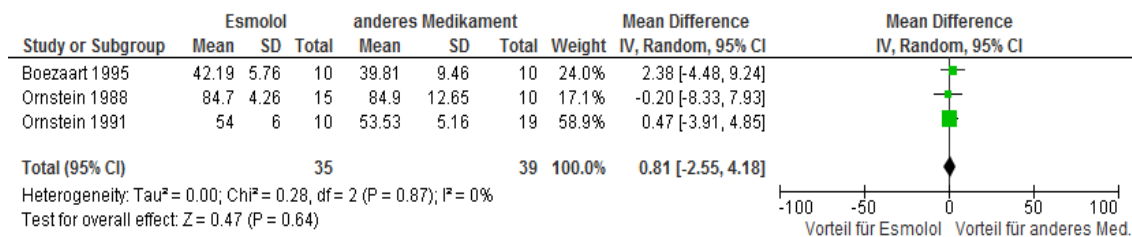


Abb. 14: Maximaler diastolischer Blutdruck (mmHg) bei nichtkardialen Operationen mit kontrollierter Hypotension beim Vergleich Esmolol vs. anderes wirksames Medikament.

3.7.5. Auftreten von Nebenwirkungen (Nebenzielkriterium)

In 2 der 4 Studien werden Aussagen zum Auftreten von Nebenwirkungen getroffen (Tab. 3). In der Studie von Blau et al. 1992 kam es zu keinen Nebenwirkungen, während in der Studie von Ornstein et al. 1988 von Herzrhythmusstörungen (1/15 (6,7%) in der Esmolol-Gruppe vs. 0/10 (0%) in der Natriumnitroprussid-Gruppe (OR 2,2; 95%KI [0,1-58,8]) berichtet wird (Tab. 3).

Tab. 3: Häufigkeit von Nebenwirkungen bei nichtkardialen Operationen mit kontrollierter Hypotension.

Studie	Nebenwirkungen	Häufigkeit unter Esmolol n, (%)	Häufigkeit unter Vergleichsmedikament n, (%)
Esmolol vs. andere wirksame Medikamente			
Blau 1992	Patientenzahl • Keine Nebenwirkungen	n=15 0 (0%)	n=15 0 (0%)
Boezaart 1995	• Keine Angaben		
Ornstein 1988	Patientenzahl • Herzrhythmusstörungen (Vorhof-Extrasystolen)	n=15 1 (6.7%)	n=10 0 (0%)
Ornstein 1991	• Keine Angaben		

3.7.6. Studienrelevante Informationen aus den Einzelstudien bei nichtkardialen Operationen mit kontrollierter Hypotension

Im Anhang wird die Art des operativen Eingriffes beschrieben (vgl. Anlage 6a). Es handelt sich überwiegend um chirurgische Eingriffe im Kopf-Hals-Bereich. Zudem erfolgt eine Auflistung der jeweiligen Dosierungen von Esmolol und dem Vergleichsmedikament (vgl. Anlage 6b). Es wurde in allen Studien zunächst ein Bolus verabreicht und dann eine kontinuierliche Infusion von Esmolol gegeben. In allen Studien wurde in der Vergleichsgruppe Natriumnitroprussid verabreicht, wobei es in Ornstein et al. 1991 zusätzlich eine Vergleichsgruppe mit Isofluran gab.

3.8. Subgruppe 4: Elektrokonvulsive Therapie

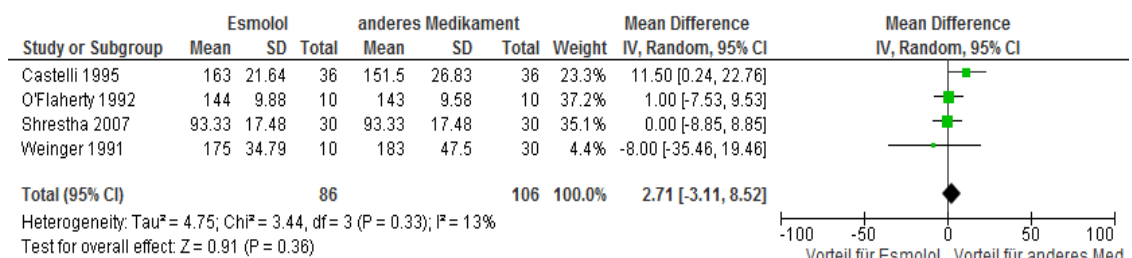
Elektrokonvulsive Therapie (auch Elektrokrampftherapie) ist ein Verfahren zur Behandlung von schweren oder therapieresistenten depressiven Erkrankungen. Es kann außerdem zur Behandlung von rezidivierenden depressiven Episoden, akuter und chronischer Schizophrenie, akuten manischen Episoden und von einigen psychosomatischen Erkrankungen verwendet

werden (Shrestha et al. 2007). Bei der elektrokonvulsiven Therapie werden elektrisch induzierte Grand-Mal-Anfälle herbeigeführt (Howie et al. 1990 und 1992). Die Behandlung wird unter allgemeiner Anästhesie mit Muskelrelaxation durchgeführt. Das Therapieverfahren der Elektrokonvulsiven Therapie kann eine intensive Stimulation des zentralen Nervensystems bewirken, was zu Hypertension und Tachykardie führen kann (Shrestha et al. 2007). Es wird vermutet, dass durch die Auslösung der unkontrollierten elektrischen Entladungen im Gehirn der Stoffwechsel der Neurotransmitter und Hormone so beeinflusst wird, dass es zu einer funktionellen Neuorganisation im Nervensystem kommt (Hayakawa et al. 1994).

3.8.1. Maximale Veränderung des systolischen Blutdruckes (Hauptzielkriterium)

Angaben zum Maximalwert des SBP liegen aus acht Studien bei elektrokonvulsiven Therapien mit insgesamt 477 Patienten vor, von denen 216 in der Esmolol-Gruppe und 261 in Vergleichsgruppen mit anderen Medikamenten oder Placebo behandelt wurden (Abb. 15). Patienten in den Vergleichsgruppen wurden mit Labetalol (eine Vergleichsgruppe in Weinger et al. 1991, Castelli et al. 1995 und Shrestha et al. 2007), Nitroglycerin (O’Flaherty et al. 1992), Fentanyl oder Lidocain (zwei weitere Vergleichsgruppen in Weinger et al. 1991) behandelt. Acht Studien führten eine Placebo-Gruppe.

Die Patienten in der Esmolol-Gruppe weisen hinsichtlich der Maximalwerte des SBP im Vergleich zu Patienten der Vergleichsgruppe mit anderen wirksamen Medikamenten keine klinisch relevanten Unterschiede auf (MD 2.7 mmHg 95% KI [-3.1 bis 8.5]) (Abb. 15). Die Studienergebnisse weisen eine sehr geringe statistische Heterogenität zwischen den Einzelstudien auf ($I^2=13\%$). Im Vergleich zur Placebo-Gruppe finden sich mit Ausnahme der Studie von Shrestha et al. 2007 geringere Maximalwerte des SBP unter der Anwendung von Esmolol (MD -15.9 mmHg 95% KI [-29.4 bis -2.5]) (Abb. 15). Insgesamt zeigt sich ein klinisch relevanter Unterschied. Die Studienergebnisse zeigen jedoch eine sehr hohe statistische Heterogenität ($I^2=87\%$).



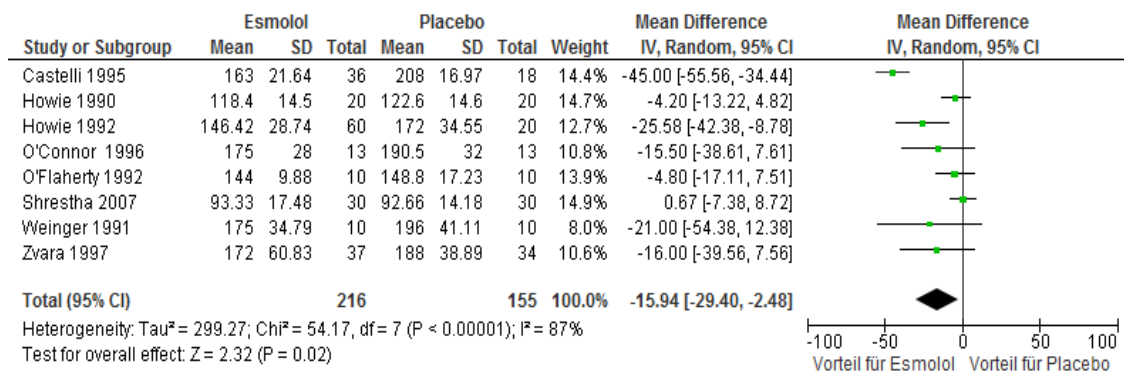


Abb. 15: Maximaler systolischer Blutdruck (mmHg) bei elektrokonvulsiver Therapie beim Vergleich Esmolol vs. andere wirksame Medikamente (obere Grafik) und Esmolol vs. Placebo (untere Grafik).

3.8.2. Maximale Veränderung des mittleren arteriellen Druckes (Hauptzielkriterium)

Ergebnisse zum Vergleich des MAP existieren nur aus den placebokontrollierten Studien. Die Patienten in der Esmolol-Gruppe weisen hinsichtlich der Maximalwerte des MAP im Vergleich zu Patienten der Placebo-Gruppe klinisch relevant geringere MAP-Werte auf (MD -13.7 mmHg 95% KI [-23.5 bis -3.9]). Die Studienergebnisse zeigen eine geringe Präzision und eine substantielle statistische Heterogenität zwischen den Einzelstudien (I²=72%) (Abb. 16).

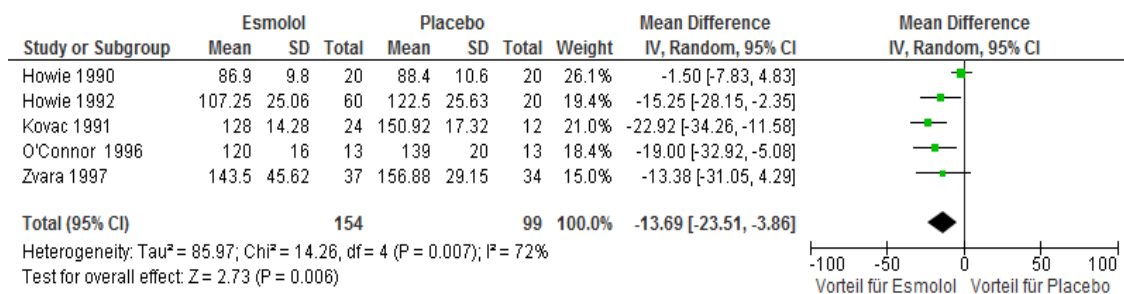


Abb. 16: Maximaler mittlerer arterieller Blutdruck (mmHg) bei elektrokonvulsiver Therapie beim Vergleich Esmolol vs. Placebo.

3.8.3. Maximale Veränderung der Herzfrequenz (Nebenzielkriterium)

Angaben zum Maximalwert der HR liegen aus neun Studien bei elektrokonvulsiven Therapien mit insgesamt 513 Patienten vor, von denen 240 in der Esmolol-Gruppe und 273 in Vergleichsgruppen mit anderen wirksamen Medikamenten behandelt wurden (Abb. 17).

Die Studienergebnisse bezüglich Esmolol vs. andere wirksame Medikamente zeigen eine geringe Präzision und eine substantielle statistische Heterogenität zwischen den Einzelstudien (I²=78%). Zwei der vier Studien (O'Flaherty et al. 1992, Castelli et al. 1995) weisen einen deutlichen Vorteil für Esmolol auf und zwei Studien (Weinger et al. 1991, Shrestha et al. 1997) können keinen klinisch relevanten Vorteil aufzeigen (Abb. 17). Eine Zusammenfassung in einer Meta-Analyse erscheint nicht sinnvoll.

Im Vergleich zur Placebo-Gruppe treten heterogene Ergebnisse auf. Im Allgemeinen wurden unter Esmolol geringere Maximalwerte der HR beobachtet (MD -20.3 min⁻¹ 95% KI [-29.6 bis -11.1]) (Abb. 17). Die Studienergebnisse weisen bei guter Präzision der Effekte in den Studien jedoch eine sehr hohe statistische Heterogenität (I²=86%) auf.

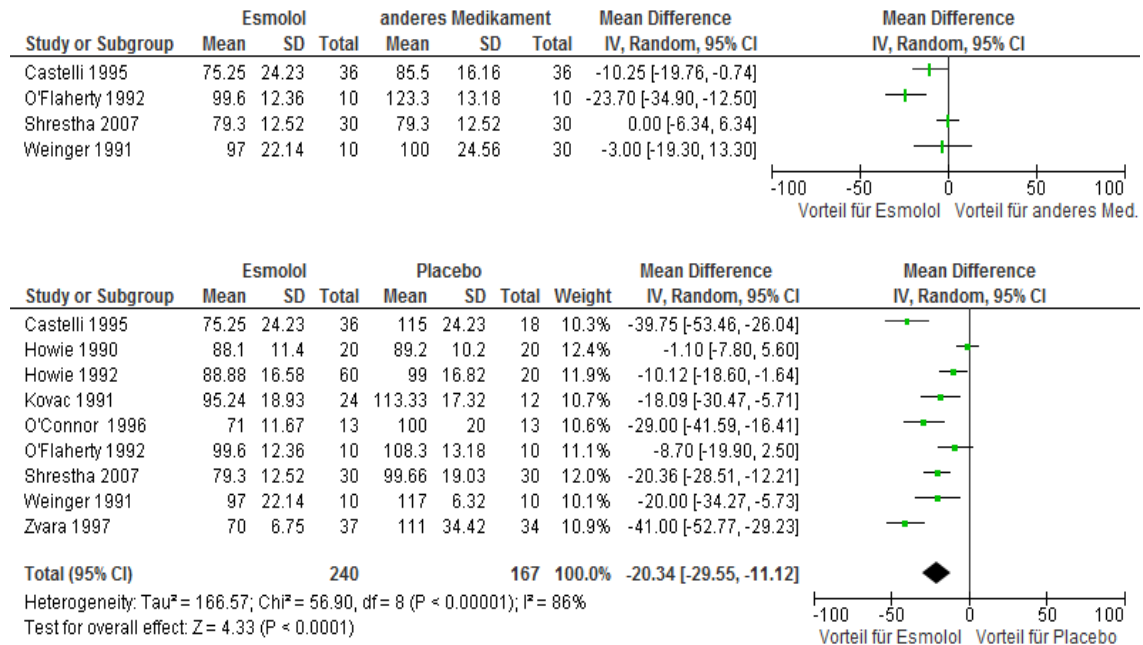


Abb. 17: Maximale Herzfrequenz (1/min) bei elektrokonvulsiver Therapie beim Vergleich Esmolol vs. anderes wirksames Medikament (obere Grafik) und Esmolol vs. Placebo (untere Grafik).

3.8.4. Maximale Veränderung des diastolischen Blutdruckes (Nebenzielkriterium)

Angaben zum Maximalwert des DBP liegen aus sieben Studien bei elektrokonvulsiven Therapien mit insgesamt 427 Patienten vor, von denen 206 in der Esmolol-Gruppe und 221 in Vergleichsgruppen mit anderen wirksamen Medikamenten behandelt wurden (Abb. 18).

Die Patienten in der Esmolol-Gruppe weisen hinsichtlich der Maximalwerte des DBP im Vergleich zu Patienten der Vergleichsgruppe mit anderen wirksamen Medikamenten keine klinisch relevanten Unterschiede auf (MD 0.8 mmHg 95% KI [-3.4 bis 5.0]) (Abb. 18). Die Studienergebnisse zeigen eine geringe Präzision und eine sehr geringe statistische Heterogenität zwischen den Einzelstudien (I²=0%).

Im Vergleich zur Placebo-Gruppe treten heterogene Ergebnisse auf. Im Allgemeinen wurden unter Esmolol geringere Maximalwerte des DBP beobachtet (MD -10.5 mmHg 95% KI [-20.1 bis -0.8]) (Abb. 18). Der Unterschied ist klinisch nicht erheblich relevant und die Studienergebnisse zeigen eine hohe statistische Heterogenität (I²=85%), sodass die Zusammenfassung in einer Meta-Analyse nicht sinnvoll erscheint.

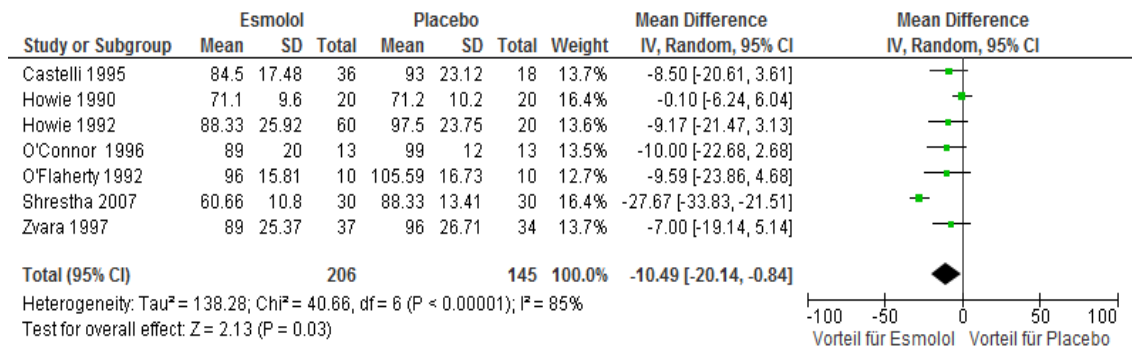
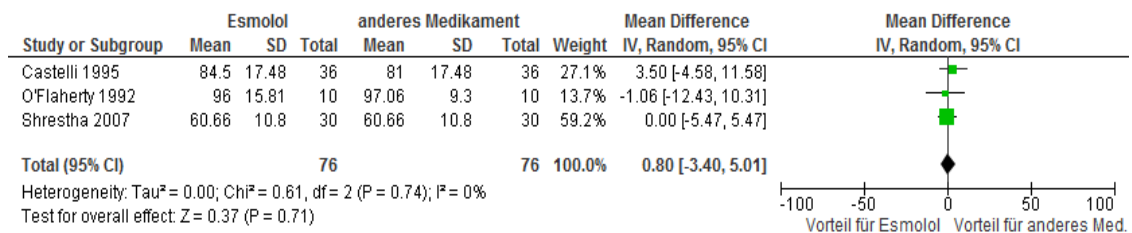


Abb. 18: Maximaler diastolischer Blutdruck (mmHg) bei elektrokonvulsiver Therapie, beim Vergleich Esmolol vs. anderes wirksames Medikament (obere Grafik) und Esmolol vs. Placebo (untere Grafik).

