

Aus dem Institut für
Medizinische Epidemiologie, Biometrie und Informatik
der Medizinischen Fakultät 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) der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
(Direktor: Prof. Dr. med. Karl Werdan)

**Systematische Übersichtsarbeit zur Wirksamkeit von Esmolol in der
Akutbehandlung von supraventrikulären Tachyarrhythmien –
insbesondere von tachykardem Vorhofflimmern – in der
Notfallmedizin und perioperativ**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt

der Medizinischen Fakultät

der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Ann-Kristin Feutlinske
geboren am 22.03.1987 in Wippra

Gutachter:

Prof. Dr. med. K. Werdan

apl. Prof. Dr. rer. nat. A. Wienke

Prof. Dr. med. U. Zeymer (Ludwigshafen)

Eröffnungsdatum:

09.09.2014

Datum der Verteidigung:

29.05.2015

Referat

Supraventrikuläre Tachyarrhythmien, vor allem Vorhofflimmern, sind mit einer erheblichen Morbidität und Mortalität sowie einer ökonomischen Bedeutung vergesellschaftet. Das Auftreten ist oft mit anderen Erkrankungen oder einer hämodynamischen Instabilität des Patienten assoziiert. Deshalb ist es erforderlich, die geeignete Therapie sorgfältig auszuwählen. In den Leitlinien der European Society of Cardiology und American Heart Association/American College of Cardiology findet man die Therapieempfehlungen für die einzelnen supraventrikulären Tachyarrhythmien. Dabei sind Betablocker häufig ein Teil der Empfehlung. Sie sind vor allem zur Senkung einer erhöhten Herzfrequenz angeraten, weniger zur pharmakologischen Kardioversion. Esmolol ist ein ultra-kurz wirksamer Betablocker. Aufgrund seiner kurzen Halbwertszeit von neun Minuten ist er gut steuerbar und deshalb auch bei Patienten mit relativen Kontraindikationen für Betablocker in Erwägung zu ziehen. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Wirkung von Esmolol bei der Behandlung von supraventrikulären Tachyarrhythmien zu untersuchen. Dabei lag ein Schwerpunkt auf der frequenzsenkenden bzw. antiarrhythmischen Wirkung von Esmolol, vor allem bei der Therapie des Vorhofflimmerns. Nach der Suche in elektronischen Datenbanken, den Konferenzbänden kardiologischer Tagungen sowie den Referenzlisten der Studien erfolgte der Einschluss von 14 randomisierten, kontrollierten Studien mit insgesamt 692 Patienten in verschiedene Metaanalysen. Bei diesen Patienten wurden aufgrund supraventrikulärer Tachyarrhythmien im Notfall oder perioperativ Esmolol bzw. Placebo oder andere wirksame Medikamente (Betablocker, Kalziumantagonisten) verabreicht. Zusätzlich erfolgte die Untersuchung der herzfrequenz- und blutdrucksenkenden Wirkung, wenn es im Rahmen einer Operation zu einem Anstieg dieser hämodynamischen Parameter kam. Es zeigte sich, dass Esmolol zur Frequenzkontrolle besser geeignet ist als zur Rhythmuskontrolle. Gegenüber Placebo konnte eine erhöhte Herzfrequenz (mittlere Differenz -10.7/min, 95% KI -15.8- -5.5) sowie ein erhöhter systolischer Blutdruck (mittlere Differenz -11.9 mmHg, 95% KI -17.4- -6.4) unter Esmolol signifikant gesenkt werden. Im Vergleich zu anderen wirksamen Medikamenten konnte kein Vorteil für eine der Gruppen festgestellt werden. Eine pharmakologische Kardioversion tritt unter Esmolol im Vergleich zu Placebo ca. doppelt so häufig auf (Esmolol 45%, Placebo 31%; Odds Ratio 2.1, 95% KI 1.0–4.3). Das Ergebnis ist jedoch kritisch zu bewerten, da es durch die Best-Case-Analyse nicht bestätigt werden kann. Im Vergleich zu wirksamen Medikamenten konnte lediglich bei der Konversion von Vorhofflimmern in den Sinusrhythmus ein Vorteil für Esmolol im Vergleich zu Kalziumantagonisten (Verapamil, Diltiazem) festgestellt werden (OR 2.5, 95% KI 1.4-4.6). Als häufigste Nebenwirkungen unter Esmolol treten Bradykardien und Hypotensionen auf. Durch eine entsprechend vorsichtige Titration von Esmolol kann das Risiko für eine schwerwiegende Nebenwirkung gesenkt werden.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	IV
1. Einleitung	1
1.1 Bedeutung systematischer Übersichtsarbeiten und Metaanalysen	1
1.2 Esmolol: ein ultra-kurz wirksamer Betablocker	2
1.3 Supraventrikuläre Herzrhythmusstörungen	4
1.3.1 Supraventrikuläre tachykarde Rhythmusstörungen	5
1.3.2 Vorhofflimmern/Vorhofflattern	6
1.3.3 Peri- und postoperative Tachyarrhythmie, Hypertension und Tachykardie	8
2. Zielstellung	9
3. Material und Methoden	10
3.1 Protokollerstellung	10
3.2 Studienkriterien	10
3.2.1 Studiendesign	11
3.2.2 Patienten	11
3.2.3 Interventionen und Vergleichsgruppen	11
3.2.4 Endpunkte	11
3.3 Suchstrategie	12
3.4 Datenextraktion und Analyse	13
3.4.1 Datenextraktion	13
3.4.2 Qualitätsbeurteilung	13
3.4.3 Datenanalyse	14
3.4.4 Heterogenität	16
3.4.5 Subgruppenanalyse	17
3.4.6 Sensitivitätsanalyse	17
4. Ergebnisse	18
4.1 Ergebnis der Suche	18
4.2 Eingeschlossene Studien	19
4.2.1 Patienten	26
4.2.2 Interventionen	27
4.2.3 Endpunkte	27
4.3 Ausgeschlossene Studien	28
4.4 Bias in den eingeschlossenen Studien	29
4.5 Effekte der Interventionen	30