3.8.5. Auftreten von Nebenwirkungen (Nebenzielkriterium)

In 7 der 9 Studien wird zum Auftreten von Nebenwirkungen Stellung genommen (Tab. 4). Dabei wurden in 4 Studien (Howie et al. 1990, Kovac et al. 1991, Howie et al. 1992 und Castelli et al. 1995) keine Nebenwirkungen beobachtet. Drei Studien berichten von Herzrhythmusstörungen. In der Studie von O'Connor et al. 1996 traten Sinuspausen (4/13 (30,8%) in der Esmolol-Gruppe vs. 4/13 (30,8%) in der Placebo-Gruppe (OR 1,0; 95%KI [0,2-5,3]), vorzeitige ventrikuläre Erregungen (3/13 (23,1%) in der Esmolol-Gruppe vs. 4/13 (30,8%) in der Placebo-Gruppe (OR 0,7; 95%KI [0,1-3,9]), vorzeitige ventrikuläre Kontraktionen (1/13 (7,7%) in der Esmolol-Gruppe vs. 3/13 (23,1%) in der Placebo-Gruppe (OR 0,3; 95%KI [0,0-3,1]) und ST-Streckenveränderungen (0/13 (0%) in der Esmolol-Gruppe vs. 1/13 (7,7%) in der Placebo-Gruppe (OR 0,3; 95%KI [0,0-8,3]) auf. O'Flaherty et al. 1992 berichten von einem Sinusarrest bei 1/10 (10%) der Placebo-Gruppe (OR 0,3; 95%KI [0,0-8,3]). In der Studie von Zvara et al. 1997 kam es zu Post-ECT-Tachykardie (8/37 (21,6%) in der Esmolol-Gruppe vs. 9/34 (26,5%) in der Placebo-Gruppe (OR 0,8; 95%KI [0,3-2,3]), Peri-ECT-Tachykardie (7/37 (18,9%) in der Esmolol-Gruppe vs. 7/34 (20,6%) in der Placebo-Gruppe (OR 0,9; 95%KI [0,3-2,9]), Sinuspausen (1/37 (2,7%) in der Esmolol-Gruppe vs. 2/34 (5,9%) in der Placebo-Gruppe (OR 0,4; 95%KI [0,0-5,1]), vorzeitige ventrikuläre Kontraktionen (12/37 (32,4%) in der Esmolol-Gruppe vs. 10/34 (29,4%) in der Placebo-Gruppe (OR 1,2; 95%KI [0,4-3,2]) und ventrikulären Extrasystolen (3/37 (8,1%) in der Esmolol-Gruppe vs. 4/34 (11,8%) in der Placebo-Gruppe (OR 0,7; 95%KI [0,1-3,2]).

Tab. 4: Nebenwirkungen in den Behandlungsräumen bei elektrokonvulsiven Therapien.

Studie	Nebenwirkungen	Häufigkeit unter Esmolol n, (%)	Häufigkeit unter Vgl.-medikament n, (%)
Esmolol vs. andere wirksame Medikamente			
Castelli 1995	Patientenanzahl • Hypotension • Bradykardie	n=36 0 (0%) 0 (0%)	n=36 0 (0%) 0 (0%)
O'Flaherty 1992	Patientenanzahl • Herzrhythmusstörungen (Sinusarrest)	n=10 0 (0%)	n=10 0 (0%)
Shresta 2007	• Keine Angaben		
Weinger 1991	• Keine Angaben		
Esmolol vs. Placebo			
Castelli 1995	Patientenanzahl n • Hypotension • Bradykardie	n=36 0 (0%) 0 (0%)	n=18 0 (0%) 0 (0%)
Howie 1990	Patientenanzahl n • Hypotension • Bradykardie • Bronchospasmus (Asthma) • Herzinsuffizienz	n=20 0 (0%) 0 (0%) 0 (0%) 0 (0%)	n=20 0 (0%) 0 (0%) 0 (0%) 0 (0%)
Howie 1992	Patientenanzahl n • Hypotension • Bradykardie • Bronchospasmus (Asthma) • Herzinsuffizienz	n=60 0 (0%) 0 (0%) 0 (0%) 0 (0%)	n=20 0 (0%) 0 (0%) 0 (0%) 0 (0%)
Kovac 1991	Patientenanzahl • Herzrhythmusstörungen	n=12 0 (0%)	n=12 0 (0%)
O'Connor 1996	Patientenanzahl • Herzrhythmusstörungen -Sinuspausen -Vorzeitige ventrikuläre Erregungen -Vorzeitige ventrikuläre Kontraktionen -ST Strecken Veränderungen	n=13 4 (30,8%) 3 (23,1%) 1 (7,7%) 0 (0%)	n=13 4 (30,8%) 4 (30,8%) 3 (23,1%) 1 (7,7%)
O'Flaherty 1992	Patientenanzahl • Herzrhythmusstörungen (Sinusarrest)	n=10 0 (0%)	n=10 1 (10%)
Zvara 1997	Patientenanzahl • Herzrhythmusstörungen: -Post-ECT Tachykardie -Peri-ECT Tachykardie -Sinuspause -Vorzeitige ventrikuläre Kontraktionen -2 aufeinanderfolgende oder salvenartige ventrikuläre Extrasystolen (Couplets)	n=37 8 (21,6%) 7 (18,9%) 1 (2,7%) 12 (32,4%) 3 (8,1%)	n=34 9 (26,5%) 7 (20,6%) 2 (5,9%) 10 (29,4%) 4 (11,8%)
Nicht mit in Metaanalyse eingeschlossen			
Kovac 1990	Patientenanzahl • Hypotension • Bradykardie • Bronchospasmus (Asthma) • Allergische Reaktionen • Übelkeit • Herzinsuffizienz • Kopfschmerzen	n=17 0 (0%) 0 (0%) 0 (0%) 0 (0%) 1 (5,9%) 0 (0%) 1 (5,9%)	n=17 0 (0%) 0 (0%) 0 (0%) 0 (0%) 1 (5,9%) 0 (0%) 1 (5,9%)

3.8.6. Studienrelevante Informationen aus den Einzelstudien bei elektrokonvulsiven Therapien

Im Anhang werden die jeweiligen Dosierungen von Esmolol und dem Vergleichsmedikament beschrieben (Vgl. Anlage 7). Es wurden Placebo, sowie Labetalol, Nitroglycerin, Lidocain und Fentanyl als Vergleichsmedikamente eingesetzt. Die Dosierungen von Esmolol waren in allen Studien recht unterschiedlich.

4. Diskussion

4.1. Kurze Zusammenfassung der Hauptergebnisse

Zusammenfassend zeigen die Daten dieses Reviews, welcher 44 Studien mit insgesamt 1559 Patienten umfasst, dass Esmolol ein wirksames Medikament zur Prävention und Therapie von unerwünschten hämodynamischen Effekten im Rahmen operativer und vergleichbarer Eingriffe ist. Esmolol kann im Vergleich zu Placebo Anstiege des Blutdruckes und der Herzfrequenz im Rahmen operativer und operationsähnlicher Eingriffe, effektiv mindern, auch wenn nicht explizit in jeder Subgruppe ein statistisch signifikanter Vorteil für Esmolol nachweisbar war. So zeigten sich mehrheitlich geringere Werte bezüglich Blutdruck und Herzfrequenz in der Behandlungsgruppe Esmolol. Die Frage, ob es wirksamer als andere Medikamente ist, konnte jedoch nicht geklärt werden, da mehrheitlich keine wesentlichen Unterschiede nachweisbar waren.

Der Einsatz von Esmolol wurde in vier verschiedenen Gruppen von Interventionen untersucht. In der Subgruppe der kardialen Operationen konnte gezeigt werden, dass Esmolol im Vergleich zu anderen wirksamen Medikamenten keinen klaren Vorteil hinsichtlich der Senkung von Blutdruck- und Herzfrequenzanstiegen aufweist. Häufig zeigen sich keine klinisch relevanten Unterschiede oder inkonsistente Ergebnisse. An dieser Stelle sollen nur klinisch relevante Ergebnisse berichtet werden. Bei der Analyse des DBP konnte ein klinisch relevanter Vorteil (MD 11.0 mmHg 95% KI [5.0 bis 17.0]) für die Vergleichsgruppe mit Natriumnitroprussid nachgewiesen werden. Im Vergleich zu Placebo konnten unter Esmolol geringere Anstiege des SBP erzielt werden (MD -17.7 mmHg 95% KI [-35.7 bis 0.3]). Auch bzgl. des MAP und des DBP wurden geringere, klinische jedoch nicht relevante, Abschwächungen des Blutdruckes um 4,7 mmHg bzw. 2,0 mmHg erreicht. Hinsichtlich der HR konnte kein klinisch relevanter Unterschied festgestellt werden. Zudem zeigte sich hier eine hohe statistische Heterogenität, sodass in Zusammenschau auf eine Meta-Analyse verzichtet wurde.

In der Analyse der nichtkardialen Operationen konnten beim Vergleich mit anderen wirksamen Medikamenten hinsichtlich der maximalen Veränderung des SPB und des MAP keine klinisch relevanten Unterschiede mit Abschwächungen des Blutdruckes um 2,1 mmHg und 1,8 mmHg nachgewiesen werden. Bei der Betrachtung des DBP und der HR wurde bei inkonsistenten

Ergebnissen und gleichzeitig hoher statistischer Heterogenität auf die Berechnung gepoolter Effektschätzer verzichtet. Beim Vergleich mit Placebo konnte nachgewiesen werden, dass unter Esmolol klinisch relevante geringere Anstiege sowohl des Blutdruckes (SBP: MD -11.9 mmHg 95% KI [-16.5, -7.4], MAP: (MD -14.0 mmHg, 95% KI [-27.4, -0.6], DBP: MD -20.0 mmHg, 95% KI [-34.3, -5.7]), als auch der Herzfrequenz (MD -18.4 min⁻¹ 95% KI [-25.1, -11.6]), erreicht werden. Allerdings besteht durchweg eine sehr hohe statistische Heterogenität, was jedoch aufgrund der verschiedenen operativen Eingriffe und dem unterschiedlichen Patientenkollektiv zu erwarten ist.

Studien, in denen während eines nicht kardialen operativen Eingriffs der Blutdruck kontrolliert mit Esmolol oder einem anderen wirksamen Medikament gesenkt wurde, zeigten keine klinisch relevanten Unterschiede mit einer Abschwächung des Blutdruckes um 3.8 mmHg (SBP), 0.5 mmHg (MAP) und 0.8 mmHg (DBP). Bei der HR hingegen, konnten unter Esmolol klinisch relevante geringere Anstiege erzielt werden (MD -29.0 min⁻¹ 95% KI [-34.7 bis -23.2]).

In der Subgruppe der elektrokonvulsiven Therapie zeigen sich unter Gabe von Esmolol und anderen wirksamen Medikamenten hinsichtlich der Blutdruck- und Herzfrequenzanstiege keine klinisch relevanten Unterschiede. Bei der Anwendung von Esmolol im Rahmen einer elektrokonvulsiven Therapie weisen Patienten, die mit Esmolol behandelt worden, klinisch relevante geringere SBP (MD -15.9 mmHg 95% KI [-29.4, -2.5]), MAP (MD -13.7 mmHg [95% KI -23.5 bis -3.9]) und HR-Werte (MD -20.3 min⁻¹ 95% KI [-29.6, -11.1]) als Patienten, die mit Placebo behandelt worden, auf. Auch hinsichtlich des DBP zeigen sich unter Esmolol im Vergleich zu Placebo geringere Anstiege, jedoch ist hier der Unterschied klinisch nicht wesentlich relevant (MD -10.5 mmHg 95% KI [-20.1, -0.8]). Damit lässt sich ein Vorteil für Esmolol im Vergleich zu Placebo ableiten. Jedoch besteht eine sehr hohe statistische Heterogenität in allen Analysen. Die folgende Tabelle fasst noch einmal die Ergebnisse im Überblick zusammen.

Tab. 5: Effektive/klinisch relevante Unterschiede (Esmolol > bedeutet Überlegenheit von Esmolol) in den untersuchten Interventionen.

	Kardiale OPs	Nichtkardiale OPs	Nichtkardiale OPs mit kontrollierter Hypotension	Elektrokonvulsive Therapie
SBP	Esmolol > Placebo	Esmolol > Placebo		Esmolol > Placebo
MAP		Esmolol > Placebo		Esmolol > Placebo
HR		Esmolol > Placebo	Esmolol > andere wirksame Medikamente	Esmolol > Placebo
DBP	Esmolol < andere wirksame Medikamente	Esmolol > Placebo		

Im Allgemeinen ist Esmolol ein gut verträgliches Medikament. Auftretende Nebenwirkungen sind eher mild und von vorübergehender Dauer, sowie schnell durch Dosisreduktion oder Beendigung der Behandlung reversibel (Baxter Healthcare Ltd. Brevibloc 2011, Garnock-Jones 2012). Insgesamt kam es bei 677 Esmolol-Anwendungen in den eingeschlossenen Studien zu 178 (26,29%) Nebenwirkungen. Am häufigsten traten Herzrhythmusstörungen (20,6% (7/34) der eingeschlossenen Studien), Bradykardie (8,8% (3/34) der eingeschlossenen Studien), Hypotension (11,8 % (4/34) der eingeschlossenen Studien) und Übelkeit (8,8% (3/34) der eingeschlossenen Studien) auf.

4.2. Bewertung der Qualität der Evidenz

Internationale Leitlinien-Entwickler haben mit dem GRADE-System (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) ein System zur Klassifikation der Qualität der Evidenz entwickelt. Demnach werden vier Qualitätslevel unterschieden – hoch, moderat, gering und sehr gering. Evidenz, welche auf randomisierten klinischen Studien basiert, ist in einem hohen Qualitätslevel anzusiedeln. Beobachtungsstudien zeigen ein höheres Verzerrungsrisiko und werden deshalb einem geringeren Qualitätslevel zugeordnet (Guyatt et al. 2008a). Jedoch kann die Qualität der Evidenz aus randomisierten Studien durch fünf Faktoren vermindert werden. Bei diesen fünf Faktoren handelt es sich um (Guyatt et al. 2008b): Limitierungen der Studie, Inkonsistenz der Studienergebnisse oder starke Heterogenität, Indirektheit der Evidenz, Ungenauigkeit der Effektstärken und Publication Bias. Umgekehrt gibt es drei Faktoren, die zu einem Upgrading des Qualitätslevels führen können. Dazu gehören (Guyatt et al. 2008b): ein sehr großes Ausmaß des Effektes, adäquate Adjustierung nach Confoundern und eine Dosis-Wirkungs-Beziehung.

Alle eingeschlossenen Studien wurden als randomisierte klinische Studien geplant, durchgeführt und ausgewertet, sodass diese Meta-Analyse zuverlässige Daten mit einem hohen Evidenz-Niveau (Oxford Level 2, OCEBM Levels of Evidence Working Group, 2011) liefert und zunächst auch im höchsten Qualitätslevel nach dem GRADE-System anzusiedeln ist. Allerdings gibt es Faktoren bzw. verschiedene Aspekte, welche die Qualität der Evidenz mindern und dadurch zu einem Downgrading des Qualitätslevels entsprechend des GRADE-Systems führen.

So werden die Ergebnisse dieses Reviews u.a. durch unzureichend definierte Parameter der methodischen Qualität (insbesondere verdeckte Therapiezuweisung und adäquate Generierung der Zufallsfolge) in den Studien limitiert. Des Weiteren mindern die Inkonsistenz der Studienergebnisse und die teilweise sehr hohe Heterogenität zwischen den Einzelstudien, die einen Vergleich im Rahmen der Meta-Analyse mitunter unzulässig macht, die Qualität der Evidenz. Zwar wurden bereits im Protokoll vier Subgruppen festgelegt, dennoch wäre

möglicherweise eine konkretere Einteilung des chirurgischen Risikos je nach Eingriff (z.B. nach ACCF/AHA Perioperative Guidelines 2009) sinnvoll. Auch die geringe Gesamtanzahl der Patienten muss als limitierender Faktor bewertet werden.

Trotz der geringen Gesamtanzahl der Patienten ist positiv hervorzuheben, dass die meisten der eingeschlossenen Studien (außer Gray et al. 1985 und 1987, Ornstein et al. 1988 und 1991, Howie et al. 1990 und 1992, Cork et al. 1995 und 1995a, Korpinen et al. 1997 und 1998) durch verschiedene Versuchsleiter und in verschiedenen Kliniken durchgeführt wurden, sodass der Bias aufgrund von wiederholten single-center Studienerfahrungen sehr gering ist.

Die fehlenden Angaben zu den Parametern der methodischen Qualität machen es schwierig, das Risiko von Bias einzuordnen und abzuschätzen, sodass auch die Auswirkungen dessen auf die Gesamtergebnisse der Meta-Analyse nicht nachzuzeichnen sind. Die suboptimale Qualität der Studien ist teilweise auf mangelhafte Qualität der Publikation vor mehr als 15 Jahren und vor der Veröffentlichung der CONSORT-Kriterien (Moher et al. 2001, Schulz et al. 2010) zurückzuführen.

Weitere limitierende Aspekte zeigen sich in spezifischen Einzelstudien. In 17 Studien wurden bis unmittelbar vor dem operativen Eingriff andere hämodynamisch wirksame Medikamente eingenommen und in 12 Studien wurden während des operativen Eingriffs zusätzlich andere hämodynamisch wirksame Medikamente verabreicht, sodass in diesen Fällen das Risiko von Bias nicht sicher ausgeschlossen werden kann. Bei 10 Studien wurde das Cross-over Design angewandt, bei dem die Patienten zunächst das eine und dann das andere Studienmedikament bekommen. Trotz einer 20 minütigen Auswaschperiode lässt sich ein Medikamentenüberhang des zuerst verabreichten Studienmedikaments nicht zu 100% ausschließen. Auch die teilweise sehr deutlichen Unterschiede in der Dosierung und Verabreichung von Esmolol und anderen Medikamenten beeinflussen die Ergebnisse und Schlussfolgerungen dieses Reviews.

4.3. Vergleich mit anderen Reviews

Insgesamt gibt es vier weitere systematische Übersichtsarbeiten, welche den perioperativen Einsatz von Esmolol analysieren, was im Folgenden zunächst tabellarisch dargestellt wird.

Tab. 6: Andere Reviews mit vergleichbarer Thematik.

	Thematik	Umfang	Primäre Endpunkte	Sekundäre Endpunkte
Zangrillo et al. 2009	Perioperativer Einsatz von Esmolol bei kardialen Operationen	20 Studien mit 778 Patienten	Häufigkeit von perioperativen Ischämien, perioperativer Einsatz von inotrop wirkenden Medikamenten, Auftreten von Herzrhythmusstörungen	Auftreten eines Myokardinfarktes, Dauer des Krankenhausaufenthaltes bzw. der intensivmedizinischen Behandlung, Mortalität, Nebenwirkungen
Landoni et al. 2010	Perioperativer Einsatz von Esmolol bei	32 Studien mit 1765	Häufigkeit von perioperativen Ischämien	Perioperativer Einsatz von inotrop wirkenden Medikamenten, Auftreten von

	nichtkardialen Operationen	Patienten		Herzrhythmusstörungen, Zeitdauer bis zur Extubation und Ausschleusung aus dem Aufwachraum, Mortalität, Nebenwirkungen
Figueredo und Garcia-Fuentes 2001	Effekt von Esmolol bzgl. hämodynamischer Veränderungen durch Laryngoskopie & Intubation	38 Studien mit 2009 Patienten	Einfluss auf SPB, DPB, MAP und HR	
Yu et al. 2011	Sicherheit des perioperativen Einsatzes von Esmolol bei nichtkardialen Operationen	67 Studien mit 3766 Patienten	Auftreten von Hypotension	Auftreten eines Myokardinfarktes und myokardialer Ischämien, dosisassoziierte Effekte auf Herzfrequenz und Blutdruck

Zangrillo et al. führten 2009 eine Meta-Analyse aus 20 randomisierten klinischen Studien mit 778 Patienten zum perioperativen Einsatz von Esmolol bei kardialen Operationen durch, wobei es sich dabei überwiegend um koronare Bypass-Operationen handelte. Die primären und sekundären Endpunkte in diesem Review (vgl. Tab. 6) waren jedoch andere als im jetzt durchgeführten Review. Es erfolgten keine Begutachtung von perioperativen Blutdruck- oder Herzfrequenzveränderungen und damit keine Beurteilung des Behandlungseinflusses von Esmolol hinsichtlich hämodynamischer Effekte im Rahmen kardialer Operationen. In Bezug auf das Auftreten von Nebenwirkungen lassen sich jedoch vergleichbare Ergebnisse beider Reviews abzeichnen. So zeigen sich in beiden Reviews unter Esmolol weniger myokardiale Ischämien (Zangrillo et al. 2009: OR=0,42 [95% KI 0,23 bis 0,79] p=0,007) als unter dem Einfluss eines anderen wirksamen Medikamentes oder Placebo. Das ebenso deutlich geringere Auftreten von Herzrhythmusstörungen (OR=0,42 [95%KI 0,18 bis 1,01] p=0,05) bei kardialen Operationen unter Esmolol in Zangrillo et al. 2009 lässt sich im vorliegenden Review nicht klar unterstreichen. Bezüglich des Auftretens von Hypotension, wies Zangrillo et al. 2009 im Gegensatz zu dem jetzt durchgeführten Review einen jedoch nicht signifikanten Vorteil für das andere wirksame Medikament bzw. Placebo nach (OR=2,73 [95% KI 0,83 bis 9,04] p=0,10). Allerdings wird bei den Studien (kardiale Operationen) im vorliegenden Review nur in jeweils 2 Studien von Herzrhythmusstörungen und Hypotension berichtet, sodass es schwierig ist, daraus Schlussfolgerungen zu ziehen.

Eine Meta-Analyse randomisierter klinischer Studien zum perioperativen Einsatz von Esmolol in nichtkardialen operativen Eingriffen wurde 2010 von Landoni et al. mit 32 Studien und 1765 Patienten durchgeführt. Wie auch bei Zangrillo et al. 2009 wurden dabei andere primäre und sekundäre Endpunkte als im jetzigen Review festgelegt. Damit erfolgten keine Analyse von Blutdruck- und Herzfrequenzveränderungen und somit keine Beurteilung des

Behandlungseinflusses von Esmolol auf hämodynamische Effekte im Rahmen nichtkardialer operativer Eingriffe. Im Vergleich zu Zangrillo et al. 2009 und dem vorliegenden Review zeigte auch der Review von Landoni et al. 2010 ein geringeres Auftreten perioperativer Ischämien unter Esmolol als unter Verwendung eines anderen wirksamen Medikamentes oder Placebos (OR=0,16 [95% KI 0,05 bis 0,54] p=0,003). Keine signifikanten Unterschiede fanden Landoni et al. 2010 bezüglich des Auftretens von Herzrhythmusstörungen [OR=0,52 [95% KI 0,23 bis 1,18] p=0,12) und Hypotension (OR=0,41 [95% KI 0,22 bis 0,79] p=0,17) unter Esmolol und einem anderen wirksamen Medikament oder Placebo bei nichtkardialen Eingriffen. Auch in dem jetzt durchgeführten Review konnte kein klarer Unterschied im Auftreten von Herzrhythmusstörungen gefunden werden. Hypotension trat jedoch unter Esmolol häufiger auf als in der Vergleichsgruppe. Allerdings, wie bereits oben erwähnt, sind diese Schlussfolgerungen mit Vorbehalt zu werten, da sich bei den Studien (nichtkardiale Operation) im vorliegenden Review nur bei acht Studien Angaben zu Hypotension und Herzrhythmusstörungen finden.

In den Meta-Analysen von Zangrillo et al. 2009 und Landoni et al. 2010 ist kritisch anzumerken, dass beide im Gegensatz zum vorliegenden Review alle Studien, sowohl solche, welche Esmolol mit einem anderen wirksamen Medikament vergleichen, als auch die, welche Esmolol mit Placebo vergleichen in einer Analyse zusammengefasst und keine Subgruppenanalysen durchgeführt haben. Wie auch in diesem Review ist der Einfluss der unterschiedlichen Dosierungen und Applikationen von Esmolol und dem Vergleichsmedikament auf die Ergebnisse in den beiden Reviews von Zangrillo und Landoni nicht eindeutig eruierbar. Beide Reviews sind in Bezug auf die Anzahl der eingeschlossenen Studien und Patienten umfangreicher als der jetzt durchgeführte Review, aber dennoch auch durch verschiedene bereits beschriebene limitierende Aspekte nicht im höchsten Qualitätslevel anzusiedeln.

Die Beurteilung der Wirksamkeit von Esmolol hinsichtlich hämodynamischer Veränderungen, wie Blutdruck- und Herzfrequenzveränderungen, erfolgte in einer Meta-Analyse von Figueredo und Garcia-Fuentes mit 38 randomisierten klinische Studien und 2009 Patienten im Jahr 2001. Allerdings wird darin ausschließlich auf die hämodynamischen Veränderungen, hervorgerufen durch Laryngoskopie und Intubation, fokussiert. Die Art, der Verlauf und die Dauer des operativen Eingriffes werden im Gegensatz zum vorliegenden Review nicht berücksichtigt. Es zeigten sich eine deutlichere Reduktion des SBP unter Esmolol (13,8%) als unter Placebo (6,1%) nach Verabreichung und ein geringerer Anstieg unter Esmolol (9,1%) als unter Placebo (26,3%) nach Laryngoskopie und Intubation. Ähnliche Ergebnisse zeigten sich auch beim DBP (Reduktion um 6,8% unter Esmolol vs. 3,4% unter Placebo nach Verabreichung und geringerer Anstieg um 22,8% unter Esmolol vs. 34,2% unter Placebo nach Laryngoskopie und Intubation)

und beim MAP (Reduktion um 10,1% unter Esmolol vs. 2,6% unter Placebo nach Verabreichung und geringerer Anstieg um 10,6% unter Esmolol vs. 21,4% unter Placebo nach Laryngoskopie und Intubation). Auch bezüglich der HR konnte ein klarer Vorteil für Esmolol nachgewiesen werden (nach Verabreichung 4,2% unter Baseline bei Esmolol vs. 7,2% über Baseline bei Placebo bzw. nach Laryngoskopie und Intubation geringerer Anstieg um 9,3% unter Esmolol vs. 29,6% unter Placebo). Vergleiche der Ergebnisse zum vorliegenden Review sind jedoch aufgrund der Fokussierung auf Laryngoskopie und Intubation ohne Bezugnahme auf einen operativen Eingriff schwierig zu ziehen. Hinsichtlich des SBP konnte auch im vorliegenden Review ein klinisch relevanter Vorteil für Esmolol beim Vergleich mit Placebo in den Subgruppen der kardialen Operationen, der nichtkardialen Operationen und der Elektrokonvulsiven Therapie gezeigt werden. Auch in Bezug auf den MAP konnte in den Subgruppen nichtkardiale Operationen und Elektrokonvulsive Therapie ein klinisch relevanter Vorteil für Esmolol im Vergleich zu Placebo nachgewiesen werden. Beim DBP war ein klinisch relevanter Vorteil für Esmolol im Vergleich zu Placebo zumindest in der Subgruppe der nichtkardialen Operationen auszumachen. Bei Betrachtung der HR zeigte sich beim Vergleich von Esmolol mit Placebo ein klinisch relevanter Vorteil für Esmolol in der Subgruppe der nichtkardialen Operationen und der Elektrokonvulsiven Therapie. Beim Vergleich mit anderen wirksamen Medikamenten zeigten sich überwiegend keine klinisch relevanten Unterschiede. In dem Review von Figueredo und Garcia-Fuentes 2001 finden sich keine Angaben zur Heterogenität der eingeschlossenen Studien, dennoch sollte die Zusammenfassung aller Studien abhängig von Art und Umfang des operativen Eingriffs und des damit assoziierten teilweise sehr unterschiedlichen Patientenkontexts kritisch bewertet werden. Im Gegensatz zu Zangrillo et al. 2009, Landoni et al. 2010 und dem jetzt durchgeführten Review, erfolgte in dem Review von Figueredo und Garcia-Fuentes 2001 eine Subgruppenanalyse hinsichtlich unterschiedlicher Dosierungen von Esmolol. Dabei zeigte sich, wie zu erwarten, ein stärkerer Einfluss von Esmolol auf den SBP und DBP, sowie auf die HR bei höherer Dosierung. Auf Grundlage dessen wurde auch untersucht, welche Dosierung und Applikation von Esmolol, zu den besten Ergebnissen bezüglich Herzfrequenz- und Blutdruckkontrolle führt. Die besten Ergebnisse zur Kontrolle der Herzfrequenz, gemessen nach Laryngoskopie und Intubation, wurden mit einer Initialdosis von 500 µg/kg/min über 4 min, gefolgt von einer Infusion mit 200-300 µg/kg/min, erzielt. Ein Bolus von 200 mg erzielte die beste Reduktion des Blutdruckes, gemessen vor Laryngoskopie und Intubation. Eine Initialdosis von 500 mg/kg/min über 1-4 min, gefolgt von einer Infusion mit 200-300 µg/kg/min, welche Figueredo und Garcia-Fuentes aus ihrer Meta-Analyse als ideale Dosierung ableiten, findet sich im vorliegenden Review nur bei zwölf Studien (Girard et al. 1986, Newsome et al. 1986, Gray et al. 1987, Nicolson et al. 1990, Howie et al. 1990, Blau et al. 1992, Howie et al. 1992, Boezaart et al. 1995, Cork et al. 1995, Cork et al. 1995a, Ayoso et al. 1997 und Zvara et al. 1997).

Die Sicherheit des perioperativen Einsatzes von Esmolol hinsichtlich des Auftretens von Hypotension wurde 2011 in einer Meta-Analyse aus 67 Studien mit 3766 Patienten von Yu et al. untersucht. Die dosisassoziierten Effekte von Esmolol auf Herzfrequenz und Blutdruck, sowie das Auftreten von myokardialen Ischämien und Myokardinfarkten wurden sekundär analysiert. In der Meta-Analyse wiesen Yu et al. 2011 nach, dass die Chance für das Auftreten einer Hypotension im Rahmen eines nichtkardialen operativen Eingriffes unter Esmolol doppelt so hoch ist wie unter Placebo oder einem vergleichbaren Medikament (OR=2,13 [95% KI 1,49 bis 3,04]). Auch im vorliegenden Review zeichnet sich ab, dass Hypotensionen unter Esmolol häufiger auftreten als unter Placebo oder einem anderem wirksamen Medikament. Bei Yu et al. 2011 zeigte sich zudem, dass eine Hypotension im Allgemeinen häufiger auftritt, wenn Esmolol als Bolus, anstatt als Infusion, verabreicht wird (RR=1,47 [95% KI 1,4 bis 1,56]). Erfolgt jedoch eine Reduktion der initialen Bolus Dosis (< 500 µg/kg) und wird auf eine fixes Dosierschema zugunsten einer Titration von Esmolol verzichtet, lässt sich das Auftreten von Hypotension vermindern und damit die Sicherheit des perioperativen Einsatzes erhöhen (Yu et al. 2011). Des Weiteren zeigten Yu et al. 2011 in ihrem Review, ähnlich wie im vorliegenden Review, dass die intraoperative Applikation von Esmolol zur einer signifikanten Reduktion des Blutdruckes und der Herzfrequenz führt (weighted mean difference (WMD) 13,4 mmHg [95% KI 11,2 bis 15,1] und WMD -13,5 min⁻¹[95% KI -15,6 bis 11,5]). Wie auch im Review von Figueredo und Garcia-Fuentes 2001, kommt es unter Applikation einer höheren Dosis von Esmolol, auch zu einer größeren Reduktion des Blutdruckes und der Herzfrequenz. Hinsichtlich der Reduktion des Auftretens myokardialer Ischämien unter Esmolol stärken Yu et al. 2011 die Ergebnisse von Zangrillo et al. 2009 und Landoni et al. 2010. Mit 67 eingeschlossenen Studien und insgesamt 3766 Patienten stellt Yu et al. 2011 den bisher größten und umfangreichsten Review zum perioperativen Einsatz von Esmolol dar. Er hat gezeigt, dass Esmolol dosisabhängig effektiv Blutdruck und Herzfrequenz im Rahmen eines nichtkardialen operativen Eingriffes senken kann. Das Risiko einer Hypotension unter Esmolol kann zudem unter Berücksichtigung der Applikation reduziert werden. Yu et al. 2011 unterstreicht und stärkt damit das Ergebnis und die Schlussfolgerung des jetzt durchgeführten Reviews. Zu kritisieren ist jedoch, dass auch hier keine Subgruppen vor Durchführung der Meta-Analyse gebildet wurden, wie Yu et al. 2011 auch selbst als limitierend betrachten und eine post hoc Subanalyse durchführten, in der sie zum einen Studien mit dem Einsatz vom Esmolol zum Ziel der kontrollierten Hypotension und zum anderen Studien mit dem Einsatz von Esmolol zur Behandlung von Hypertension, Tachykardie oder beidem, eliminierten. Des Weiteren wurden wie auch bei Zangrillo et al. 2009 und Landoni et al. 2010 alle Studien, also sowohl die Studien, in denen Esmolol mit Placebo verglichen wird, als auch die Studien, bei denen ein Vergleich mit einem anderen wirksamen Medikament erfolgt, in einer Analyse zusammengefasst.

Limitierend und damit kritisch zu bewerten ist, dass bei allen bisher durchgeführten Reviews, einschließlich des vorliegenden, die meisten eingeschlossenen Studien vor mehr als 15 Jahren durchgeführt und veröffentlicht wurden. Daher sind viele der eingeschlossenen Studien hinsichtlich der methodischen Qualität suboptimal und fehlende Informationen können nur in seltenen Fällen von den Autoren angefordert werden. Zudem haben die in die Meta-Analysen eingeschlossenen Studien eine geringe Gesamtanzahl an Patienten. Kleine Studien werden häufig nur bei Signifikanz ihrer Ergebnisse veröffentlicht, mit einem höheren Risiko von Publikationsbias und haben daher die Tendenz die Wirksamkeit zu überschätzen bzw. sind häufig „underpowered“, um Nebenwirkungen zu zeigen (Yu et al. 2011). Es sind daher weitere Studien mit großen Patientenzahlen und von hoher methodischer Qualität notwendig, um die bisherigen Ergebnisse und Schlussfolgerungen zu stärken.

4.4. Betrachtung aktueller Leitlinien

Betrachtet man aktuelle Leitlinien zum perioperativen Einsatz, so lassen sich lediglich Empfehlungen zur Anwendung von Betablockern allgemein im Rahmen nichtkardialer Operationen finden. In der ESC-Leitlinie „Präoperative kardiale Risikoeinschätzung und perioperatives kardiales Management bei nichtkardialen chirurgischen Eingriffen“ werden dabei u.a. folgende Empfehlungen zum Einsatz von Betablockern gegeben (Kelm et al. ESC-Pocket-Leitlinien 2011, Poldermans et al. ESC Guidelines 2009):

- Betablocker werden bei Patienten vor geplanten chirurgischen Hochrisikoeingriffen empfohlen (Empfehlungsgrad I, Evidenzgrad B).
- Betablocker sollten bei Patienten vor geplanten chirurgischen Eingriffen mit mittlerem Risiko in Erwägung gezogen werden (Empfehlungsgrad IIa, Evidenzgrad B).
- Betablocker können bei Patienten vor geplanten chirurgischen Eingriffen mit niedrigem chirurgischem Risiko und bestehenden Risikofaktor (en) in Erwägung gezogen werden (Empfehlungsgrad IIb, Evidenzgrad B).
- Die hochdosierte perioperative Gabe von Betablockern ohne Titration wird nicht empfohlen (Empfehlungsgrad III, Evidenzgrad A).
- Betablocker werden bei Patienten vor geplanten chirurgischen Eingriffen mit niedrigem Risiko und fehlenden Risikofaktoren nicht empfohlen (Empfehlungsgrad III, Evidenzgrad B).
- Die Betablockerdosierung sollte auftitriert werden: Dies erfordert den Beginn der Therapie optimal 30 Tage, wenigstens eine Woche vor dem chirurgischen Eingriff. Es wird empfohlen mit einer täglichen Dosis von 2,5 mg Bisoprolol oder 50 mg Metoprololsuccinat zu beginnen und die Dosierung vor dem Eingriff anzupassen, um

eine Herzfrequenz zwischen 60 und 70 Schlägen pro Minute bei einem systolischen Blutdruck > 100 mmHg zu erreichen (Empfehlungsgrad I, Evidenzgrad B).