4.5.1	Auswertung der primären Endpunkte	30
4.5.2	Auswertung der sekundären Endpunkte	33
4.5.3	Nebenwirkungen	37
4.6	Sensitivitätsanalysen	37
4.6.1	Esmolol versus Kalziumantagonisten bei Vorhofflimmern/-flattern	37
4.6.2	Best- und Worst-Case-Analyse	38
4.6.3	Zusätzliche Medikamentengabe	39
5.	Diskussion	40
5.1	Zusammenfassung der Hauptergebnisse	40
5.2	Externe Validität	41
5.2.1	Studienteilnehmer	41
5.2.2	Operativer Einsatz von Esmolol	42
5.2.3	Vergleichsgruppen	43
5.3	Bewertung der Qualität der Evidenz	43
5.4	Diskussion der Heterogenität	45
5.5	Diskussion einzelner Studien	47
5.6	Potentielle Bias-Quellen im Review-Prozess	47
5.7	Vergleiche mit anderen Veröffentlichungen	48
5.7.1	Aus der Metaanalyse ausgeschlossene Studien	48
5.7.2	Abschlussbericht zur Wirksamkeit von Esmolol	49
5.7.3	Aktuelle weitere systematische Übersichtsarbeiten	49
5.8	Schlussfolgerung	52
6.	Zusammenfassung	54
7.	Literaturverzeichnis	57
8.	Anlagen	
	Anlage 1 Suchstrategie	63
	Anlage 2 Datenextraktionsblatt	65
	Anlage 3 Nebenwirkungen	70
	Anlage 4 Sponsoren	71
	Anlage 5 Studienrelevante Informationen	72
	Anlage 6 Methodische Qualität	76
	Anlage 7 Best- und Worst-Case-Analyse	78
9.	Thesen	79

Anhang

Tabellarischer Lebenslauf

Selbstständigkeitserklärung

Erklärung über frühere Promotionsversuche

Danksagung

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACC	American College of Cardiology
AF	Vorhofflimmern
AFL	Vorhofflattern
AHA	American Heart Association
AV-Block	atrioventrikulärer Block
AVNRT	Atrioventrikular-Knoten-Reentrytachykardie
AVRT	atrioventrikuläre Reentrytachykardie
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
COPD	chronisch obstruktive Lungenerkrankung
DBP	diastolic blood pressure, diastolischer Blutdruck
d.h.	das heißt
DM	Diabetes mellitus
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European Society of Cardiology
et al.	et alii / et aliae; und andere
ggf.	gegebenenfalls
h	Stunde
HF	Herzfrequenz
i.v.	intravenös
kg	Kilogramm
KHK	koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall

MAP	mean arterial pressure, mittlerer arterieller Blutdruck
max.	maximal
mg	Milligramm
(A)MI	(akuter) Myokardinfarkt
min	Minute
ml	Milliliter
OP	Operation
OR	Odds Ratio
PSVT	paroxysmale supraventrikuläre Tachykardie
RR	Relatives Risiko
SA-Block	sinuatrialer Block
SBP	Systolic blood pressure, systolischer Blutdruck
SD	standard deviation, Standardabweichung
SE	standard error, Standardfehler
STEMI	ST-Hebungsinfarkt
SVT	supraventrikuläre Tachykardie
Tab.	Tabelle
TEE	Transösophageale Echokardiographie
u.a.	und andere
USA	United States of America
v.a.	vor allem
vs.	versus
µg	Microgramm
z.B.	zum Beispiel

1. Einleitung

1.1 Bedeutung systematischer Übersichtsarbeiten und Metaanalysen

In der Medizin gibt es ein stetiges Wachstum an Primärstudien. Es ist sehr zeitaufwendig einzelne Studien zu lesen, Ergebnisse zu vergleichen und eventuelle Schlüsse für die praktische Medizin zu ziehen. Systematische Übersichtsarbeiten fassen Primärstudien zu einem bestimmten Thema zusammen. Hierbei sollen „methodische Standards sowohl auf die Identifikation und Selektion der in die Übersicht einzuschließenden Originalstudien als auch auf die Synthese deren Ergebnisse angewendet werden“ (Ziegler et al., 2007). Sofern die einzelnen Studien und die beobachteten Effekte einander ähnlich genug sind, kann man die Effekte dieser Studien oder bestimmter Subgruppen mittels einer Metaanalyse statistisch zusammenfassen (Cook et al., 1995). Auch aus vielen kleineren Studien mit geringen Fallzahlen können so aussagekräftigere Schlüsse gezogen werden.

Die systematischen Übersichtsarbeiten bilden auch die Grundlage für die evidenzbasierte Medizin. Hierbei sollen patientenorientierte Entscheidungen aufgrund der jeweils besten verfügbaren Evidenz getroffen werden. Generell gelten Übersichtsarbeiten von randomisierten, kontrollierten Studien als die höchste Evidenzklasse und sollten, wenn möglich, für Therapieempfehlungen herangezogen werden. Für die Vergabe der Evidenzklasse gibt es verschiedene Schemata (zum Beispiel (z.B.) nach Oxford Centre for Evidence-Based Medicine, Howick et al., 2011). Zusätzlich zu Studien der höchstmöglichen Evidenzklasse sollten jedoch auch die individuelle klinische Erfahrung des behandelnden Arztes und Werte und Wünsche des Patienten berücksichtigt werden, um eine bestmögliche Therapie einzuleiten (Gießen, 2012).

Heutzutage wird daran gearbeitet für viele spezifische Krankheiten Leitlinien zu erstellen. Diese beruhen auf der evidenzbasierten Medizin und sollen dem Kliniker die Therapieentscheidung erleichtern. In dieser Übersichtsarbeit finden die Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) und American Heart Association/American College of Cardiology (AHA/ACC) Anwendung (Camm et al., 2010). Diese verwenden die Einteilung nach den Empfehlungsklassen I-III sowie Evidenzgrade A-C, welche in der nachfolgenden Tabelle (Tab.) 1 dargestellt sind.

Tabelle 1: Empfehlungsklassen und Evidenzgrade

Empfehlungsklasse	Bedeutung
Klasse-I	wird empfohlen, nach Evidenz und Expertenmeinung Nutzen und Wirksamkeit gegeben
Klasse-IIa	Evidenz und Expertenmeinung widersprüchlich, aber die Sachlage spricht eher für Nutzen und Wirksamkeit
Klasse-IIb	Evidenz und Expertenmeinung widersprüchlich, Nutzen und Wirksamkeit unklar, eher nicht empfohlen
Klasse-III	wird nicht empfohlen, möglicherweise schädlich

Evidenzgrad	Bedeutung
Grad A	von multiplen randomisierten klinischen Studien oder Metaanalysen abgeleitet
Grad B	von wenigen randomisierten klinischen Studien oder nicht-randomisierten Studien abgeleitet
Grad C	Konsens aus Expertenmeinungen