Der Beginn und die optimale Dosierung der Betablocker-Therapie sind eng verzahnt (Kelm et al. ESC-Pocket-Leitlinien 2011, Poldermans et al. ESC Guidelines 2009). Das postoperative Outcome ist bei Patienten mit niedriger Herzfrequenz verbessert (Feringa et al. 2006). Andererseits müssen Bradykardien oder Hypotonien vermieden werden. Dies unterstreicht, dass eine Übertherapie mit fixiert hohen Initialdosierungen unbedingt zu vermeiden ist (Kelm et al. ESC-Pocket-Leitlinien 2011, Poldermans et al. ESC Guidelines 2009). Die optimale Dauer der perioperativen Betablocker - Therapie kann nicht aus randomisierten Studien abgeleitet werden. Aktuelle Konzepte der Kardioprotektion haben zu der Empfehlung geführt, selektive β_1 Blocker ohne intrinsische sympathomimetische Aktivität und mit einer langen Halbwertszeit, wie z. B. Bisoprolol zu verwenden (Poldermans et al. ESC Guidelines 2009).

Ein Update der ACCF/AHA Leitlinie zur perioperativen Betablocker - Therapie unterscheidet sich dabei nur wenig von der Europäischen Leitlinie. Diese Unterschiede zeigen sich vor allem in Empfehlungsgrad und Evidenzgrad. In den Anlagen 8 und 9 sind die Definitionen der einzelnen Empfehlungsgrade und Evidenzgrade tabellarisch zusammengefasst. Folgende Empfehlungen ergeben sich aus der ACCF/AHA Leitlinie (Fleisher et al. ACCF/AHA Perioperative Guidelines 2009):

- Betablocker sind wahrscheinlich bei Patienten, die sich einem gefäßchirurgischen Eingriff unterziehen und ein erhöhtes kardiales Risiko infolge KHK (Evidenzgrad B) oder von (mehr als einem) klinischen Risikofaktoren (Evidenzgrad C) aufweisen, empfehlenswert (Empfehlungsgrad IIa).
- Betablocker sind sinnvoll bei Patienten mit KHK oder erhöhtem kardialen Risiko, die sich einem chirurgischen Eingriff mittleren Risikos unterziehen (Empfehlungsgrad IIa, Evidenzgrad B).
- Der Nutzen von Betablockern ist bei Patienten, die sich entweder einem chirurgischen Eingriff mittleren Risikos oder einem gefäßchirurgischen Eingriff unterziehen und einen klinischen Risikofaktor ohne Nachweis einer KHK haben, unsicher (Empfehlungsgrad IIb, Evidenzgrad C).
- Der Nutzen von Betablockern ist bei Patienten, die sich einem gefäßchirurgischen Eingriff unterziehen und keine klinischen Risikofaktoren aufweisen unsicher (Empfehlungsgrad IIb, Evidenzgrad B).
- Betablocker sollten perioperativ nicht Patienten gegeben werden, die absolute Kontraindikationen gegenüber Betablockern aufweisen (Empfehlungsgrad III, Evidenzgrad C).

- Die routinemäßige Verabreichung von hochdosierten Betablockern ohne Titration ist nicht sinnvoll und kann für Patienten ohne derzeitige Betablocker-Therapie, die sich einem nichtkardialen chirurgischen Eingriff unterziehen, schädlich sein (Empfehlungsgrad III, Evidenzgrad B).

In beiden Leitlinien ist bemerkenswert, dass Empfehlungen der Klasse I und IIa auf dem Boden einer mäßigen bis teilweise geringen Evidenz (Grad B oder C) ausgesprochen wurden (Grünewald und Hanß 2012). Es sind weitere große randomisierte klinische Studien hinsichtlich des perioperativen Einsatzes einer Vielzahl unterschiedlicher Betablocker (allein in Deutschland sind mehr als zwanzig verschiedene im Handel) notwendig, um die bisher vorhandene wissenschaftliche Evidenz zu erweitern. Praktische Fragen nach dem Zeitpunkt, der Dauer, der Auswahl (Bisoprolol, Atenolol, Esmolol etc.) und der Dosis der Betablocker - Behandlung konnten bisher nicht in Form einer Leitlinie aufgrund mangelnder Evidenz hinreichend beantwortet werden. Präzise Empfehlungen zum Einsatz von Betablockern existieren momentan nur im Rahmen nichtkardialer chirurgischer Eingriffe. Dabei werden genauere Angaben bezüglich der Anwendung und Dosierung von Bisoprolol und Metoprolol gemacht. Eine konkrete Leitlinie, unter welchen genauen Umständen Esmolol perioperativ eingesetzt werden sollte, gibt es derzeit nicht.

4.5. Schlussfolgerungen für die klinische Praxis und für die Forschung

Esmolol ist ein wirksames Medikament zur Prävention und Therapie von hämodynamischen Effekten im Rahmen operativer und vergleichbarer Eingriffe. Es hat einen raschen Wirkeintritt und wird schnell und unabhängig von der Leber- und Nierenfunktion ausgeschieden. Zudem erlaubt es eine flexible, zielgesteuerte Einstellung durch individuelle Dosistitration. Aufgrund seiner kurzen Wirkdauer ermöglicht es eine gute Wirkungskontrolle. Mögliche Nebenwirkungen sind durch eine rasche Beendigung der Betablockade gut zu kontrollieren (Krumpl et al. 2012). Seine gute Steuerbarkeit ist ein klarer Vorteil gegenüber anderen Betablockern und anderen wirksamen Medikamenten im perioperativen Einsatz.

Jedoch ist die Evidenzdatenlage zum perioperativen Einsatz sehr mangelhaft. Aktuelle Leitlinien sprechen Empfehlungen ausschließlich für nichtkardiale Eingriffe aus und beziehen sich allgemein auf Betablocker, ohne dabei konkret auf die einzelnen Klassen der Betablocker unterschiedlicher Pharmakodynamik und Pharmakokinetik einzugehen. Hinsichtlich Zeitpunkt, Dauer und Applikation der Betablocker gibt es keine konkreten Angaben. Auch die Studienlage ist unübersichtlich, von mangelhafter methodischer Qualität und durch geringe Patientenzahlen gekennzeichnet. In Zukunft sind trotz der in zahlreicher Fachliteratur empfohlenen Anwendung

von Esmolol zur Senkung von Blutdruck- und Herzfrequenzanstiegen im Rahmen operativer Eingriffe weitere umfangreiche Studien mit hohem Evidenzniveau notwendig. Erst dann können entsprechende Leitlinien präzisiert werden. Es sollte eine weitere Differenzierung hinsichtlich der Anwendung kurz- und langwirksamer Betablocker erfolgen. Auch entsprechende Empfehlungen in Abhängigkeit vom jeweiligen operativen Risiko müssen neben Dosierungs- und Titrationsregime konkretisiert werden. Möglicherweise würde sich dann auch Esmolol mehr im klinischen Alltag etablieren.

5. Zusammenfassung

Das Auftreten von erhöhten Blutdrücken und von Herzfrequenzanstiegen im Rahmen eines operativen oder eines operationsähnlichen Eingriffs im Sinne einer elektrokonvulsiven Therapie ist ein häufiges perioperatives Ereignis. Neben ACE-Hemmern, α_1 -Adrenozeptor-Antagonisten, Calciumkanal-Blockern und Vasodilatoren werden in diesem Zusammenhang auch Betablocker zur Behandlung eingesetzt. Insbesondere Esmolol als hydrophiler, ultrakurzwirksamer, kardioselektiver Betablocker ohne intrinsische sympathomimetische Aktivität scheint wegen seiner guten Steuerbarkeit im Vergleich zu anderen Betablockern für den perioperativen Einsatz prädestiniert.

Die Beurteilung der Wirksamkeit von Esmolol zur Prävention und Behandlung von hämodynamischen Effekten wie Blutdruck- und Herzfrequenzanstiegen im Rahmen operativer oder operationsähnlicher Eingriffe stand im Mittelpunkt der Betrachtung.

Ziel dieser Arbeit war es, alle bisher publizierten, randomisierten klinischen Studien, die die Wirksamkeit und Effektivität von Esmolol im perioperativen Einsatz untersuchen, durch eine umfangreiche systematische Recherche in Datenbanken, Konferenzbänden und Referenzlisten der eingeschlossenen Studien zu ermitteln.

Die methodische Vorgehensweise wurde in einem zuvor erstellten Protokoll festgelegt. Zur Beurteilung der Effektivität und Sicherheit von Esmolol wurden im Rahmen der systematischen Übersichtsarbeit die Effekte auf vordefinierte primäre und sekundäre Endpunkte untersucht. Die maximale Veränderung des SBP bzw. die maximale Veränderung des MAP wurden dabei als primäre Endpunkte ausgewertet. Die maximale Veränderung der HR und des DBP während der Operation, sowie das Auftreten von Nebenwirkungen wurden als sekundäre Endpunkte ermittelt. Zudem erfolgte eine Gliederung der Interventionen in vier Subgruppen: Kardiale Operation, Nichtkardiale Operationen, Nichtkardiale Operationen mit kontrollierter Hypotension und Elektrokonvulsive Therapie.

Insgesamt wurden 1485 Studien zur Esmolol - Anwendung identifiziert. Davon entsprachen am Ende 50 Studien den vordefinierten Einschlusskriterien. Hierbei wurde die Esmolol-Behandlung einer Placebo- Behandlung oder einer Behandlung mit einem anderen wirksamen Medikament gegenübergestellt. Bei der Meta-Analyse wurden schließlich 44 Studien mit insgesamt 1559 Patienten berücksichtigt (Kardiale Operationen: 15 Studien mit 458 Patienten, Nichtkardiale Operationen: 20 Studien mit 889 Patienten, davon 4 Studien mit 104 Patienten kontrollierte Hypotension, Elektrokonulsive Therapie: 9 Studien mit 212 Patienten). Dabei zeigte sich, dass Esmolol im Vergleich zu Placebo Anstiege des Blutdruckes und der Herzfrequenz im Rahmen operativer und operationsähnlicher Eingriffe effektiv mindern kann, auch wenn nicht explizit in jeder Subgruppe ein statistisch signifikanter Vorteil für Esmolol nachweisbar war. So zeigten sich mehrheitlich geringere Werte bezüglich Blutdruck und Herzfrequenz in der Behandlungsgruppe Esmolol. Die Frage, ob es wirksamer als andere Medikamente ist, konnte jedoch nicht geklärt werden, da mehrheitlich keine wesentlichen Unterschiede nachweisbar waren. In 20 der 34 Studien, in denen von Nebenwirkungen berichtet wurde, traten Nebenwirkungen auf, wobei es unter insgesamt 677 Esmolol- Behandlungen bei 178 Patienten zu Nebenwirkungen kam. Die bekannten Nebenwirkungen waren schnell durch Dosisreduktion oder Beendigung der Behandlung reversibel.

Esmolol stellt ein wirksames und sicheres Medikament zur perioperativen Behandlung akuter Blutdruck- und Herzfrequenzanstiege dar. Es hat aufgrund seiner pharmakologischen Eigenschaften entscheidende Vorteile. Jedoch gibt es keine überzeugenden Daten aus randomisierten klinischen Studien, die eine klare Überlegenheit von Esmolol gegenüber anderen Medikamenten zeigen. Hinsichtlich dessen, aber auch genauerer Festlegungen, ab welchen hämodynamischen Veränderungen und mit welchem Titrationsschema Esmolol in Abhängigkeit vom operativen Risiko angewendet wird, bedarf es einer Erweiterung der bisherigen wissenschaftlichen Evidenz.

6. Literaturverzeichnis

ABDA Datenbank, Stand 15.3.1993, Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft, Deutsches Ärzteblatt 1993; 90(18): A1-1363.
<http://data.aerzteblatt.org/pdf/90/18/a1361.pdf>

Alexander R, Binns J, Hetreed M (1994) A controlled trial of the effects of esmolol on cardiac function. *British Journal of Anaesthesia* 72(5): 594-595.

Amr YM, Amin SM (2011) Effects of preoperative oral beta blocker versus intraoperative nitroprusside or esmolol on quality of surgical field during tympanoplasty. *Journal of Clinical Anesthesia* 23: 544-548.

Ayuso A, Luis M, Sala X, Sánchez J, Traserra J (1997) Effects of anesthetic technique on the hemodynamic response to microlaryngeal surgery. *The Annals of Otology, Rhinology, and Laryngology* 106(10/1): 863-868.

Baxter Healthcare GmbH (2009) Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) Esmolol (Brevibloc®).
www.baxter.at/downloads/aerzte_und_patienten/fachinfo/fi_brevibloc_10mg_ml.pdf

Baxter Healthcare Ltd. (2011) Brevibloc: UK summary of product characteristics.
www.ecomm.baxter.com/ecatalog/loadResource.do?bid=51368

Blau WS, Kafer ER, Anderson JA. (1992) Esmolol is more effective than sodium nitroprusside in reducing blood loss during orthognathic surgery. *Anesthesia & Analgesia* 75(2): 172-178.

Böttiger BW, Martin E (2001) Beta-Rezeptorenblocker verbessern postoperatives Überleben koronarer Risikopatienten. *Deutsches Ärzteblatt* 98(28-29): A1896-A1898.

Boezaart AP, van der Merwe J, Coetzee A (1995) Comparison of sodium nitroprusside- and esmolol-induced controlled hypotension for functional endoscopic sinus surgery. *Canadian Journal of Anaesthesia* 42(5/1): 373-376.

Castelli I, Steiner LA, Kaufmann MA, Alfillé PH, Schouten R, Welch CA, Drop LJ (1995) Comparative effects of esmolol and labetalol to attenuate hyperdynamic states after electroconvulsive therapy. *Anesthesia & Analgesia* 80(3): 557-561.

Chan AW, Altman DG (2005) Identifying outcome reporting bias in randomized trials on PubMed: review of publications and survey of authors. *BMJ* 330: 753.

Chauhan S, Saxena N, Rao BH, Singh RSK, Bhan A (1999) A comparison of esmolol & diltiazem for heart rate control during coronary revascularisation on beating heart. *Indian Journal of Medical Research* 110: 174-177.

Chia YY, Chan MH, Ko NH, Liu K (2004) Role of β -blockade in anaesthesia and postoperative pain management after hysterectomy. *British Journal of Anaesthesia* 93(6): 799-805.

Cohen MC, Aretz TH (1999) Histological analysis of coronary artery lesions in fatal postoperative myocardial infarction. *Cardiovascular Pathology Journal* 8(3): 133-9.

Coloma M, Chiu JW, White PF, Armbruster SC (2001) The use of esmolol as an alternative to remifentanyl during desflurane anesthesia for fast-track outpatient gynecologic laparoscopic surgery. *Anesthesia & Analgesia* 92(2): 352-357.

- Cork RC, Azari DM, McQueen KAK, Aufderheide S, Mitchell M, Naraghi M (1995a) Effect of esmolol given during cardiopulmonary bypass on fractional area of contraction from transesophageal echocardiography. *Anesthesia & Analgesia* 81 (2): 219-224.
- Cork RC, Kramer TH, Dreischmeier B, Behr S, DiNardo JA (1995b) The effect of esmolol given during cardiopulmonary bypass. *Anesthesia & Analgesia* 80(1): 28-40.
- Dawood MM, Gutpa DK, Southern J, Walia A, Atkinson JB, Eagle KA (1996) Pathology of fatal perioperative myocardial infarction: implications regarding pathophysiology and prevention. *International Journal of Cardiology* 57(1): 37-44.
- de Bruijn NP, Croughwell N, Reves JG (1987) Hemodynamic effects of esmolol in chronically β -blocked patients undergoing aortocoronary bypass surgery. *Anesthesia & Analgesia* 66(2): 137-141.
- Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG (editors) (2008) Chapter 9: Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (editors), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Chichester (UK): John Wiley & Sons, 2008.
- Dittrich S, Germanakis J, Dittrich H, Daehnert I, Ewert P, Alexi-Meskishvili V, Vogel M, Lange PE (2003) Comparison of sodium nitroprusside versus esmolol for the treatment of hypertension following repair of coarctation of the aorta. *Interactive Cardiovascular & Thoracic Surgery* 2(2): 111-115.
- Doblar DD, Lim YC, Baykan N, Frenette L (1996) A comparison of alfentanil, esmolol, lidocaine, and thiopental sodium on the hemodynamic response to insertion of headrest skull pins. *Journal of Clinical Anesthesia* 8(1): 31-35.
- Feringa HHH, Bax JJ, Boersma E, Kertai MD, Meij SH, Galal W, Schouten O, Thomson IR, Klootwijk P, van Sambeek MRHM, Klein J, Poldermans D (2006) High-dose beta-blockers and tight heart rate control reduce myocardial ischemia and troponin T release in vascular surgery patients. *Circulation* 114 (1): I-344–I-349.
- Figueredo E, Garcia-Fuentes EM (2001) Assessment of the efficacy of esmolol on the haemodynamic changes induced by laryngoscopy and tracheal intubation: A meta-analysis. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 45: 1011-1022.
- Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA et al. (2009) ACCF/AHA focused update on perioperative beta blockade incorporated into the ACC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery: a report of the American college of cardiology foundation/American heart association task force on practice guidelines. *Circulation* 120: e169–276.
- Garnock-Jones KP (2012) Esmolol. A review of its use in the short-term treatment of tachyarrhythmias and the short-term control of tachycardia and hypertension. *Drugs* 72 (1):109-132.
- Gibson BE, Black S, Maass, L, Cucchiara, RF (1988) Esmolol for the control of hypertension after neurologic surgery. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 44(6): 650-653.
- Girard D, Shulman BJ, Thys DM, Mindich BP, Mikula SK, Kaplan JA (1986) The safety and efficacy of esmolol during myocardial revascularization. *Anesthesiology* 65(2): 157-164.

- Gökçe BM, Karabiyik L, Karadenizli Y (2009) Hypotensive anesthesia with Esmolol. Assessment of hemodynamics, consumption of anesthetic drugs, and recovery. *Saudi Medical Journal* 30(6): 771-777.
- Gold MI, Sacks DJ, Grosnoff DB, Herrington C, Skillman CA (1989) Use of esmolol during anesthesia to treat tachycardia and hypertension. *Anesthesia & Analgesia* 68(2): 101-104.
- Gorczyński RJ, Shaffer JE, Lee RJ (1983) Pharmacology of ASL-8052, a novel beta-adrenergic receptor antagonist with an ultrashort duration of action. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 5(4): 668-677.
- Gray RJ (1988) Managing critically ill patients with esmolol. An ultra short-acting beta-adrenergic blocker. *CHEST* 93(3): 398-403.
- Gray RJ, Bateman TM, Czer LSC, Conklin C, Matloff JM (1985) Use of esmolol in hypertension after cardiac surgery. *The American Journal of Cardiology* 56(11): 49F-56F.
- Gray RJ, Bateman TM, Czer LSC, Conklin C, Matloff JM (1987) Comparison of esmolol and nitroprusside for acute post-cardiac surgical hypertension. *The American Journal of Cardiology* 59(8): 887-891.
- Green S, Higgins JPT, Alderson P, Clarke M, Mulrow CD, Oxman AD (editors) (2008). Chapter 1: Introduction. In: Higgins JPT, Green S (editors), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Chichester (UK): John Wiley & Sons, 2008.
- Grünewald M, Hanß (2012) Perioperative Therapie mit Beta-Adrenozeptor-Blockern. In: Eckart J, Jaeger K, Möllhoff T (Hrsg.) *Anästhesiologie - Kompendium und Repetitorium zur interdisziplinären Weiter- und Fortbildung*. Ecomed-Medizin, ISBN 978-3-609-71361-8, 2012.
- Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, Schünemann HJ; GRADE Working Group (2008a) GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 336 (7650): 924-6.
- Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Vist GE, Falck-Ytter Y, Schünemann HJ; GRADE Working Group (2008b) GRADE: what is "quality of evidence" and why is it important to clinicians? *BMJ*. 336(7651): 995-8.
- Hanada S, Kawakami H, Goto T, et al. (2006) Hypertension and anesthesia. *Current opinion in Anaesthesiology* 19(3): 315-9.
- Harrison L, Ralley FE, M.B.Ch.B., Wynands JE, Ross Robbins G, Sami M, Ripley R, Fullerton HA (1987) The role of an ultra short-acting adrenergic blocker (Esmolol) in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Anesthesiology* 66: 413-418.
- Hayakawa H, Shimizu M, Nishida A, Motohashi N, Yamawaki S (1994) Increase in serotonin 1A receptors in the dentate gyrus as revealed by autoradiographic analysis following repeated electroconvulsive shock but not imipramine treatment. *Neuropsychobiology* 30(2-3): 53-6.
- Higgins JPT, Altman DG (editors) (2008). Chapter 8: Assessing risk of bias in included studies. In: Higgins JPT, Green S (editors), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Chichester (UK): John Wiley & Sons, 2008.

Higgins JPT, Deeks JJ, Altman DG (editors) (2008). Chapter 16: Special topics in statistics. In: Higgins JPT, Green S (editors), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Chichester (UK): John Wiley & Sons, 2008.

Howie MB, Black HA, Zvara D, McSweeney TD, Martin DJ, Coffman JA (1990) Esmolol reduces autonomic hypersensitivity and length of seizures induced by electroconvulsive therapy. *Anesthesia & Analgesia* 71(4): 384-388.

Howie MB, Hiestand DC, Zvara DA, Kim PY, McSweeney TD, Coffman JA (1992) Defining the dose range for esmolol used in electroconvulsive therapy hemodynamic attenuation. *Anesthesia & Analgesia* 75(5): 805-810.

Keefe DL, Somberg JC (1986) Esmolol: a novel ultra-short-acting beta-blocking agent. *Journal of Clinical Pharmacology* 26(1): A1-A2.

Kelm M, Hennerici MG, Lauer T, Leschke M, Osterhues HH, Osterspey A (2011) ESC-Pocket-Leitlinien 2011: Präoperative kardiale Risikoeinschätzung und perioperatives kardiales Management bei nichtkardialen chirurgischen Eingriffen. Adaptiert an die "ESC Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery. The task force for preoperative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery of the European Society of Cardiology (ESC) and endorsed by the European Society of Anaesthesiology (ESA)." *European Heart Journal* 2009; 30: 2769–2812.

http://leitlinien.dgk.org/files/2011_Pocket-Leitlinien_Risikoeinschaetzung_Management.pdf

Kling D, Boldt J, Zickmann B, Dapper F, Hempelmann G (1990) The hemodynamic effects of a treatment with beta-receptor blockers during coronary surgery. A comparison between acebutolol and esmolol. *Der Anaesthesist* 39(5): 264-268.

Koivusalo AM, Scheinin M, Tikkanen I, Yli-Suomu T, Ristkari S, Laakso J, Lindgren L (1998) Effects of esmolol on haemodynamic response to CO₂ pneumoperitoneum for laparoscopic surgery. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 42(5): 510-517.

Kol IO, Kaygusuz K, Yildirim A, Dogan M, Gursoy S, Yucel E, Mimaroglu C (2009) Controlled Hypotension with Desflurane combined with Esmolol or Dexmedetomidine during tympanoplasty in adults: A double-blind, randomized, controlled Trial. *Current Therapeutic Research* 70(3): 197-208.

Korpinen R, Simola M, Saarnivaara L (1997) Effect of esmolol on the heart rate, arterial pressure and electrocardiographic changes during laryngomicroscopy. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 41(3): 371-375.

Korpinen R, Simola M, Saarnivaara L (1998) Effect of esmolol on the hemodynamic and electrocardiographic changes during laryngomicroscopy under propofol-alfentanil anesthesia. *Acta Anaesthesiologica Belgica* 49(2): 123-132.

Kovac AL, Goto H, Arakawa K, Pardo MP (1990) Esmolol bolus and infusion attenuates increases in blood pressure and heart rate during electroconvulsive therapy. *Canadian Journal of Anaesthesia* 37(1): 58-62.

Kovac AL, Goto H, Pardo MP, Arakawa K (1991) Comparison of two esmolol bolus doses on the haemodynamic response and seizure duration during electroconvulsive therapy. *Canadian Journal of Anaesthesia* 38(2): 204-209.

Krumpl G, Domanovits H, Stix G, Heinz G (2012) Esmolol in Kardiologie, Notfall-und Intensivmedizin. "Meet the Expert" Meeting – 5. März 2012, Wien. Zusammengefasst von N. Hasenöhr. Journal für Kardiologie – Austrian Journal of Cardiology 2012; 19 (Suppl B): 2-8.

Landoni G, Turi S, Biondi-Zoccai G, Bignami E, Testa V, Belloni I, Cornero G, Zangrillo A (2010) Esmolol reduces perioperative ischemia in noncardiac surgery: A meta-analysis of randomized controlled studies. Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia 24 (2): 219-229.

Lefebvre C, Manheimer E, Glanville J (2008). Chapter 6: Searching for studies. In: Higgins JPT, Green S (editors), Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Wiley, 2008.

Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, the PRISMA Group (2009) Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6 (7):1-6.

Moher D, Schulz KF, Altman DG, for the CONSORT Group* (2001) The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomised trials. Lancet 357: 1191–94.

Muzzi DA, Black S, Losasso TJ, Cucchiara RF (1990) Labetalol and esmolol in the control of hypertension after intracranial surgery. Anesthesia & Analgesia 70(1): 68-71.

Muzzi DA, Cucchiara RF, Oliver SB (1988) Labetalol and esmolol in the control of hypertension following intracranial surgery. Anesthesiology Review 15(5): 62-63.

Neustein SM, Bronheim DS, Lasker S, Reich DL, Thys DM (1994) Esmolol and intraoperative myocardial ischemia: a double-blind study. Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia 8(3): 273-277.

Newsome LR, Roth JV, Hug Jr. CC, Nagle D (1986) Esmolol attenuates hemodynamic responses during fentanyl-pancuronium anesthesia for aortocoronary bypass surgery. Anesthesia & Analgesia 65(5): 451-456.

Nicolson SC, Jobes DR, Quinlan JJ (1990) Cardiovascular effects of esmolol in patients anesthetized with sufentanil-pancuronium for myocardial revascularization. Journal of Cardiothoracic Anesthesia 4(5/2): 55-58.

OCEBM Levels of Evidence Working Group*. "The Oxford 2011 Levels of Evidence".

Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>

* OCEBM Table of Evidence Working Group = Jeremy Howick, Iain Chalmers (James Lind Library), Paul Glasziou, Trish Greenhalgh, Carl Heneghan, Alessandro Liberati, Ivan Moschetti, Bob Phillips, Hazel Thornton, Olive Goddard and Mary Hodgkinson.

O'Connor CJ, Rothenberg DM, Soble JS, Macioch JE, McCarthy R, Neumann A, Tuman KJ (1996) The effect of esmolol pretreatment on the incidence of regional wall motion abnormalities during electroconvulsive therapy. Anesthesia & Analgesia 82(1): 143-147.

O'Connor D, Green S, Higgins JPT (editors) (2008). Chapter 5: Defining the review question and developing criteria for including studies. In: Higgins JPT, Green S (editors), Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Chichester (UK): John Wiley & Sons, 2008.

- O'Flaherty D, Husain MM, Moore M, Wolff TR, Sills S, Giesecke AH (1992) Circulatory responses during electroconvulsive therapy. The comparative effects of placebo, esmolol and nitroglycerin. *Anaesthesia* 47(7): 563-567.
- Orme R, Leslie K, Umranikar A, Ugoni A (2002) Esmolol and anesthetic requirement for loss of responsiveness during propofol anesthesia. *Anesthesia and Analgesia* 94(1): 112-116.
- Ornstein E, Matteo RS, Weinstein JA, Schwartz AE (1988) A controlled trial of esmolol for the induction of deliberate hypotension. *Journal of Clinical Anesthesia* 1(1): 31-35.
- Ornstein E, Young WL, Ostapkovich N, Matteo RS, Diaz J (1991) Deliberate hypotension in patients with intracranial arteriovenous malformations: esmolol compared with isoflurane and sodium nitroprusside. *Anesthesia & Analgesia* 72(5): 639-644.
- Poldermans D, Bax JJ, Boersma E et al. (2009) Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery. The task force for preoperative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery of the European Society of Cardiology (ESC) and endorsed by the European Society of Anaesthesiology (ESA). *European Heart Journal* 30: 2769–2812.
- Ressing M, Blettner M, Klug SJ (2009) Systematische Übersichtsarbeiten und Metaanalysen: Teil 6 der Serie zur Bewertung wissenschaftlicher Publikationen (Systematic Literature Reviews and Meta-Analyses—Part 6 of a Series on Evaluation of Scientific Publications) *Deutsches Ärzteblatt* 106(27): 456-63.
- Reves JG, Croughwell ND, Hawkins E, Smith LR, Jacobs JR, Rankin S, Lowe J, VanTrigt P (1990) Esmolol for treatment of intraoperative tachycardia and/or hypertension in patients having cardiac operations. Bolus loading technique. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular surgery* 100(2): 221-227.
- Reves JG, Flezzani P (1985) Perioperative Use of Esmolol. *The American Journal of Cardiology* 56: 57F-62F.
- Rosenbaum PR, Rubin DB (1983) The central role of the Propensity Score in observational studies for causal effects. *Biometrika* 70 (1): 41-55.
- Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS (1996) Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *British Medical Journal* 312 (7023):71-72.
- Sandler AN, Leitch LF, Badner NH, Colmenares M, Kimball B (1990) Esmolol compared with placebo in preventing increases in heart rate and blood pressure during rigid bronchoscopy. *Journal of Cardiothoracic Anesthesia* 4(5/2): 44-50.
- Schulz KF, Altman DG, Moher D, CONSORT Group (2010) CONSORT 2010 Statement: Updated Guidelines for Reporting Parallel Group Randomised Trials. *PLoS Med* 7(3): e1000251. doi:10.1371/journal.pmed.1000251
- Shah N, DelValle O, Edmondson R, Zaccari J, Bedford R, Herr H (1993) Esmolol or sodium nitroprusside for induced hypotension during isoflurane anesthesia. *Vascular Surgery* 27(9): 681-686.
- Shea B, Grimshaw J, Wells G, Boers M, Andersson N, Hamel C et al. (2007) Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Medical Research Methodology* 7:10.

- Shrestha S, Shrestha BR, Thapa C, Pradhan SN, Thapa R, Adhikari S (2007) Comparative study of esmolol and labetalol to attenuate haemodynamic responses after electroconvulsive therapy. *Kathmandu University Medical Journal (KUMJ)* 5(3): 318-323.
- Singh PP, Dimich I, Sampson I, Sonnenklar N (1992) A comparison of esmolol and labetalol for the treatment of perioperative hypertension in geriatric ambulatory surgical patients. *Canadian Journal of Anaesthesia* 39(6): 559-562.
- Sum CY, Yacobi A, Kartzinel R, Stampfli H, Davis CS, Lai CM (1983) Kinetics of Esmolol, an ultra-short-acting beta blocker, and of its major metabolite. *Clinical Pharmacology and Therapy* 34: 427-434.
- Tempe DK, Mulchandani P, Tandon MS, Mehta N, Tomar AS, Banerjee A, Khanna SK (1999) Control of tachycardia and hypertension following coronary artery bypass graft surgery: Efficacy and haemodynamic effects of esmolol. *Indian Heart Journal* 51(3): 294-300.
- Thygesen K, Alpert JS, White HD, Jaffe AS, Apple FS, Galvani M, et al (2007) Universal definition of myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology* 50(22): 2173-2195.
- Unverzagt S, Feutlinske A-K, Burgdorff A-M, Förster A, Werdan K (2010) Wirksamkeit von Esmolol auf Herz-Kreislauf-Parameter und Herzrhythmusstörungen bei kardiologischen Patienten – Metaanalyse. Medizinische Fakultät/Universitätsklinikum der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Institut für Medizinische Epidemiologie, Biometrie und Informatik, Koordinierungszentrum für Klinische Studien, Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin III S.1-68 (unveröffentlicher Forschungsbericht).
- van den Berg AA, Savva D, Honjol NM (1997) Attenuation of the haemodynamic responses to noxious stimuli in patients undergoing cataract surgery. A comparison of magnesium sulphate, esmolol, lignocaine, nitroglycerine and placebo given i.v. with induction of anaesthesia. *European Journal of Anaesthesiology* 14(2): 134-147.
- Varon J, Marik PE (2008) Perioperative hypertension management. *Vascular Health and Risk Management* 4(3):615-627.
- Viray R, Turlapaty P, Laddu A (1988) Esmolol: a short-acting titrable beta-blocker in acute myocardial ischemia. *International Journal of Clinical Pharmacology, Therapy and Toxicology* 26 (3): 153-161.
- Weinger MB, Partridge BL, Hauger R, Mirow A (1991) Prevention of the cardiovascular and neuroendocrine response to electroconvulsive therapy: I. Effectiveness of pretreatment regimens on hemodynamics. *Anesthesia & Analgesia* 73(5): 556-562.
- Whirley-Diaz J, Gold MI, Helfman SM, deLisser EA (1991) Can esmolol manage surgically-induced tachycardia? Bolus esmolol treatment of intra-operative tachycardia due to surgical stimulation. *Anaesthesia* 46(3): 220-223.
- White PF, Wang B, Tang J, Wender RH, Naruse R, Sloninsky A (2003) The effect of intraoperative use of esmolol and nicardipine on recovery after ambulatory surgery. *Anesthesia & Analgesia* 97(6): 1633-1638.
- Yu SKH, Tait G, Karkouti K, Wijeyesundera D, McCluskey S, Beattie WS (2011) The safety of perioperative Esmolol: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesia & Analgesia* 112 (2) 267-81.

Zangrillo A, Turi S, Crescenzi G, Oriani A, Distaso F, Monaco F, Bignami E, Landoni G (2009) Esmolol reduces perioperative ischemia in cardiac surgery: A meta-analysis of randomized controlled studies. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 23 (5): 625-632.

Zvara DA, Brooker RF, McCall WV, Foreman AS, Hewitt C, Murphy BA, Royster RL (1997) The effect of esmolol on ST-segment depression and arrhythmias after electroconvulsive therapy. *Convulsive Therapy* 13(3): 165-174.