1.2 Esmolol: ein ultra-kurz wirksamer Betablocker

Esmolol ist ein β_1 -selektiver, ultra-kurz wirksamer Betablocker ohne intrinsische sympathomimetische Aktivität, welcher in Deutschland zwischen 1987 und 1992 zugelassen worden ist (Bundesgesundheitsamt, 1993). Esmolol hat eine Verteilungshalbwertszeit von circa (ca.) zwei Minuten und eine Eliminationshalbwertszeit von ca. neun Minuten, somit ist Esmolol bei intravenöser (i.v.) Gabe sehr gut steuerbar. Die Inaktivierung erfolgt durch eine Esterase in den Erythrozyten und es wird zu einer freien Säure (3-[4-[2-hydroxy-3-(isopropylamino)propoxy]phenyl]Propionsäure) und Methanol abgebaut (Sum et al., 1983). Weniger als zwei Prozent werden unverändert mit dem Urin ausgeschieden, der Großteil als freie Säure (Baxter, 2008). Die Konzentration des entstehenden Methanols übersteigt nicht die der endogenen Methanolproduktion (Wiest, 1995). 20 Minuten nach Infusionsende sind die Wirkungen vollständig abgeklungen (Zaroslinski et al., 1982). Die Elimination ist unabhängig von der Leberfunktion. Bei schwerer Niereninsuffizienz kann es zu einer Akkumulation der freien Säure kommen. Da diese jedoch nur eine geringe betablockierende Wirkung hat, ist nicht von schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen auszugehen, jedoch ist bei Patienten mit Niereninsuffizienz bei Einsatz von Esmolol Vorsicht geboten (Sum et al., 1983, Garnock-Jones,

2012). Durch den Abbau mittels einer Esterase in den Erythrozyten kann es bei einer Anämie zu einer verlängerten Halbwertszeit mit längerer Wirkdauer kommen (Soto-Ruiz et al., 2011).

Esmolol wurde 1982 von Zaroslinski et al. erstmals vorgestellt. Empfohlen wurde der Einsatz beim akuten Myokardinfarkt (MI), da am Kaninchenmodell die Infarktgröße mit Esmolol verringert werden konnte. Aufgrund der kurzen Halbwertszeit erreicht man einen schnellen Wirkspiegel und ebenso einen schnellen Verlust der Betablockade. Dies erscheint sinnvoll, wenn der Einsatz eines Betablockers bei kardial instabilen Patienten abrupt abgebrochen werden muss. Die Empfehlungen zum Einsatz von Esmolol haben sich über die Jahre ausgeweitet und gehen heute über den empfohlenen Einsatz von Zaroslinski et al., 1982 hinaus (gemäß der Roten Liste, Bormann et al., 2014):

- supraventrikuläre Tachykardien, die nicht durch Reentry-Mechanismen aufgrund atypischer Leitungsbahnen bedingt sind
- zur schnellen Kontrolle einer erhöhten Kammerfrequenz bei Vorhofflimmern/-flattern perioperativ, postoperativ oder unter anderen Bedingungen (insbesondere, wenn begleitend eine arterielle Hypertension vorliegt)
- nicht kompensatorische Sinustachykardie
- Tachykardie und Hypertension in der perioperativen Phase

Neben diesen in der Roten Liste genannten Indikationen gibt es noch weitere beschriebene Einsatzmöglichkeiten von Esmolol:

- akuter Myokardinfarkt/instabile Angina pectoris (Klingenheben et al., 1992)
- Hypertensiver Notfall, vor allem peri-/postoperativ oder aufgrund von Schmerzen (Bur, 2009)
- Neurologische Notfälle: hypertensive Enzephalopathie, akute intrazerebrale Blutung, Subarachnoidalblutung (Bur, 2009)
- vor Intubation zur Prophylaxe von Hypertension und Tachykardie (Miller et al., 1991)
- Intraoperativ gewollte Hypotension (Wolman und Fiedler, 1991)
- Aortendissektion (Bur, 2009)

Die Verabreichung von Esmolol wird als kontinuierliche Infusion angeraten. Dabei erfolgt vor Beginn der Infusion eine Bolusgabe von 500 µg/kg über eine Minute. Für weitere vier Minuten folgt die Infusion von anfangs 50 µg/kg/min. Nach diesen vier Minuten sollte eine Reevaluation der Herzfrequenz und des Blutdrucks erfolgen. Bei ungenügendem therapeutischem Effekt erfolgt eine weitere Gabe von 500 µg/kg über eine Minute und eine Steigerung der Infusion bis maximal 200 µg/kg/min (Bormann et al., 2014).

Die Verabreichung von Esmolol sollte 24 Stunden nicht überschreiten. Bei einer eingeschränkten Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 30-60 ml/min) sollte Esmolol nicht länger

als vier Stunden infundiert werden. Es wird empfohlen, Esmolol ausschleichend zu beenden, da die Gefahr einer Rebound-Tachykardie besteht (Garnock-Jones, 2012).

Ellenbogen et al., 1986 veröffentlichten zuerst eine Studie, in welcher Esmolol als Bolus verabreicht wurde. Untersucht wurde die Senkung der Herzfrequenz und des Blutdrucks unter Belastung bei unterschiedlichen Dosen von Esmolol. Es zeigte sich, dass Bolusgaben bis zu 300 mg gut verträglich und effektiv bezüglich der Senkung der Herzfrequenz und des Blutdrucks sind. Empfohlen wurden weitere Studien, welche die Bolusgabe von Esmolol untersuchen sollten, mit einer Minimaldosis von 100 bis 180 mg.

Wie andere Betablocker auch hat Esmolol zahlreiche Kontraindikationen. Zu den wichtigsten zählen (Bormann et al., 2014):

- Sinusbradykardie, höhergradige sinuatriale (SA-) oder atrioventrikuläre (AV-) Blockierungen
- kardiogener Schock, manifeste Herzinsuffizienz
- Hypotonie
- Spätstadien peripherer Durchblutungsstörungen
- mäßige oder schwere Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance weniger als 30 ml/min), schwere Leberfunktionsstörungen
- Azidose, klinisch relevante Elektrolytstörungen
- Unverträglichkeit von Betablockern
- gleichzeitige Einnahme von MAO-Hemmstoffen
- Kinder <12 Jahre

Aufgrund der kurzen Halbwertszeit und der Möglichkeit der individuellen Titration können auch Patienten mit relativen Kontraindikationen von Esmolol profitieren: bronchospastische Lungenerkrankungen, Diabetes mellitus (DM), linksventrikuläre Dysfunktion, gleichzeitige Einnahme von Kalziumantagonisten (Frakes, 2001).

1.3 Supraventrikuläre Herzrhythmusstörungen

Bei den supraventrikulären Herzrhythmusstörungen werden unter anderem folgende Krankheitsbilder unterschieden:

- Sinustachykardie
- Atrioventrikuläre Reentrytachykardie (AVRT)
- AV-Knoten-Reentrytachykardie (AVNRT)
- Fokale atriale Tachykardie
- Junktional ektope Tachykardie
- Vorhofflattern/Vorhofflimmern
- Atriale Reentrytachykardie

In der antiarrhythmischen Akuttherapie von supraventrikulären Tachykarden Rhythmusstörungen kann man eine medikamentöse von einer elektrotherapeutischen Strategie unterscheiden. Besteht bei Patienten eine stark symptomatische Situation und/oder eine hämodynamische Instabilität, ist eine rasche Terminierung der Arrhythmie gefordert. Dies geschieht meist mit der elektrischen Kardioversion. Hämodynamisch stabile Tachykarden werden in der Regel medikamentös behandelt. Die jeweils angeratene medikamentöse Therapie richtet sich nach der Art der Rhythmusstörung.