7. Anlagen

7.1. Anlage 1: Übersicht der Suchstrategien

CENTRAL

Suche am 3.6.2009, Suche nach Keywörtern zur Intervention (1) und Indikation (2-13), Aktualisierung am 23.1.2012 (Suche in Title, Keyword, Abstract für Jahre 2009-2012), Anzahl der neuen Ergebnisse

Search strategy for CENTRAL on The Cochrane Library

- #1 Esmolol (289) / 24 (neu)
- #2 tachyarrhythmias (3) / 1
- #3 Arrhythmias, Cardiac (1506) / 3038
- #4 Emergencies / (997) / 1232
- #5 urgencies (23) / 147
- #6 Intraoperative complications (1334) / 476
- #7 Postoperative complications (12196) / 2560
- #8 Intubation, Intratracheal/ae (495) / 794
- #9 Laryngoscopy (907) / 170
- #10 hypertensive crisis.mp (67) / 4
- #11 hypertension.mp (23465) / 2363
- #12 rate pressure product (783) / 66
- #13 (#2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12) (39944) / 9422
- #14 (#1 and #13) (136) / 19

MEDLINE

Database: Medline (on Ovid) 1966 to present

Search Strategy:

Suche am 3.6.2009, Suche nach Keywörtern zur Intervention (1) und Indikation (2-13) Aktualisierung am 23.1.2012, Anzahl aller Ergebnisse wird angegeben

- 1 Esmolol.mp (883) / 988
- 2 tachyarrhythmias.mp (53) / 57
- 3 Arrhythmias, Cardiac.mp. or Arrhythmias, Cardiac/ (46241) / 48613
- 4 Emergencies.mp. or Emergencies / (36576) / 39492
- 5 Adult / or Hypertension / or Emergencies / or Middle Aged/ or urgencies.mp. or Emergency Service, Hospital / or Aged / (4508138) / 5017995
- 6 Intraoperative complications.mp. or Intraoperative Complications / (22802) / 26116
- 7 Postoperative complications.mp. or Postoperative Complications / (249870) / 275651
- 8 Intubation, Intratracheal /ae (5547) / 6096
- 9 Laryngoscopy.mp. or Laryngoscopy / (8826) / 10316
- 10 hypertensive crisis.mp (1016) / 1130
- 11 hypertension.mp (292582) / 321905
- 12 Middle Aged / or Oxygen Consumption/ or Coronary Disease / or Calcium Channel Blockers / or Hypertension / or Angina Pectoris / or Heart Rate / or Myocardium / or Blood Pressure/ or rate pressure product.mp. or Adult / (4453127) / 4931708, 539717 neue Ergebnisse
- 13 or / (2-12) (5032002) / 5260516
- 14 1 and 13 (668) / 588 da 12 schon auf 2009 - heute beschränkt wurde, bei Einschränkung auf 2009 - heute 69

EMBASE

Suche am 3.6.2009, Suche nach Keywörtern zur Intervention (1), Indikation (2-13) und Design der Studien (15-46)

- 1 Esmolol (2617)

2 Milrinone / or Supraventricular Tachycardia / or Adverse Drug Reaction / or Heart / or Heart Arrhythmia / or Heart Infarction / or Amiodarone / or Tachycardia / or Heart Ventricle Tachycardia / or tachyarrythmias.mp. or Drug Therapy / (520624)

3 Bradykinin / or Diuretic Agent / or Endothelin B Receptor Antagonist / or Dipeptidyl Carboxypeptidase Inhibitor / or Ramipril / or Antiarrhythmic Agent / or Heart Muscle Ischemia / or Heart Ventricle Arrhythmia / or Heart Arrhythmia / or Arrhythmias, Cardiac.mp. or Heart Infarction / (254010)

4 Emergencies / (4584)

5 urgencies (259)

6 Intraoperative complications.mp. or Perioperative Complication / (7368)

7 Postoperative complications.mp. or Postoperative Complication / (108096)

8 Intubation, Intratracheal /ae (2)

9 Laryngoscopy.mp. or Laryngoscopy / (7934)

10 hypertensive crisis.mp (1245)

11 hypertension.mp (272919)

12 Hypertension / or Blood Pressure / or Losartan / or Systolic Blood Pressure / or Enalapril / or Diazepam / or Verapamil / or Metoprolol Succinate / or Heart Rate / or rate pressure product.mp. or Amlodipine Besylate / (382155)

13 or / 2-12 (1079893)

14 (1 and 13) (2025)

15 Randomized Controlled Trial / (169345)

16 exp controlled clinical trial / (180524)

17 Randomized Controlled Trial / (169345)

18 random allocation.af. (640)

19 double blind method\$.pt,af. (244)

20 single-blind method\$.af. (43)

21 cross-over.mp. (12360)

22 Treatment Outcome / or Scoring System / or Outcomes Research / or propensity score.mp. or Statistical Analysis / (594429)

23 or / 15-22 (733390)

24 exp ANIMAL / (18276)

25 "not human\$.af. (697)

26 25 or 24 (18971)

27 23 not 26 (733185)

28 clinical trial\$.pt,af. (611030)

29 clinical trial\$.mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer name] (607657)

30 (clin\$ adj25 trial\$.ti,ot,ab. (148580)

31 ((singl\$ or doubl\$ or trebl\$ or tripl\$) adj (blind\$ or mask\$)).ti,pt,ot,ab. (94090)

32 placebo\$.af. (178539)

33 random\$.pt,af. (439992)

34 research design\$.af. (9909)

35 or / 28-34 (906221)

36 35 not 26 (905750)

37 36 not 27 (613056)

38 comparative stud\$.af. (150330)

39 evaluat\$ stud\$.af. (2665)

40 follow up stud\$.af. (22925)

41 prospective stud\$.pt,af. (133137)

42 (control\$ or prospectiv\$ or volunteer\$).ti,ot,ab. (1774655)

43 or / 38-42 (1909571)

44 43 not 26 (1906717)

45 44 not (27 or 37) (1455150)

46 27 or 37 or 45 (2801391)

47 46 and 14 (999)

7.2. Anlage 2: Datenextraktionsformular

ERFASSUNG GENERELLER INFORMATIONEN und PRÜFUNG DER EINSCHLUSSKRITERIEN DER STUDIE

Referenz der Studie (Titel, Autoren, Quelle, Publikationsjahr):

Förderung der Studie (Sponsor):

		ja	unklar	nein
1.	Studientyp Wurde der Einsatz von Esmolol randomisiert oder ist die Strukturgleichheit der Behandlungsgruppen durch eine Propensity-Score Analyse gewährleistet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2a.	Patiententyp: Entsprechen die Studienteilnehmer den Einschlusskriterien?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2b.	Interventionstyp Wurden Patienten in Gruppen Esmolol vs. Non-Esmolol (Placebo, andere Betablocker, Non-Dihydropyridine, Opioide, Labetalol, Nitroglycerin, Magnesiumsulfat, Ibutilid, Anästhetika, Clonidin, Nicardipine) randomisiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3	Werden Informationen zum den primären Endpunkten gegeben?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4	Erfolgte die Publikation in Englisch oder Deutsch?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Studie einschließen

Studie ausschließen

Unterschrift: _____

STUDIENCHARAKTERISTIKEN

Studiendesign

single

multicenter study

parallel groups

factorial design

Anzahl der Arme: _____

Studiendauer (Zeitraum der Effektmessung): _____

Enthält die Studie folgende Vergleiche:

1) Esmolol versus Placebo

ja

nein

2) Esmolol versus andere wirksame Medikamente

ja

nein

Beschreibung der Medikamente der Vergleichsgruppe:

andere Betablocker (Propranolol, Bisoprolol, Atenolol, Metoprolol, Landiolol)

Non-Dihydropyridine (Diltiazem, Verapamil)

Opioide (Fentanyl, Remifentanyl, Afentanyl)

Labetalol

Nitroglycerin

Magnesiumsulfat

Natriumnitroprussid

Anästhetika (Lidocain, Isofluran, Thiopental sodium)

Clonidin

Nicardipin

Andere (_____)

PATIENTENCHARAKTERISTIKEN

Einschlusskriterien:

Ausschlusskriterien:

Stichprobenumfang

Anzahl der eingeschlossenen Patienten: _____

Einverständniserklärung wurde zurückgezogen: _____

Studienabbrecher: _____

losses to follow-up: _____

cross-over: _____

absolute _____/percent _____

absolute _____/percent _____

absolute _____/percent _____

absolute _____/percent _____

Altersbegrenzung (>18 Jahre) ?

yes

no

Allgemeine Baseline-Daten

	Baseline	
	Esmolol	Vergleichsgruppe
Alter		
Gewicht		
Größe		
Art des operativen Eingriffs		
Einnahme anderer Medikamente		
HR		
SBP		
DBP		
MAP		

INTERVENTIONEN

Interventionsgruppe:

Dosierung der Medikamente:

Applikation der Medikamente:

Vergleichsgruppe:

Dosierung der Medikamente:

Applikation der Medikamente:

EINSCHÄTZUNG DER METHODISCHEN QUALITÄT

- “Ja“ bezeichnet ein geringes Risiko von Bias,
- „Nein“ ein hohes Risiko von Bias oder
- “Unklar” wenn das Risiko von Bias unbekannt ist; oder wenn Daten nicht relevant für die Studie ist

(gemäß Tabelle 8.5.c. in Cochrane Handbook: <http://www.cochrane-handbook.org/>)

		Beurteilung	Beschreibung
1.	Wie wurden Randomisierungslisten erstellt?		
2.	Wie wird die Geheimhaltung der Randomisierungszuweisung des nächsten Patienten gewährleistet?		
3.	Verblindung der Teilnehmer, Ärzte und der Endpunktermittler des primären Endpunktes?		
4.	Unvollständige Ermittlung des primären Endpunktes (Gründe für fehlende Werte in der Auswertung gegeben und plausibel)?		

5.	Wird über alle im Protokoll festgelegten Endpunkte berichtet?		
6.	Weitere Fehlerquellen (z.B. cross-over Effekte)?		

OUTCOMES/ENDPUNKTE

- Maximale systolische Blutdruckveränderung (=maximale Differenz ab Medikamentengabe im Beobachtungszeitraum) (mean±SD)
- Maximale diastolische Blutdruckveränderung (=maximale Differenz ab Medikamentengabe im Beobachtungszeitraum) (mean±SD)
- Maximale mittlere arterielle Blutdruckveränderung (=maximale Differenz ab Medikamentengabe im Beobachtungszeitraum) (mean±SD)
- Maximale Herzfrequenzveränderung (=maximale Differenz ab Medikamentengabe im Beobachtungszeitraum) (mean±SD)

Outcome	Esmolol	Vergleichsgruppe
SBP ± SD		
DBP ± SD		
MAP ± SD		
HR ± SD		

- Letalität Esmolol: absolute ____ / ____ / Vergleichsgruppe: absolute ____ / ____
- Wechsel zu einem anderen blutdrucksenkenden Medikament war notwendig
Esmolol: absolute ____ / ____ / Vergleichsgruppe: absolute ____ / ____
- Auftreten weiterer Nebenwirkungen

Nebenwirkungen	Esmolol Anzahl / Gesamtanzahl	Vergleichsgruppe Anzahl / Gesamtanzahl
Hypotension	____/____	____/____
Bradykardie	____/____	____/____
Bronchospasmus	____/____	____/____
allergische Reaktionen	____/____	____/____
Übelkeit	____/____	____/____
Erbrechen	____/____	____/____
Herzinsuffizienz	____/____	____/____
Herzrhythmusstörungen	____/____	____/____
Schmerzen	____/____	____/____
Andere		

7.3 Anlage 3: Tabelle zur Qualitätsbeurteilung der eingeschlossenen Studien

Eingeschlossene Studien	Generierung der Zufallsfolge	Verdeckte Therapie-zuteilung	Verblindung	Beschreibung von Studienabbrüchen	Selektive Auswertung der Endpunkte	Weitere Bias Quellen
Kardiale OPs						
Chauhan 1999	Unklar	unklar	Unklar	Keine	Nein	Präop Einnahme von Antiaginaler Medikation & Antihypertensiva bis zum Morgen der OP (Durchführungsbias)
Cork 1995	Unklar	adäquat: Vor Studienbeginn Infusionslösungen durch einen unabhängigen Assistenten vorbereitet & verhüllt	adäquat: doppelblind	Keine	Nein	Chron. Einnahme (präop) von Betablockern bei vielen Patienten (Durchführungsbias)
Cork 1995a	Unklar	unklar	adäquat: doppelblind	Keine	Nein	Chron. Einnahme (präop) von Betablockern bei vielen Patienten (Durchführungsbias)
de Bruijn 1987	unklar	unklar	unklar	Keine	Nein	Verabreichung von Natriumnitroprussid, wenn SBP \geq 25% der Kontrolle & anhaltend über 5 min oder SBP 20 mmHg über den höchsten Kontrollwert & anhaltend über 5 min → mehr Leute in der Placebogruppe benötigten Natriumnitroprussid; Chron. Einnahme (präop) von Betablockern (letzte Dosis 6 Std. bis 3 Std. vor OP), Kalziumkanalblockern, Nitrate (Durchführungsbias)
Dittrich 2003	unklar	unklar	unklar	Keine	Nein	Nein
Gray 1985	unklar	unklar	inadäquat: offen	Keine	Nein	Crossover (nach einer 20 min. Auswaschperiode bekam jeder Patient das jeweilige andere Studienmedikament); Chron. Einnahme (präop) von Betablockern & andere Antihypertensiva (Verabreichung bis 20 min vor OP) (Durchführungsbias)

Eingeschlossene Studien	Generierung der Zufallsfolge	Verdeckte Therapie-zuteilung	Verblindung	Beschreibung von Studienabbrüchen	Selektive Auswertung der Endpunkte	Weitere Bias Quellen
Gray 1987	unklar	unklar	inadäquat: offen	Keine	Nein	Crossover (nach einer 20 min. Auswaschperiode & wiederholter Baseline Messung erhielt jeder Patient jeweils das andere Studienmedikament); Chron. Einnahme von Betablockern präop (Durchführungsbias)
Girard 1986	unklar	adäquat:verhüllte Lösungen der Studienmedikamente wurden durch die unabhängige Krankenhausapotheke bereitgestellt	unklar	Keine	Nein	Zusätzliche Verabreichung von Diazepam & Enfluran; Chron. Einnahme (präop) von Betablockern & Kalziumkanalblockern bis zum Tag vor OP (Durchführungsbias)
Harrison 1987	unklar	unklar	adäquat: doppelblind	Keine	Nein	Nein
Kling 1990	unklar	unklar	unklar	Keine	Nein	Zusätzliche Gabe von Katecholaminen; bis zum Vorabend der OP vorbestehende Medikation: Betablocker, Kalziumantagonisten, Nitrate, Antihypertensiva, Digitalis (Durchführungsbias)
Neustein 1994	unklar	unklar	adäquat: doppelblind	Esmolol: 1/17 wegen Bradykardie&Hypotension, 10 min nach Verabreichung des Bolus; Placebo: 1/23 wegen Unfähigkeit, das EKG bzgl. Ischämie zu beurteilen (verbreiterte QRS Komplexe)	Nein	Nitrate & Kalziumkanalantagonisten bis zur OP (Durchführungsbias)

Eingeschlossene Studien	Generierung der Zufallsfolge	Verdeckte Therapie-zuteilung	Verblindung	Beschreibung von Studienabbrüchen	Selektive Auswertung der Endpunkte	Weitere Bias Quellen
Newsome 1986	unklar	unklar	adäquat: doppelblind	Keine	Nein	Wenn MAP > 20 % des Kontrollwertes, Gabe von Enfluran; Verabreichung von chron. Medikamenten bis zum Morgen der OP, dann abgesetzt (außer Nifedipin): Betablocker, Kalziumkanalblocker, Nitrate (Durchführungsbias)
Nicolson 1990	unklar	adäquat: Randomisierungszuweisungen in verschlossenen Briefumschlägen	adäquat: doppelblind	Keine	Nein	Wenn MAP > 100 mmHg, Gabe von Nitroglycerin; Wenn MAP < 50 mmHg, Gabe von Phenylephrin; Einnahme bis zum Morgen der OP: Betablocker, Kalziumkanalblocker, Nitrate (Durchführungsbias)
Reves 1990	unklar	unklar	adäquat: doppelblind	Keine	Nein	Letzte Betablockerdosis in der Nacht vor der OP: Betablocker, Kalziumkanalblocker (Durchführungsbias)
Tempe 1999	unklar	unklar	unklar	Keine	Nein	Bis zum Morgen der OP Metoprolol & Antiaginale Medikation verabreicht
Nichtkardiale OPs						
Amr 2011	unklar: Randomisierung von einem unabhängigen Anästhesisten durchgeführt	adäquat: Randomisierungszuweisung über verschlossene Briefumschläge	adäquat: doppelblind	Keine	Nein	Nein
Ayoso 1997	unklar	unklar	unklar	Keine	Nein	Nein

Eingeschlossene Studien	Generierung der Zufallsfolge	Verdeckte Therapie-zuteilung	Verblindung	Beschreibung von Studienabbrüchen	Selektive Auswertung der Endpunkte	Weitere Bias Quellen
Chia 2004	adäquat: Randomisierungstabelle (table of random digits)	adäquat: Infusionslösungen durch unabhängige Krankenhausapotheke vorbereitet & mit geheimer, spezifischer Identifikationsnummer (Code) gekennzeichnet	adäquat: doppelblind	Esmolol: 2/51(2%) Placebo: 1/49 (1%) Ohne Angabe von Gründen	Nein	Patienten, die intraoperativ eine Hypotension & eine Bradykardie (MAP < 50 mmHg und HR < 40 bpm) entwickelten, wurden zeitweise mit Ephedrin (5mg) oder Atropin (0,5 mg) behandelt
Coloma 2001	adäquat: Computer Generator	Unklar	adäquat: doppelblind	Keine	Nein	Nein
Doblar 1996	unklar	unklar	inadäquat: offen	Keine	Nein	Nein
Gibson 1988	unklar	unklar	adäquat: doppelblind	Keine	Nein	Wechsel zu einem anderen RR-senkenden Medikament (Hydralazin oder Labetalol), wenn nach 10 min die Infusion des Studienmedikamentes unwirksam war (SBP >50% über durchschnittlichen Druck od. >180 mmHg) (Durchführungsbias)
Gold 1989	unklar	unklar	adäquat: doppelblind	Keine	Nein	Nein
Koivusalo 1998	unklar: Randomisierung wurde von einer unabhängigen Krankenschwester durchgeführt	adäquat: Vor-und Zubereitung der Studienmedikamente (in Volumen & Aussehen identisch) vor Studienbeginn durch eine unabhängige Krankenschwester	adäquat: doppelblind	Keine	Nein	Nein

Eingeschlossene Studien	Generierung der Zufallsfolge	Verdeckte Therapie-zuteilung	Verblindung	Beschreibung von Studienabbrüchen	Selektive Auswertung der Endpunkte	Weitere Bias Quellen
Kol 2009	adäquat: Computer Generator	adäquat: Randomisierungszuweisung über blickdichte, lichtundurchlässige Briefumschläge	adäquat: doppelblind	„Drop out“ Esmolol 1/24 (Ausschluss aufgrund inadäquat registrierter Sedierungswerte)	Nein	Nein
Korpinen 1997	unklar	unklar	adäquat: doppelblind	Keine	Nein	Nein
Korpinen 1998	unklar	unklar	adäquat: doppelblind	Keine	Nein	Nein
Sandler 1990	adäquat: Randomisierungstabelle	unklar	adäquat: doppelblind	Keine	Nein	Zusätzliche Verabreichung von Lidocain & Nitroglycerin (Durchführungsbias)
Shah 1993	unklar	unklar	unklar	Keine	Nein	Nein
Singh 1992	unklar	unklar	inadäquat: offen	Keine	Nein	Präop Medikamenteneinnahme (Betablocker, Kalziumantagonisten) bis einschließlich zum Morgen des OP Tages (Durchführungsbias)
van den Berg 1997	unklar	unklar	adäquat: doppelblind	Keine	Nein	Atropin (0,003 mgkg ⁻¹) bei HR < 50 bpm; Labetalol (0,1 mgkg ⁻¹) bei SBP > 20% über dem Baseline Wert; Ephedrin (0,1 mgkg ⁻¹) bei SBP > 30% unter dem Baseline Wert; Zusätzliche andere Medikamente (kardioaktive Medikamente, Betablocker, Antihypertensiva, Insulin) (Durchführungsbias)
Whirley Diaz 1991	unklar	unklar	adäquat: doppelblind	Keine	Nein	Nein
Nicht mit in die Meta-Analyse eingeschlossen						
Alexander 1994	unklar	unklar	unklar	Keine	Nein	Nein
Muzzi 1988	unklar	unklar	unklar	Keine	Nein	Nein

Eingeschlossene Studien	Generierung der Zufallsfolge	Verdeckte Therapie-zuteilung	Verblindung	Beschreibung von Studienabbrüchen	Selektive Auswertung der Endpunkte	Weitere Bias Quellen
Muzzi 1990	unklar	unklar	unklar	Keine	Nein	wenn RR nicht kontrollierbar, wurde Natriumnitroprussid verabreicht (Durchführungsbias)
Orme 2002	adäquat: Randomisierungstabelle	adäquat: Randomisierungszuweisungen über verschlossene blickdichte, lichtundurchlässige Briefumschläge	adäquat: doppelblind	Keine	Nein	zusätzlich Randomisierung für das Erreichen gezielter Propofol- Blutkonzentrationen (senkt zusätzlich RR) via ziel-kontrolliertes Infusionsgerät (TCI) 5 min nach Verabreichung von Esmolol oder Placebo (Durchführungsbias)
White 2003	unklar	unklar	adäquat: doppelblind	Keine	Nein	Nein
Elektrokonvulsive Therapie						
Castelli 1995	unklar	unklar	inadäquat: offen	Keine	Nein	Nein
Howie 1990	unklar	unklar	adäquat: doppelblind	Keine	Nein	Nein
Howie 1992	unklar	unklar	unklar	Keine	Nein	Nein
Kovac 1991	unklar	unklar	adäquat: doppelblind	Keine	Nein	Nein
O'Connor 1996	unklar	unklar	unklar	Keine	Nein	Einnahme anderer Medikamente: ACE-Hemmer, Calciumkanalblocker, Diuretika, Digoxin (Durchführungsbias)
O'Flaherty 1992	adäquat: Randomisierungstabelle	unklar	adäquat: Endpunkte-ermittler zusätzlich verblindet	Keine	Nein	Nein
Shresta 2007	unklar	unklar	adäquat: doppelblind	Keine		Nein

Eingeschlossene Studien	Generierung der Zufallsfolge	Verdeckte Therapie-zuteilung	Verblindung	Beschreibung von Studienabbrüchen	Selektive Auswertung der Endpunkte	Weitere Bias Quellen
Weinger 1991	adäquat: Randomisierungstabelle	unklar	adäquat: Endpunkte-ermittler zusätzlich verblindet	Keine	Nein	Nein
Zvara 1997	unklar	unklar	adäquat: Endpunkte-ermittler zusätzlich verblindet	Keine	Nein	Nein
Nicht mit in die Meta-Analyse eingeschlossen						
Kovac 1990	unklar	unklar	adäquat: doppelblind	Keine	Nein	Nein
Nichtkardiale OPs – Kontrollierte Hypotension						
Blau 1992	Unklar	unklar	unklar	Keine	Nein	Nein
Boezaart 1995	Unklar	unklar	adäquat: doppelblind	Keine	Nein	Nein
Ornstein 1988	Unklar	unklar	inadäquat: offen	Keine	Nein	Wenn eine 15%ige Reduktion mit Esmolol allein nicht erreicht wurde oder mehr als eine 15% Reduktion des MAP notwendig war, wurde Natriumnitroprussid zusätzlich gegeben; Nur 20 der 25 Patienten wurden bzgl. Esmolol&Natriumnitroprussid randomisiert, die ersten 5 Patienten erhielten Esmolol
Ornstein 1991	Unklar	unklar	unklar	Studienabbrüche: 1 Patient resistent gegen Isofluran, Gabe von Propanolol und Ausschluss	Nein	Nein

7.4. Anlage 4a: Studien bei kardialen Operationen: Art der operativen Eingriffe

Studie	Art der operativen Eingriffe
Chauhan 1999	Koronare Revaskularisierungsoperation am schlagenden Herzen ohne Kardiopulmonalen Bypass, aber durch Mittellinien-Sternotomie
Cork 1995	Herz-Operation mit Kardiopulmonalen Bypass und Aortenklemme
Cork 1995 a	Herz-Operation mit Kardiopulmonalen Bypass und Aortenklemme
de Bruijn 1987	Koronare Bypass-Operation
Dittrich 2003	Operation einer Aortenisthmusstenose (angeborene Aortenisthmusstenose, zurückgebliebene oder rezidivierende Aortenisthmusstenose) mit Kardiopulmonalen Bypass
Gray 1985	Koronare Bypass-Operation, Aortenklappenersatz, Aortenklappen- und -wurzel-Ersatz mit Reimplantation der Koronararterien
Gray 1987	Koronare Bypass-OP, Aortenklappenersatz, Aortenklappen- und wurzel-Ersatz
Girard 1986	Myokardiale Revaskularisierungsoperation
Harrison 1987	Koronare Bypass-Operation
Kling 1990	Myokardiale Revaskularisierungsoperation
Neustein 1994	Myokardiale Revaskularisierungsoperation
Newsome 1986	Koronare Bypass-Operation
Nicolson 1990	Myokardiale Revaskularisierungsoperation
Reves 1990	Myokardiale Revaskularisierungsoperation mit Kardiopulmonalen Bypass
Tempe 1999	Koronare Bypass-Operation

7.4. Anlage 4b:

Studien bei kardialen Operationen: Dosierungen in der Esmolol- und Vergleichsgruppe

Referenz	Dosierung Esmolol	Dosierung Placebo/anderes Medikament
Chauhan 1999	Initialdosis: 500 µg/kg, gefolgt von einer Infusion 100 µg/kg/h	Diltiazem: Initialdosis: 0,15 mg/kg, gefolgt von einer Infusion 5 mg/h
Cork 1995	Initialdosis 500 µg/kg/min über 4 min (2mg/kg) vor Kanülierung der Aorta und Vena Cava, gefolgt von einer kontinuierlichen Infusion von 300 µg/kg/min bis 10 min nach Lösen der Aortenklemme	Placebo: isotonische Kochsalzlösung
Cork 1995 a	Initialdosis: 500 µg/kg/min über 4 min vor Kanülierung der Aorta und Vena Cava, gefolgt von einer kontinuierlichen Infusion von 300 µg/kg/min bis 10 min nach Lösen der Aortenklemme	Placebo: keine genauen Angaben
de Bruijn 1987	500 µg/kg/min für 1 min 100 µg/kg/min für 4 min 500 µg/kg/min für 1 min 200 µg/kg/min für 4 min 500 µg/kg/min für 1,5 min 300 µg/kg/min bis 5 min nach Sternum Spreizung	Placebo: 5% Dextrose in Wasser

Referenz	Dosierung Esmolol	Dosierung Placebo/anderes Medikament
Dittrich 2003	Bolus: 50 µg/kg 6 mal in 2 minütigen Intervallen, gefolgt von einer Infusion von 250 µg/kg/min, die alle 4 min 50 µg/kg/min bis maximal 500 µg/kg/min erhöht wurde	Natriumnitroprussid: 0,5 µg/kg/min, alle 2 min erhöht um 0,5 µg/kg/min bis maximal 10 µg/kg/min
Gray 1985	Initialinfusion (1. Titration): 500 µg/kg/min für 0,5 min, gefolgt von 25 µg/kg/min für 4 min; nachfolgenden Erhöhungen der Titrationsdosis in 50 µg/kg Abstufungen, ging eine 1 min. Initialinfusion voraus; erlaubte Maximaldosis: 300 µg/kg/min; Durchschnittliche Dosis: 142 ± 100 µg/kg/min; Range 50 bis 300 µg/kg/min	Natriumnitroprussid: 1. Titration: 0,5 µg/kg/min für 2 min, 2. Titration: 0,75 µg/kg/min, alle nachfolgenden Erhöhungen der Dosis in 0,5 µg/kg/min Abstufungen; erlaubte Maximaldosis: 10 µg/kg/min. Durchschnittliche Dosis: 1,6 ± 1,3 µg/kg/min; Range: 0,5 bis 2,75 µg/kg/min
Gray 1987	500 µg/kg/min für 30 sek oder 1 min, gefolgt von größer werdenden Erhaltungsdosen; Maximaldosis: 300 µg/kg/min; Durchschnittliche Dosis: 147 ± 94 µg/kg/min	Natriumnitroprussid: Initialdosis: 0,5 µg/kg/min, Erhöhung der Dosis alle 2 min; Maximaldosis 10 µg/kg/min; Durchschnittliche Dosis: 1,8 ± 1,3 µg/kg/min
Girard 1986	2 minütige Schnellinfusion 500 µg/kg/min, gefolgt von einer kontinuierlichen Infusion von 200 µg/kg/min	Placebo: 5% Dextrose
Harrison 1987	Initialdosis: 500 µg/kg/min für 4 min, gefolgt von einer kontinuierlichen Infusion (1:25 mit 5% Dextrose) von 300 µg/kg/min	Placebo: 5% Dextrose
Kling 1990	Initialdosis: 500 µg/kg KG/min für 1 min, gefolgt von 100 µg/kg KG/min bis zum Untersuchungsende	Acebutolol: 0,1 mg/kg KG (Injektionsdauer 30 s)
Neustein 1994	Bolus: 1,0 mg/kg, gefolgt von einer kontinuierlichen Infusion: 100 µg/kg/min	Placebo: Bolus und Infusion einer isotonischen Kochsalzlösung gleichen Volumens
Newsome 1986	500 µg/kg/min für 2 min, gefolgt von einer Infusion von 200 µg/kg/min bis 5 min nach mediastinaler Dissektion	Placebo: keine genauen Angaben
Nicolson 1990	Initialdosis: 500 µg/kg/min für 1 min, gefolgt von einer kontinuierlichen Infusion von 200 µg/kg/min; wenn Herzfrequenz < 50 bpm oder Herz-Index < 2,0 l/min/m ² , dann Infusionsrate um 50 % reduziert (Esmolol: 11/17, Placebo: 8/17) oder wenn Herzfrequenz > 90 bpm, dann wurde 2. Initialdosis (500 µg/kg/min) gegeben und Infusion erhöht um 100 µg/kg/min (Esmolol: 1/17, Placebo: 6/17)	Placebo: keine genauen Angaben
Reves 1990	Bolus: 80 mg, gefolgt von einer Infusion von 12 mg/min	Placebo: bestehend aus Propylenglykol, 25 % Alkohol & Acetatpuffer in Wasser
Tempe 1999	Initialdosis: 500 µg/kg über 30 sek, gefolgt von einer Infusion 50 µg/kg/min; wenn inadäquates Ansprechen (<15 % Verringerung Systolischer Blutdruck und Herzfrequenz), dann wurde Infusionsrate schrittweise (in 25 µg/kg/min Abstufungen) bis 100 µg/kg/min erhöht; jedes Dosislevel wurde für 2 min aufrecht erhalten	Placebo: isotonische Kochsalzlösung als Bolus, gefolgt von einer Infusion

7.5. Anlage 5a: Studien bei nichtkardialen Operationen: Art der operativen Eingriffe

Studie	Art der operativen Eingriffe
Amr 2011	Tympanoplastie
Ayoso 1997	Mikrolaryngeale OP aufgrund von Polypen, Biopsie oder Reinke Ödem
Chia 2004	Abdominale totale Hysterektomie

Coloma 2001	Laparoskopische Eileiter-Ligatur
Doblar 1996	Intracranielle OP, Wirbelsäulen-OP
Gibson 1988	Kraniotomie (Tumorresektion, Temporale Lobektomie, Trigemini-nervendekompression), Karotisendarterektomie, Extrakranieller-intrakranieller Bypass
Gold 1989	Diagnostische Laparoskopie, Cholecystektomie, Kolektomie, inguinale Herniorraphie, nasale Rekonstruktion, Mastoidektomie, Orchiektomie, verschiedene Mund-, Kiefer- und gesichtschirurgische Eingriffe, verschiedene endoskopische Eingriffe mit Biopsien
Koivusalo 1998	Cholezystektomie, Fundoplication
Kol 2009	Tympanoplastie
Korpinen 1997	Laryngomikroskopie
Korpinen 1998	Laryngomikroskopie
Sandler 1990	Rigide Bronchoskopie
Shah 1993	Retroperitoneale Lymphknoten-Dissektion
Singh 1992	Katarakt-OP
van den Berg 1997	Katarakt OP
Whirley Diaz 1991	Allgemeine oder Orthopädische Eingriffe
Referenz	Art der operativen Eingriffe bei den Studien, die nicht in die Metaanalyse eingeschlossen wurden
Alexander 1994	Kleinere orthopädische Eingriffe
Muzzi 1990	Kraniotomie zur Entfernung eines intrakraniellen Tumors
Muzzi 1988	Kraniotomie, Tumoroperation
Orme 2002	Minderschwere orthopädische oder allgemeine chirurgische Eingriffe
White 2003	gynäkologische laparoskopische Eingriffe

7.5. Anlage 5b:

Dosierungen in der Esmolol- und Vergleichsgruppe bei nichtkardialen Operationen

Studie	Dosierung Esmolol	Dosierung Placebo/anderes Medikament
Amr 2011	0,5 mg/kg Bolus in 1 min, dann 100-300 µg/kg/min, zusätzlich Placebo oral ein Tag präOP	Atenolol: 50 mg 2x/Tag ein Tag präOP oral, Placebo Bolus und Infusion periop Natriumnitroprussid: 0,25 µg/kg/min i.v., zusätzlich Placebo Bolus i.v. und oral ein Tag präOP
Ayoso 1997	Esmolol-Hydrochlorid Bolus 500µg/kg in 1 min, Gabe 3 min vor Anästhesie-Einleitung, dann kontinuierlich 300 µg/kg Esmolol (Erhaltungsdosis)	Kontrolle: keine Gabe eines Placebos (nur Anästhesie) Labetalol: 0,3 mg/kg i.v. Labetalol-Hydrochlorid 3 min vor Anästhesie-Einleitung und 0,15 mg/kg 2 min vor Platzierung des Suspensions-Laryngoskop
Chia 2004	Aufsättigungsdosis/ Initialdosis: 0,5 mg/kg in 30 ml NaCl über von 5 min, dann 0,05 mg/kg/min Esmolol	Placebo: Aufsättigungsdosis/ Initialdosis: 0,5 mg/kg in 30 ml NaCl 5 min, dann i.v. NaCl (0,05 mg/kg/min)
Coloma 2001	1,0 mg/kg i.v. zusammen mit Propofol (2 mg/kg i.v.) im Rahmen der Narkoseeinleitung, dann Esmolol kontinuierlich 5 – 15 µg/kg/min i.v.	Remifentanil: 1,0 µg/kg i.v. zusammen mit Propofol (2 mg/kg i.v.) im Rahmen der Narkoseeinleitung, dann Remifentanil kontinuierlich 0,025 – 0,125 µg/kg/min i.v.
Doblar 1996	1mg/kg i.v. 2 min vor Einbringung der Pins	Alfentanil: 10 µg/kg 3 min vor Pins Thiopental: 1,5 mg/kg 2 min vor Pins Xylocain: als Injektion 3-5 ml 0,5% Xylocain ohne Adrenalin 2 min vor Pins

Gibson 1988	Initialdosis: 40 mg/min für 4 min, direkt danach Erhaltungsdosis: 24 mg/min kontinuierlich bis 10 min nach Extubation, außer die Sicherheitsendpunkte wurden überschritten (Herzfrequenz < 50 bpm, Systolische Blutdruck < 100 mmHg)	Placebo: keine genaue Angaben, Initialdosis: 40 mg/min für 4 min, direkt danach Erhaltungsdosis: 24 mg/min kontinuierlich bis 10 min nach Extubation, außer die Sicherheitsendpunkte wurden überschritten (Herzfrequenz < 50 bpm, Systolische Blutdruck < 100 mmHg)
Gold 1989	10 mg/ml (10 ml der kommerziellen Esmolol Lösung (2500 mg) gemischt mit 240 ml 5% Dextrose in sterilen Wasser) Initialdosis: 80 mg über 15 sek. (i.v. Bolus), dann: 12 mg/min	Placebo: keine genauen Angaben, 10 mg/ml Initialdosis: 80 mg über 15 Sek. (i.v. Bolus), dann: 12 mg/min
Koivusalo 1998	Initialdosis: Bolus 1mg/kg 2 min vor Einbringung der Veress-Nadel, dann 200 µg/kg/min	Placebo: isotonische Kochsalzlösung Initialdosis: Bolus 1mg/kg 2 min vor Einbringung der Veress-Nadel, dann 200 µg/kg/min
Kol 2009	Initialdosis: 1 mg/kg über 1 min i.v., dann 0,4-0,8 mg/kg/h	Dexmedetomidin: Initialdosis: 1 µg/kg über 10 min i.v., dann 0,4-0,8 µg/kg/h i.v.
Korpinen 1997	Bolus: 1 mg/kg und dann: 200 µg/kg/min	Placebo: isotonische Kochsalzlösung Bolus: 1 mg/kg und dann 200 µg/kg/min
Korpinen 1998	Bolus: 1 mg/kg und dann 200 µg/kg/min	Placebo: isotonische Kochsalzlösung Bolus: 1 mg/kg und dann: 200 µg/kg/min
Sandler 1990	10 ml Fläschchen mit 10 mg/ml von Esmolol-Hydrochlorid und einem Acetat-Puffer in Wasser	Placebo: 10 ml Fläschchen mit 10 mg/ml von Hydrochlorid und einem Acetat-Puffer in Wasser
Shah 1993	Bolus: 500 µg/kg/min für 1,5 min, dann Dosis 1: 75 µg/kg/min Dosis 2: 150 µg/kg/min Dosis 3: 300 µg/kg/min	Natriumnitroprussid: Dosis 1: 0,5 µg/kg/min Dosis 2: 1,0 µg/kg/min Dosis 3: 2,0 µg/kg/min
Singh 1992	Initialdosis: 0,5 mg/kg (Bolus) Erhaltungsdosis: 150 – 300 µg/kg/min	Labetalol: Bolus von 5 mg, dann Erhöhung um 5 mg, wenn nötig, alle 5 min bis zu einer Maximaldosis von 1mg/kg
van den Berg 1997	1,6 ml Esmolol (250 mg/ml) plus 8,4 ml isotonische Kochsalzlösung → 4,0 mg/kg	Placebo: 10 ml isotonische NaCl → 0,1ml/kg Magnesiumsulfat: 8 ml Magnesiumsulfat (500mg/ml) plus 2 ml isotonische Kochsalzlösung → 40 mg/kg Lidocain: 10 ml 1,5% Lidocaine (15 mg/ml) → 1,5 mg/kg Nitroglycerin: 1,5 ml Nitroglycerin (0,5 mg/ml) plus 8,5 ml isotonische Kochsalzlösung → 7,5 µg/kg
Whirley Diaz 1991	Esmolol 50 mg: 5 ml Esmolol 10 mg/ml und 5 ml Kochsalzlösung Esmolol 100 mg: 10 ml Esmolol	Placebo: 0,9%ige Kochsalzlösung 10 ml
Studien, die nicht mit in die Meta-Analyse eingeschlossen wurden		
Alexander 1994	Esmolol 100 mg in 20 ml i.v. über 30 s Esmolol 200 mg in 20 ml i.v. über 30 s	Placebo: 0,9%ige Kochsalzlösung 20 ml
Muzzi 1990	Durchschnittliche Esmolol Dosis: 160 µg/kg/min mit einer Breite von 50 – 300 µg/kg/min	Labetalol: durchschnittliche Labetalol Dosis: 0,97 mg/kg mit einer Breite von 0,25 – 2,50 mg/kg
Muzzi 1988	Initialdosis: 500 µg/kg, gefolgt von einer Erhaltungsinfusion: 50 bis 300 µg/kg/min	Labetalol: Zunehmende Dosen: 0,25; 0,50; 0,75 und 1,00 mg/kg (bis Maximum von 2,5 mg/kg)
Orme 2002	Bolus: 1mg/kg und dann : 250 µg/kg/min	Placebo: Kochsalzlösung Bolus: 1mg/kg und dann: 250 µg/kg/min