1.3.1 Supraventrikuläre tachykarde Rhythmusstörungen

Supraventrikuläre Tachyarrhythmien (SVT) treten oft wiederholt auf, sind gelegentlich aber auch persistierend und selten lebensbedrohlich. In den USA wird die Inzidenz auf 35 pro 100.000 Personenjahre und die Prävalenz auf 2,25 pro 1.000 Personen geschätzt (Vorhofflimmern ausgeschlossen) (Orejarena et al., 1998). Das Auftreten der SVT variiert mit dem Alter, dem Geschlecht und assoziierten Komorbiditäten (Blomström-Lundqvist et al., 2003). Supraventrikuläre Tachykarden wie AVRT und AVNRT treten häufig bei gesunden, jungen Patienten auf. Bei erwachsenen Patienten ist die AV-Knoten-Reentrytachykardie die am häufigsten auftretende supraventrikuläre Tachyarrhythmie (50-60%), bei Kindern hingegen tritt die atrioventrikuläre Reentrytachykardie am häufigsten auf (30% der SVTs). 10% der Patienten mit einer supraventrikulären Tachyarrhythmie haben eine atriale Tachykardie (Colucci et al., 2010). Atriale Tachykarden zeigen sich dabei häufig bei Kindern mit einer angeborenen Herzerkrankung oder bei Patienten mit einer Herzbelastung infolge einer chronischen Lungenerkrankung (Blomström-Lundqvist et al., 2003).

Oft sind die Patienten asymptomatisch. Eventuell auftretende Symptome sind Palpitationen, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Beschwerden in der Brust, Dyspnoe, Präsynkopen oder seltener Synkopen (Blomström-Lundqvist et al., 2003).

Allgemein gilt, dass Patienten mit einer supraventrikulären Tachykardie mit einem schmalen und regelmäßigen QRS-Komplex im Elektrokardiogramm (EKG) und einer guten ventrikulären Funktion in der akuten Situation primär einem vagalen Manöver unterzogen werden sollten (Karotismassage, Valsalva-Pressversuch). Sollte dies kein Erfolg bringen, wird die Bolusapplikation von Adenosin empfohlen. Als Alternative zu Adenosin oder bei Ineffizienz kommen intravenöse Kalziumantagonisten oder Betablocker zur Anwendung (z.B. Verapamil/Diltiazem oder Propranolol/Metoprolol/Esmolol und andere) (Colucci et al., 2010, Blomström-Lundqvist et al., 2003). Für Adenosin, Verapamil und Diltiazem gilt die Empfehlungsstufe I mit einem Evidenzgrad A. Für Betablocker, Amiodaron und Digoxin ist hingegen die Empfehlungsstufe IIb mit einem Evidenzgrad C gültig. Das bedeutet, dass der Nutzen bzw. Schaden dieser Substanzen nicht endgültig geklärt ist, da keine ausreichende Evidenz vorhanden ist. Bei einer Sinustachykardie gilt nach Ausschalten anderer Ursachen

(physisch, emotional, medikamentös) für Betablocker Empfehlungsstufe I, für Verapamil/Diltiazem IIa, Evidenzgrad C.

Bei junctional ektopter Tachykardie gilt für Betablocker, Flecainid, Propafenon, Sotalol, Amiodaron und die Ablation die Empfehlungsstufe IIa, Evidenzgrad C. Auch in der Frequenzsenkung bei fokaler atrialer Tachykardie finden die Betablocker neben Verapamil/Diltiazem ihre Empfehlung auf Stufe I, Evidenzgrad C.

1.3.2 Vorhofflimmern/Vorhofflattern

Vorhofflimmern ist die häufigste kardiale Arrhythmie und tritt bei 1-2% der Population auf. Es wird aufgrund des Alterns der Bevölkerung erwartet, dass sich die Prävalenz in den nächsten 50 Jahren noch deutlich erhöhen wird. Die Prävalenz steigt mit dem Alter, von <0.5% bei den 40–50-Jährigen auf 5-15% bei den 80-Jährigen. Männer sind häufiger betroffen als Frauen.

Vorhofflimmern ist assoziiert mit einer erhöhten Gefahr für Tod, Schlaganfall oder anderen thrombembolischen Komplikationen, Hospitalisation, Einschränkung der Lebensqualität und einer linksventrikulären Dysfunktion. Bei einem von fünf Schlaganfällen gilt Vorhofflimmern als Ursache. Ischämische Schlaganfälle infolge eines Vorhofflimmerns sind oft schwerwiegend. Die Gefahr an einem Schlaganfall zu versterben ist doppelt so hoch, wenn dieser durch Vorhofflimmern verursacht wurde (Camm et al., 2010).

Es gibt eine Vielzahl von Faktoren, die mit dem Auftreten von Vorhofflimmern bei einem Patienten assoziiert werden. Dazu gehört das höhere Alter, Hochdruck, Herzinsuffizienz, Herzklappenerkrankungen, Kardiomyopathien, Vorhofseptumdefekte, koronare Herzerkrankung (KHK), Schilddrüsenfunktionsstörungen, Übergewicht, Diabetes mellitus, chronisch obstruktive Lungenerkrankungen (COPD) oder chronische Nierenerkrankungen (Camm et al., 2010). In einer epidemiologischen Studie zum Auftreten von Vorhofflimmern zeigte sich, dass bei 60% der Patienten das Auftreten mit einem Triggerfaktor, wie einer Operation (OP), einem Myokardinfarkt oder einer Pneumonie assoziiert war. Bei den restlichen Patienten war das Vorhofflimmern mit einer chronischen Erkrankung assoziiert (Herzinsuffizienz, Hochdruck, chronische Lungenerkrankung). In weniger als 2% zeigte sich das Vorhofflimmern unabhängig von einer Erkrankung oder einem auslösenden Faktor (Camm et al., 2010).

In der Akuttherapie von Vorhofflimmern unterscheidet man die Frequenz- von der Rhythmuskontrolle. Für keines von beiden konnte ein Vorteil festgestellt werden (Camm et al., 2010). Die jeweilige Strategie richtet sich nach der Stabilität des Patienten, der linksventrikulären Funktion, des Vorhandenseins eines Wolff-Parkinson-White Syndroms und der Dauer des Vorhofflimmerns (Podrid, 2011).