White 2003	Esmolol 50 mg und Kochsalzlösung 1 ml i.v., gefolgt von einer Esmolol Infusion 5 µg/kg/min (1-2 min vor Hautschnitt)	Placebo: Kochsalzlösung 5 ml und 1 ml , gefolgt von einer Kochsalzinfusion 0,005 ml/kg/min (1-2 min vor Hautschnitt)
-------------------	--	---

7.6. Anlage 6a: Beschreibung der operativen Eingriffe bei nichtkardialen Operationen mit kontrollierter Hypotension.

Studie	Art der operativen Eingriffe
Blau 1992	LeFort I Maxilla-Osteotomie (meistens mit Mandibula-Osteotomie)
Boezaart 1995	Funktionale endoskopische Sinus-Operation (FESS)
Ornstein 1988	lumbale Versteifungen, zerebrovaskuläre Operationen
Ornstein 1991	Kraniotomie

7.6. Anlage 6b: Beschreibung der Dosierungen in den Vergleichsgruppen bei nichtkardialen Operationen mit kontrollierter Hypotension.

Studie	Dosierung Esmolol	Dosierung anderes Medikament
Blau 1992	Bolus: 500 µg/kg bis MAP 55-65 mmHg (target range) dann kontinuierlich 100-300 µg/kg/min, durchschnittliche Infusionsdosis: 160 µg/kg/min; totale Dosis: 1072 ± 383,43 mg	Natriumnitroprussid: kontinuierlich 0,25 - 4,0 µg/kg/min, damit MAP 55-65 mmHg (target range); durchschnittliche Infusionsdosis: 1,75 µg/kg/min; totale Dosis: 10,5 ± 7,36 mg
Boezaart 1995	Bolus: 500 µg/kg/min, dann 100-300 µg/kg/min, damit MAP 50 bis 65 mmHg (target range)	Natriumnitroprussid: zunächst 0,25 µg/kg/min und so, dass MAP 50 bis 65 mmHg, (target range)
Ornstein 1988	Bolus: 750 µg/kg für 90 sek, dann 100 µg/kg/min für 4 min; Erhöhung in 50 bis 100 µg/kg/min Abstufungen bis max. 300 µg/kg/min, um weitere 15%ige Reduktion des MAP zu erreichen; jede Dosiserhöhung für 4 min aufrechterhalten und immer Bolus von 750 µg/kg über 90 sek zuvor; wenn 15%ige Reduktion nicht erreicht oder mehr als eine 15% Reduktion des MAP notwendig war , zusätzlich Natriumnitroprussid, durchschnittliche Dosis: 195 ± 38,73 µg/kg/min für 82,6 ± 38,34 min	Natriumnitroprussid: Infusion bis zu 8 µg/kg/min; durchschnittliche Dosis: 1,9 ± 0,95 µg/kg/min für 89,5 ± 43,32 min
Ornstein 1991	Bolus: 60 mg über 90 sek, dann 8 mg/min; wenn nach 4 min RR nicht bis zum gewünschten Level reduziert, erneut 60 mg Bolus und 24 mg/min Infusion; durchschnittliche Dosis: 16,8 ± 6,2 mg/min	Natriumnitroprussid: Infusion 0,5 µg/kg/min bis max. 8 µg/kg/min; durchschnittliche Dosis: 2,3 ± 1,3 µg/kg/min Isofluran: Inspirationskonzentration 1,5% bis max. 1 4%; durchschnittliche Dosis: 2,3% ± 0,7%

7.7. Anlage 7 : Dosierungen in den Behandlungsarmen bei elektrokonvulsiven Therapien

Studie	Dosierung Esmolol	Dosierung Placebo/anderes Medikament
Castelli 1995	1,3 bzw. 4,4 mg/kg (je nach Dosis): Gabe vor Methohexital (Anästhesie)	Labetalol 0,13 bzw. 0,44 mg/kg: Gabe vor Methohexital (Anästhesie) Kontrolle: keine Gabe einer Placebo-Substanz
Howie 1990	500 µg/kg/min über 4 min, dann Anästhesie-Einleitung, nach elektrischer Stimulation für ECT, Dosisreduktion auf 300 µg/kg/min über 3 min	Placebo: 500 µg/kg/min über 4 min, dann Anästhesie-Einleitung, nach elektrischer Stimulation für ECT, Dosisreduktion auf 300 µg/kg/min über 3 min
Howie 1992	500 µg/kg über 1 min gefolgt von 300, 200 bzw. 100 µg/kg/min (je nach Dosisgruppe) 4 min vor Anästhesieeinleitung	Placebo: isotonische Kochsalzlösung

O' Connor 1996	1mg/kg über 10 sek vor Gabe von Methohexital (Anästhesie)	Kontrolle: Keine Gabe einer Placebo-Substanz, nur identische Standardanästhesie wie in der Esmololgruppe
O' Flaherty 1992	2 mg/kg, Gabe 2 min vor ECT	Nitroglycerin: 3 µg/kg, Gabe 2min vor ECT Placebo: 10 ml 0,9%ige Kochsalzlösung, Gabe 2 min vor ECT
Shresta 2007	1mg/kg	Labetalol: 0,25 mg/kg Placebo: isotonische Kochsalzlösung
Weinger 1991	1 mg/kg, 1 min vor Anästhesieeinleitung	Labetalol: 0,3 mg/kg, 5 min vor Anästhesie Fentanyl: 1,5 µg/kg, 5 min vor Anästhesie Lidocain: 1 mg/kg, 1 min vor Anästhesie Placebo: isotonische Kochsalzlösung 10 ml
Zvara 1997	Initialdosis: 500 µg/kg über 1 min, dann 200 µg/kg/min	Placebo: isotonische Kochsalzlösung
Referenz (nicht mit in Metaanalyse eingeschlossen)		
Kovac 1990	Bolus: 80 mg i.v., dann 24 mg/min, Gabe 2 min vor Anästhesieeinleitung	Placebo: Keine genauen Angaben
Kovac 1991	100 mg bzw. 200 mg	Placebo: isotonische Kochsalzlösung

7.8. Anlage 8: Empfehlungsgrade (nach ESC-Pocketleitlinien 2011)

Empfehlungsgrad	Definition
I	Evidenz und/oder allgemeine Übereinkunft, dass eine Therapieform oder eine diagnostische Maßnahme effektiv, nützlich oder heilsam ist
II	Widersprüchliche Evidenz und/oder unterschiedliche Meinungen über den Nutzen/Effektivität einer Therapieform oder einer diagnostischen Maßnahme
Ila	Evidenzen/Meinungen favorisieren den Nutzen bzw. die Effektivität einer Maßnahme
Ilb	Nutzen/Effektivität einer Maßnahme ist weniger gut durch Evidenzen/Meinungen belegt
III	Evidenz und/oder allgemeine Übereinkunft, dass eine Therapieform oder eine diagnostische Maßnahme nicht effektiv, nicht nützlich oder nicht heilsam ist und im Einzelfall schädlich sein kann

7.9. Anlage 9: Evidenzgrade (nach ESC-Pocketleitlinien 2011)

Evidenzgrad	Definition
A	Daten aus mehreren, randomisierten klinischen Studien oder Meta-Analysen
B	Daten aus einer randomisierten klinischen Studie oder mehreren großen nicht-randomisierten Studien
C	Konsensusmeinung von Experten und/oder kleinen Studien, retrospektiven Studien oder Registern

8. Thesen

1. Im Rahmen operativer und operationsähnlicher Eingriffe kommt es häufig in bestimmten Phasen zu hämodynamischen Veränderungen im Sinne von Blutdruck- und Herzfrequenzanstiegen.
2. Diese systematische Übersichtsarbeit untersucht die Wirksamkeit und Sicherheit von Esmolol zur Prävention und Behandlung von hämodynamischen Effekten wie Blutdruck- und Herzfrequenzanstiegen im Rahmen operativer oder operationsähnlicher Eingriffe. Systematische Übersichtsarbeiten weisen nach den Oxfordkriterien das höchste Evidenzlevel auf und bewerten die Qualität aller eingeschlossenen Studien, womit sie die sicherste Quelle zur Klärung einer klinischen Fragestellung und Behandlungsempfehlung sind.
3. Die Übersichtsarbeit bezog 44 randomisierte klinische Studien mit insgesamt 1559 Patienten ein, in denen die Wirksamkeit von Esmolol in Bezug auf Blutdruck- und Herzfrequenzanstiege während operativer Eingriffe und elektrokonvulsiver Therapie untersucht wurde.
4. Zur besseren Vergleichbarkeit und Reduktion der Heterogenität wurden im Rahmen des Reviews und der Meta-Analyse die Subgruppen kardiale Operationen, nichtkardiale Operationen, nichtkardiale Operationen mit kontrollierter Hypotension und elektrokonvulsive Therapie gebildet.
5. Die methodische Qualität der Studien ist aufgrund fehlender Angaben zu den einzelnen Parametern nur eingeschränkt beurteilbar.
6. Kommt es während kardialer Operationen zu einem Anstieg des Blutdruckes kann Esmolol einen klinisch relevanten geringeren Anstieg des systolischen Blutdruckes als im Vergleich zu Placebo bewirken, nicht jedoch bezüglich des mittleren arteriellen und diastolischen Blutdruckes. Im Vergleich mit anderen wirksamen Medikamenten (Natriumnitroprussid) ergeben sich keine klinisch relevanten Unterschiede bezüglich des systolischen und mittleren arteriellen Blutdruckes. Hinsichtlich des diastolischen Blutdruckes ist gar eine Überlegenheit von Natriumnitroprussid nachweisbar.
7. Kommt es während kardialer Operationen zu einem Anstieg der Herzfrequenz, so entwickeln sich unter Anwendung von Esmolol im Mittel überwiegend geringere Maximalwerte der Herzfrequenz als unter der Anwendung von Placebo oder anderen wirksamen Medikamenten, wobei sich die vorhandenen Studien durch eine sehr hohe statistische Heterogenität der Behandlungseffekte auszeichnen und die beobachteten Effekte häufig klinisch nicht relevant sind. Der Vergleich ist möglich, aber die gepoolten Ergebnisse sind nur vorsichtig zu interpretieren.

8. Unter der Anwendung von Esmolol kommt es während kardialer Operationen im Vergleich zu Placebo seltener zu einer myokardialen Ischämie.
9. Im Rahmen nichtkardialer Operationen werden unter Anwendung von Esmolol im Vergleich zu Placebo klinisch relevante geringere perioperative Blutdruckanstiege beobachtet. Auch bezüglich des Anstieges der Herzfrequenz zeigen sich im Mittel geringere Maximalwerte als im Vergleich zu Placebo. Im Vergleich zu anderen wirksamen Medikamenten (Labetalol, Remifentanyl, Alfentanyl, Thiopental, Xylocain, Magnesiumsulfat, Lidocain oder Nitroglycerin) sind im Wesentlichen keine klinisch relevanten Unterschiede hinsichtlich der Senkung perioperativer Blutdruck- und Herzfrequenzanstiege nachweisbar.
10. Erfolgt während nichtkardialer Operationen eine kontrollierte Hypotension, so zeigen sich unter Esmolol im Vergleich zu anderen Medikamenten (Natriumnitroprussid und Isofluran) keine klinisch relevanten Unterschiede in Bezug auf die Reduktion des Blutdruckanstieges im Rahmen der Operation. Die perioperativen Herzfrequenzstiege werden unter Esmolol im Vergleich zu anderen wirksamen Medikamenten klinisch relevant verringert.
11. Bei der Anwendung von Esmolol im Rahmen einer elektrokonvulsiven Therapie weisen Patienten, die mit Esmolol behandelt worden, geringere systolische, mittlere arterielle, diastolische und Herzfrequenz- Werte als Patienten, die mit Placebo behandelt wurden, auf. Jedoch besteht eine sehr hohe statistische Heterogenität in allen Analysen. Im Vergleich mit anderen wirksamen Medikamenten (Labetalol, Nitroglycerin, Fentanyl oder Lidocain) zeigen sich keine wesentlichen Unterschiede in Bezug auf die Senkung der perioperativen Blutdruck- und Herzfrequenzanstiege.
12. Esmolol ist ein gut verträgliches Medikament, dessen Nebenwirkungen schnell durch Dosisreduktion oder Beendigung der Behandlung reversibel sind.
13. Es gibt keine überzeugenden Daten aus randomisierten klinischen Studien, die eine klare Überlegenheit von Esmolol gegenüber anderen Medikamenten zeigen.
14. Die verfügbaren Studien sind durch unzureichend beschriebene Parameter der methodischen Qualität, starke Heterogenität und Ungenauigkeit gekennzeichnet, was die Qualität der Evidenz mindert.
15. Zur Präzision aktueller Leitlinien sind weitere Studien mit hohem Evidenzniveau, im Sinne von randomisierten klinischen Studien mit ausreichendem Stichprobenumfang, hoher medizinischer Qualität und klar definierten und vergleichbaren Endpunkten notwendig.

LEBENS LAUF

Persönliche Daten

Name: Astrid Förster
Geburtsdatum: 29.10.1987
Geburtsort: Halle (Saale)
Familienstand: ledig

Studium/ Schulische Ausbildung

2006 – 2012 Studium der Humanmedizin an der MLU Halle-Wittenberg
2003 – 2004 Austauschjahr Pleasant Hill High School, Missouri, USA
1999 – 2006 Burg-Gymnasium Wettin
Abschluss: Allgemeine Hochschulreife
1997 – 1999 Sekundarschule Gutenberg
1996 – 1997 Grundschule Sennewitz
1993 – 1996 Grundschule „Am Robinienweg“ Halle/Saale

Praktisches Jahr

26.03.2012 – 15.07.2012 Klinik für Innere Medizin, Krankenhaus Köthen GmbH
05.12.2011 – 25.03.2012 Klinik für Plastische und Handchirurgie/
Brandverletzentrum, Berufsgenossenschaftliche
Kliniken Bergmannstrost, Halle/Saale
15.08.2011 – 04.12.2011 Klinik für Unfallchirurgie, Hand- und
Wiederherstellungschirurgie, Helios Klinikum Erfurt GmbH

Beruflicher Werdegang

seit 01.05.2013 Ärztin in Weiterbildung in der Klinik für Plastische und
Handchirurgie/ Brandverletzentrum,
Berufsgenossenschaftliche Kliniken Bergmannstrost,
Halle/Saale

Halle, den 01.09.2014

Selbstständigkeitserklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet.

Ich versichere, dass ich für die inhaltliche Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- und Beratungsdiensten (Promotionsberater oder anderer Personen) in Anspruch genommen habe. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für die Arbeit erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorliegenden Dissertation stehen.

Halle, den 01.09.2014

Astrid Förster

Erklärung über frühere Promotionsversuche

Die Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Halle, den 01.09.2014

Astrid Förster

Danksagung

Hiermit möchte ich allen danken, die am Zustandekommen dieser Arbeit beteiligt waren.

Besonderer Dank gilt den Professoren Dr. rer. nat. habil. Johannes Haerting und Dr. med. Karl Werdan für die Bereitstellung des Themas und die Ideen zu dieser Arbeit. Sie standen mir stets mit Ihrem Fachwissen und konstruktiven Kritiken zur Seite.

Großer Dank gilt auch meiner Betreuerin Frau Dr. rer. nat. Susanne Unverzagt für die hervorragende Betreuung und die gute Zusammenarbeit. Mit wertvollen Ratschlägen und viel Geduld sorgte Frau Dr. Unverzagt für das Gelingen der Arbeit. Ich danke ihr für die hilfreiche und intensive Unterstützung in allen Phasen dieser Arbeit.

Auch möchte ich mich bei Anna-Maria Burgdorff und Ann-Kristin Feutlinske für das gemeinsame Vorgehen bei der systematischen Suche bedanken.

Abschließend möchte ich meiner Familie danken, die mich stets bestärkt, motiviert und unterstützt hat.