Bei Patienten mit einer hohen ventrikulären Frequenz ist das primäre Ziel meist die Kontrolle dieser Frequenz, um dadurch hervorgerufene Symptome zu beseitigen. In der Akuttherapie sollte eine Herzfrequenz (HF) von 80-100/min angestrebt werden.

Bei stabilen Patienten sollten orale Betablocker oder Kalziumantagonisten eingesetzt werden. Bei stärker beeinträchtigten Patienten wird Verapamil/Diltiazem oder ein i.v. Betablocker (z.B. Esmolol oder Metoprolol) empfohlen (Empfehlungsklasse I, Evidenzgrad A). Eine Alternative sind Digitalisglykoside oder Amiodaron, vor allem bei Patienten mit eingeschränkter linksventrikulärer Funktion. Dronedaron ist eine weitere Substanz um die Herzfrequenz zu senken, jedoch nicht bei einem permanenten Vorhofflimmern (Camm et al., 2010).

Bei stark hämodynamisch eingeschränkten Patienten oder wenn Symptome trotz einer Frequenzkontrolle bestehen, ist eine Rhythmuskontrolle angeraten. Diese Kardioversion sollte nur angestrebt werden, wenn das Vorhofflimmern/Vorhofflattern unter 48 Stunden besteht oder mittels transösophagealer Echokardiographie (TEE) ein Thrombus im Vorhof ausgeschlossen worden ist. Die elektrische Kardioversion hat höhere Konversionsraten, jedoch erfordert sie eine Sedation oder Anästhesie (Camm et al., 2010). Bei Ineffizienz der Elektrokardioversion oder wenn diese nicht durchführbar oder gewünscht ist, gelten Flecainid und Propafenon als Medikamente mit Empfehlungsklasse I, Evidenzgrad A bei Patienten ohne Herzerkrankung, in bestimmten Ländern zusätzlich Ibutilid. Patienten mit struktureller Herzerkrankung sollten laut ESC-Leitlinie Amiodaron bekommen (Klasse I, Evidenzgrad A). Verapamil, Metoprolol und andere Betablocker werden nicht empfohlen (Empfehlungsklasse III). Vernakalant ist ein neues Antiarrhythmikum mit Empfehlungsklasse I (Camm et al., 2012).

Die Inzidenz von Vorhofflattern beträgt 88/100.000 pro Jahr in den USA, wobei diese mit dem Alter ansteigt. Ähnlich wie Vorhofflimmern ist Vorhofflattern häufig mit strukturellen Herzerkrankungen oder Lungenerkrankungen assoziiert (Gwechenberger, 2011). Auch bei Vorhofflattern wird die Rhythmus- von der Frequenzkontrolle unterschieden. Für Betablocker und Kalziumantagonisten gilt bezüglich der Senkung der Herzfrequenz die Empfehlungsklasse I, obwohl die Empfehlung bei Betablockern nur aus Evidenzgrad C resultiert, verglichen zu Grad A bei den Kalziumantagonisten.

1.3.3 Peri- und postoperative Tachyarrhythmie, Hypertension und Tachykardie

Supraventrikuläre Tachyarrhythmien treten bei 11–40% der Patienten nach einer Operation am Herzen auf und sind mit einer erhöhten Rate an postoperativen Schlaganfällen sowie einer verlängerten Hospitalisationszeit assoziiert (Balsler et al., 1998). Auch Patienten, die einer nicht-kardialen Operation unterzogen werden, haben ein erhöhtes Risiko für SVTs, vor allem bei Komorbiditäten.

Vorhofflimmern ist die häufigste Komplikation nach einer kardialen OP (30% nach Bypass-OP, 40% nach Vitien-OP, 50% bei kombinierter Bypass- und Vitien-OP). Dabei zeigen die postoperativen Tage zwei bis vier die höchste Inzidenz für Vorhofflimmern (Camm et al., 2010). Bei hämodynamisch stabilen Patienten wird bei einer Mehrheit eine Spontankonversion innerhalb von 24 Stunden erfolgen. Hier reicht oft eine Optimierung der Schmerztherapie, eine

Korrektur von Elektrolytentgleisungen oder die Therapie einer Anämie oder Hypoxie. Kommt es zu keiner Spontankonversion oder ist eine Senkung der Herzfrequenz nötig, ist die Frequenzkontrolle bei hämodynamisch stabilen Patienten erstes Ziel. Diese sollte mit einem Kalziumantagonisten vom Verapamil-/Diltiazemtyp oder einem Betablocker erfolgen. Alternativ kommen Digitalis oder Amiodaron/Dronedaron in Frage. Kurzwirksame Betablocker wie Esmolol werden außerdem als nützlich erachtet bei hämodynamischer Instabilität. Bei hämodynamisch instabilen/symptomatischen Patienten oder wenn eine Frequenzkontrolle schwer zu erreichen ist, wird eine Kardioversion empfohlen. Hier zeigten sich neben einer Elektrokardioversion bei Amiodaron und Ibutilid gute Erfolge (Camm et al., 2010).

Bis 25% der Patienten mit einem vorbestehenden Bluthochdruck erleben intraoperativ eine hypertensive Episode (Varon und Marik, 2008). Ein intraoperativer Blutdruckanstieg über 20% gilt als hypertensiver Notfall. Bereits geringe Blutdruckerhöhungen führen zu einem erhöhten Risiko für eine postoperative Mortalität und Nierenversagen.

Postoperativ beträgt die Inzidenz für Hypertension nach kardialen und nicht-kardialen Eingriffen 4–30% (Soto-Ruiz et al., 2011). Leitlinien bezüglich der Behandlung von peri- und postoperativer Hypertension sind bisher nicht verfügbar. Allgemein sollte auf eine suffiziente Analgesie und Sedation geachtet und Hypoxie und Hypervolämie vermieden werden. In der akuten Situation sollte das Ziel eine Senkung des systolischen Blutdrucks um 25% in den ersten 30-60 Minuten sein (Link et al., 2009, Soto-Ruiz et al., 2011). Zur medikamentösen Therapie stehen eine Vielzahl von Substanzen zur Verfügung. Dazu zählen Betablocker wie Esmolol und Metoprolol, Kalziumantagonisten wie Nitrendipin und Nifedipin, weiterhin Glyceroltrinitrat, Urapidil, Clonidin und andere. Ein 2011 erschienener amerikanischer Review empfiehlt Clevidipin und Nicardipin. Esmolol wird ebenfalls als gut wirksam beschrieben, jedoch ist Vorsicht hinsichtlich der Nebenwirkungen geboten (Soto-Ruiz et al., 2011).

Tachykardie und Hypertension werden intraoperativ häufig verursacht durch eine adrenerge Antwort auf die endotracheale Intubation, schmerzhaftes chirurgische Stimulationen oder eine zu flache Anästhesie. Dadurch steigt der myokardiale Sauerstoffverbrauch. Gesunde Patienten können dies meist gut kompensieren. Bei Patienten mit einer vorbestehenden ischämischen Herzerkrankung besteht hingegen eine erhöhte Gefahr der myokardialen Ischämie bis hin zum Myokardinfarkt. Auch zerebrovaskuläre Komplikationen und Blutungen treten häufiger auf. (Soto-Ruiz et al. 2011, Varon und Marik, 2008). Die Vertiefung der Anästhesie ist oft ausreichend, um das Problem zu beseitigen. Häufig ist zusätzlich die adrenerge Blockade mit einem Betablocker nötig, um die Herzfrequenz und den Blutdruck und somit den Sauerstoffverbrauch zu senken. Jedoch wirken viele Betablocker länger als der auslösende Stimulus und können so Hypotension und Bradykardien verursachen. Hier scheint Esmolol mit seiner kurzen Halbwertszeit eine gute Wahl zu sein (Gold et al., 1989, Reves et al., 1990).

2. Zielstellung

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, anhand einer systematischen Übersichtsarbeit alle vorhandenen randomisierten, kontrollierten Studien zur Therapie supraventrikulärer Tachyarrhythmien mit Esmolol zu suchen, zu bewerten und zusammenzufassen. Dabei erfolgt der Vergleich einer Esmolol-Behandlung gegenüber einer Behandlung ohne Esmolol sowohl im Notfall als auch bei peri-/postoperativen supraventrikulären Tachyarrhythmien oder Tachykardien bei allen Patienten (Männer, Frauen und Kinder). In der Kontrollgruppe werden eine Vielzahl von Medikamenten, die zur Behandlung eingesetzt werden können, mit Esmolol verglichen. Im Fokus wird vor allem der Vergleich zu anderen Betablockern und Kalziumantagonisten stehen, da diese in Leitlinien oft auf derselben Stufe empfohlen werden. Es sollen alle bisher erschienenen Studien, welche das beschriebene Thema beinhalten, erfasst und wenn möglich in Metaanalysen zusammengefasst werden. Die Durchführung einer Metaanalyse ist für verschiedene Subgruppen der eingeschlossenen Studien vorgesehen. Zusätzlich werden alle geeigneten Studien in deskriptiver Form beschrieben. Anhand der vorliegenden Ergebnisse, bestehender Leitlinien und weiterer Literatur soll der Stellenwert von Esmolol in der Therapie supraventrikulärer Tachyarrhythmien diskutiert und der Vergleich zu anderen Therapiemöglichkeiten gezogen werden. Wenn es die Ergebnisse und die Qualität der Studien zulassen, soll eine Therapieempfehlung ausgesprochen werden.

3. Material und Methoden

3.1 Protokollerstellung

Zunächst wurde ein Protokoll angefertigt, welches als Orientierung zur Erstellung der Übersichtsarbeit galt. Im Protokoll wurden die wichtigsten Arbeitsschritte und methodischen Grundlagen festgehalten. Die Protokollerstellung erfolgte zum großen Teil zusammen mit Frau Dr. rer. nat. Susanne Unverzagt, welche vor allem den statistischen Teil bearbeitete. Außerdem wurde Prof. Dr. med. Karl Werdan bezüglich der kardiologischen Thematik einbezogen, um die Grundzüge der Fragestellung zu erarbeiten.

Das Protokoll umfasste Planungen zu folgenden Punkten:

- Ziel der Übersichtsarbeit
- Auswahlkriterien für Primärstudien (Studientypen, Patiententypen, Interventions- und Kontrollgruppe, Endpunkte)
- Suchstrategie und Auswahl der Studien
- Datenextraktion
- Einschätzung der methodischen Qualität
- Maße zur Einschätzung des Behandlungseffektes
- Heterogenitätsuntersuchung, Datensynthese, Subgruppenanalyse, Sensitivitätsanalyse

3.2 Studienkriterien

Anhand des PICO-Schemas wurde eine strukturierte Fragestellung entwickelt. PICO steht dabei für Participants (=Teilnehmer), Interventions (=Interventionen), Comparisons (=Vergleichsgruppen) und Outcomes (=Endpunkte) (Higgins und Green, 2011). Diese Einschlusskriterien für randomisierte Studien werden für die Übersichtsarbeit in Tabelle 2 zusammenfassend dargestellt. Aus dem PICO-Schema ergeben sich die Einschlusskriterien.

Tabelle 2: PICO-Kriterien für den Einschluss von Primärstudien

P	I	C	O
Männer, Frauen, Kinder mit tachykarden supraventrikulären Rhythmusstörungen, im Notfall und peri-/postoperativ	Esmolol, verabreicht als Bolus oder Infusion	Placebo oder wirksames Medikament (andere Betablocker, Kalziumantagonisten, andere)	Primär: therapeutische Response (Konversion Sinusrhythmus und/oder Senkung Herzfrequenz) Sekundär: Herzfrequenz, Blutdruck, Nebenwirkungen

3.2.1 Studiendesign

Eingeschlossen wurden randomisierte, kontrollierte klinische Studien, welche die Wirksamkeit einer Esmolol-Behandlung im Vergleich zu einer Non-Esmolol-Behandlung untersuchen. Mögliche Studiendesigns konnten dabei das Parallel-Gruppen, das faktorielle oder das Crossover-Design sein.

Außerdem war der Einschluss von Beobachtungsstudien mit Propensity-Score-Analyse möglich. Dabei handelt es sich um Studien, in welchen eine Adjustierung für die bedingte Wahrscheinlichkeit erfolgt, dass eine Person eine bestimmte Behandlung erhält, unter Beachtung der gegebenen Kovariablen dieser Person. Damit soll eine bestmögliche Strukturgleichheit ohne Randomisierung erreicht werden (Rosenbaum und Rubin, 1983).

Ausgeschlossen wurden nicht randomisierte Studien und Beobachtungsstudien ohne Propensity-Score-Analyse sowie nicht englisch- oder nicht deutschsprachige Studien.

3.2.2 Patienten

Diese umfassen Männer, Frauen und Kinder, bei denen es notfallmäßig oder im Rahmen einer OP nötig war, eine erhöhte Herzfrequenz oder eine supraventrikuläre tachykarde Rhythmusstörung (Vorhofflimmern, Vorhofflattern, paroxysmale supraventrikuläre Tachykardie, ektope Vorhoftachykardie, idiopathische Sinustachykardie, AV-Reentrytachykardie und andere) zu behandeln.

3.2.3 Interventionen und Vergleichsgruppen

Verglichen wurde eine Esmolol-Behandlung mit einer Non-Esmolol-Behandlung. Bei der Non-Esmolol-Behandlung kamen sowohl Placebo als auch andere wirksame Medikamente in Betracht (andere Betablocker, Kalziumantagonisten, Opioide und andere). Damit kann ermittelt werden, ob Esmolol überhaupt einen Effekt erzielt (Vergleich zu Placebo) und ob dieser Effekt die Wirkung anderer wirksamer Medikamente übersteigt. Eingeschlossen sind sowohl die Bolusgabe als auch eine Infusionstherapie.

3.2.4 Endpunkte

Im Mittelpunkt der Untersuchung steht vor allem die Wirkung von Esmolol auf die Herzfrequenz und die Konversionsraten einer Arrhythmie in den Sinusrhythmus. Deshalb beinhaltet der primäre Endpunkt:

- a) die Konversion in den Sinusrhythmus und
- b) den kombinierten Endpunkt aus Konversion in den Sinusrhythmus oder Senkung der tachykarden Herzfrequenz unter 100/min oder Reduktion der Herzfrequenz um mindestens 20% des Ausgangswertes

Bei dem kombinierten Endpunkt (Konversion in den Sinusrhythmus oder Senkung der Herzfrequenz) wird sowohl die Frequenz- als auch die Rhythmuskontrolle untersucht (Byrd et al., 1984). Die Konversion in den Sinusrhythmus wurde zusätzlich getrennt ausgewertet, um die antiarrhythmische Wirkung von Esmolol gegenüber den Vergleichsgruppen zu bewerten. Die Auswertung der Frequenzkontrolle ist in dem sekundären Endpunkt enthalten. Dort wird die Veränderung der Herzfrequenz nach Verabreichung von Esmolol bzw. Placebo oder einem anderen wirksamen Medikament ausgewertet. Weiterhin beinhalten die sekundären Endpunkte die Veränderungen des systolischen und diastolischen Blutdrucks nach Therapie, das Auftreten von Nebenwirkungen (Hypotension, Bradykardie) und die Letalität. Außerdem wurde die Notwendigkeit einer elektrischen Kardioversion oder der Wechsel zu einem anderen Medikament analysiert.

3.3 Suchstrategie

Durchsucht wurden das Cochrane Register of Controlled Trials, MEDLINE und EMBASE (Suche am 03.06.2009, alle Studien bis zu diesem Datum) und Konferenzbände kardiologischer Tagungen (American Heart Association, American College of Cardiology, European Society of Cardiology, European Society of Intensive Care Medicine, Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, Canadian Journal of Anaesthesia und die International Anesthesia Research Society) für den Zeitraum 2000 bis September 2009. Eine Handsuche erfolgte in den Referenzlisten aller eingeschlossenen Studien. Zur Aktualisierung wurde im Januar 2012 eine erneute Suche durchgeführt (Zeitraum September 2009 bis Januar 2012).

Die Suchstrategie in CENTRAL, EMBASE und MEDLINE umfasste Suchbegriffe zum Studiendesign (“randomized trial“, “randomized cross-over trial“), der Intervention (“Esmolol“), dem zu behandelnden Gesundheitsproblem (“Tachyarrhythmias“, “hypertensive crisis“, “hypertension“) und dem Endpunkt (“rate-pressure-product“) (siehe Anlage 1).

Hierbei ist zu beachten, dass eine gemeinsame Suche für drei systematische Übersichtsarbeiten mit unterschiedlichen Einsatzgebieten von Esmolol durchgeführt worden ist („Einsatz von Esmolol zur Akut-Senkung des Blutdrucks sowie zur Prävention und Behandlung von Blutdruckerhöhungen und hämodynamischen Effekten bei Patienten in Allgemeinanästhesie während operativer Eingriffe“ und „Die Wirksamkeit und Sicherheit von Esmolol zur Prävention und Behandlung von hämodynamischen Effekten wie Blutdruck- und Herzfrequenzanstiegen im Rahmen operativer oder operationsähnlicher Eingriffe“, bearbeitet von Anna-Maria Burgdorff und Astrid Förster). So ist es zu erklären, dass auch Suchbegriffe, die das Thema der vorliegenden Arbeit nicht betreffen, in der Suchstrategie vorkommen.

Die gefundenen Titel und Abstracts wurden von jeweils zwei Gutachtern (Astrid Förster, Anna-Maria Burgdorff oder Ann-Kristin Feutlinske) gelesen und beurteilt. Unstimmigkeiten wurden zwischen den drei genannten Reviewern diskutiert bis eine Einigung vorlag. Die Volltexte der

in Frage kommenden Studien wurden schließlich zur genaueren Sichtung herangezogen und ausgeschlossene Abstracts begründet dokumentiert. Die Suche wurde auf deutsch- und englischsprachig publizierte Studien begrenzt. Nach Ausschluss von nicht relevanten Publikationen und Duplikaten wurden die verbliebenen Studien erneut geprüft und zur Aufnahme in die Datenextraktionsblätter ausgewählt.

Nach Auswahl geeigneter Studien wurde der Suchprozess im PRISMA-Statement dokumentiert (Moher et al., 2009).

3.4 Datenextraktion und Analyse

3.4.1 Datenextraktion

Für jede eingeschlossene Studie wurde ein standardisiertes Datenextraktionsblatt ausgefüllt (siehe Anlage 2). Dieses umfasste:

- generelle Informationen (Titel, Autoren, Quelle, Kontaktadresse, Land, Sprache, Publikationsjahr, Förderung der Studie)
- Studiencharakteristika (Studiendesign, Studienprotokoll, Studiendauer)
- Patientencharakteristika (Ein- und Ausschlusskriterien, Stichprobenumfang, Alter, Gewicht, Nebenerkrankungen, Vormedikation, Baseline-Werte der Herzfrequenz und des Blutdrucks)
- Intervention (Art der Behandlung, Dosierung, Applikation)
- Einschätzung der Qualität
- Endpunkte (primärer und sekundärer Endpunkt)

Wenn wichtige Daten zur Auswertung fehlten, wurden bei ab dem Jahr 2000 publizierten Studien die Autoren kontaktiert.

3.4.2 Qualitätsbeurteilung

Die Beurteilung der Qualität der eingeschlossenen Studien erfolgte nach Kriterien aus dem Cochrane Handbuch (Higgins und Green, 2011), welche im Protokoll festgelegt wurden.

Beurteilt wurden folgende Kriterien:

- 1) Erzeugung der Randomisierungslisten
- 2) Verdeckte Therapiezuweisung: wie wird die Geheimhaltung der Randomisierungszuweisung gewährleistet?
- 3) Verblindung der Teilnehmer, Ärzte und Endpunktermittler
- 4) Beschreibung von Studienabbrüchen, Gründe für fehlende Werte in der Auswertung, Intention-to-Treat Analyse
- 5) Selektive Auswertung der Endpunkte: wird über alle im Protokoll festgelegten Endpunkte berichtet?

6) Weitere Fehlerquellen

Folgende Beurteilungen waren möglich:

- Adäquat: geringes Verzerrungsrisiko
- Unklar: Verzerrungsrisiko unbekannt
- Inadäquat: hohes Verzerrungsrisiko

3.4.3 Datenanalyse

Die Haupt- und Nebenzieldkriterien wurden in Metaanalysen zusammengefasst und ein gepoolter Schätzer bei Vergleichbarkeit der Effektschätzer berechnet. Die Metaanalysen erfolgten getrennt für die verschiedenen Vergleichsgruppen (Placebo oder wirksames Medikament).

Als Maß zur Einschätzung des Behandlungseffektes wurden bei dem primären Endpunkt Odds Ratios (OR) mit dem 95% Konfidenzintervall (KI) genutzt. Bei der Untersuchung der Nebenwirkungen (Hypotension, Bradykardie) im Rahmen des sekundären Endpunktes erfolgte die Einschätzung ebenfalls über Odds Ratios. Die Analyse der Herzfrequenz und des systolischen bzw. diastolischen Blutdrucks basiert auf dem maximalen Mittelwert und dessen Standardabweichung ab Medikamentengabe. Über alle in den Studien berichteten Nebenwirkungen wird in einer Tabelle berichtet.

Die entsprechenden Zahlen wurden je nach Angaben dem Text, den Tabellen oder den Diagrammen entnommen. Waren die Standardfehler gegeben, wurden diese in die Standardabweichung umgerechnet (Higgins und Green, 2011).

Mit Hilfe des Review Managers 5 (RevMan) wurden die Behandlungseffekte der Einzelstudien in Forest plots dargestellt und gegebenenfalls (ggf.) in einem gepoolten Effektschätzer zusammengefasst.

Die Angaben mehrerer Esmolol- oder Vergleichsgruppen in den eingeschlossenen Studien gingen als gepoolte Mittelwerte und Standardabweichungen in die Metaanalysen ein.

Traten in der Interventions- oder der Kontrollgruppe keine Ereignisse auf, erfolgte im Review Manager automatisch die Berechnung eines korrigierten Odds Ratios, indem zu allen Ereigniszahlen der Korrekturbetrag 0.5 addiert wurde (Higgins und Green, 2011, Gart und Zweifel, 1967). Wurden weder in der Interventionsgruppe mit Esmolol noch in der Kontrollgruppe Ereignisse beobachtet, konnten keine Odds Ratios berechnet werden.

In der Metaanalyse wurden die Behandlungseffekte der Einzelstudien mit der Mantel-Haenszel-Methode bei dichotomen Endpunkten und der inversen Varianzmethode für stetige Zielkriterien gewichtet. Die Mantel-Haenszel-Methode wird bei kleinen Studien oder wenigen Ereignissen empfohlen (Breslow, 1981, Emerson, 1994, Mantel und Haenszel, 1956). Bei der inversen Varianzmethode werden größere Studien mit einem kleineren Standardfehler stärker gewichtet als kleine Studien mit einem großen Standardfehler (Higgins und Green, 2011). Die

Zusammenfassung der Ergebnisse erfolgte mit dem Random-Effects-Modell, da eine Heterogenität der Behandlungseffekte in den Einzelstudien beispielsweise aufgrund unterschiedlicher Vergleichsmedikamente, unterschiedlich langer Nachbeobachtungszeiten, verschiedener Einsatzgebiete oder möglicher Vorerkrankungen der Patienten erwartet wurde (DerSimonian und Laird, 1986).

Die Analyse der Daten erfolgte möglichst nach der Intention-to-Treat Population. Das bedeutet, dass alle Patienten in der Gruppe ausgewertet werden, in welcher sie ursprünglich randomisiert wurden. In einigen der eingeschlossenen Studien wurden Patienten jedoch nach Randomisierung ausgeschlossen. Ist die Verteilung bei den Gruppen in etwa gleich und sind Gründe für den Ausschluss gegeben, gehen diese Studien als modifizierte Intention-to-Treat Population in die Auswertung ein. Für die Studien mit der modifizierten Intention-to-Treat Analyse wurde zusätzlich eine Best- und Worst-Case-Analyse für die Hauptzielkriterien durchgeführt (Higgins und Green, 2011, Kleist, 2009). Dabei handelt es sich um die „Effektabschätzungen auf der Basis von theoretisch möglichen extremen Resultaten“ (Kleist, 2009). Im Fall der Best-Case-Analyse für Esmolol zeigen alle fehlenden Patienten der Esmololgruppe die gewünschte Response (z.B. Konversion in den Sinusrhythmus), wohingegen in der Vergleichsgruppe die Response bei keinem der Patienten erreicht wird. In der Worst-Case-Analyse für Esmolol ist es entsprechend umgekehrt, keiner der mit Esmolol behandelten Patienten erreicht eine Response. In der Vergleichsgruppe hingegen wird allen fehlenden Patienten eine Response zugrunde gelegt. Die Best- und Worst-Case-Analysen sind Teil der Sensitivitätsanalysen (Gamble und Hollis, 2004).

Ein besonderes Problem stellt außerdem die Intention-to-Treat Analyse bei Studien mit einem Crossover dar. In diesen Studien ist es nicht endgültig geklärt, wie die Intention-to-Treat Analyse anzuwenden ist. Eine Per-Protokoll-Auswertung bei einer Crossover-Studie birgt die Gefahr, dass die Strukturgleichheit, welche durch die Randomisierung zu Beginn entstanden ist, verloren geht (Newell, 1992). Es gibt verschiedene Ansätze mit diesen Studien umzugehen, wie z.B. für die Auswertung nur die Daten vor dem Crossover zu verwenden (Lewis und Machin, 1993). Diese Vorgehensweise wurde in der vorliegenden Übersichtsarbeit bei geplanten Crossover-Studien für das Hauptzielkriterium angewandt.

Mit Hilfe des RevMan war vorgesehen, einen Funnel plot zu erstellen. Dieser kann bei einer Asymmetrie auf Publikations-Bias hinweisen. Jedoch ist die Aussagekraft bei einer kleinen Studienzahl eingeschränkt. Eine Erstellung von Funnel plots wird deshalb nur empfohlen, wenn die Metaanalyse mindestens zehn Studien umfasst. Sollte dies nicht der Fall sein, wird ein möglicher Publikations-Bias diskutiert (Higgins und Green, 2011, Khan et al., 2004).

Vor allem die ersten Arbeitsschritte, von der Protokollerstellung bis zum Suchprozess, wurden in enger Zusammenarbeit mit Frau Dr. rer. nat. Susanne Unverzagt durchgeführt. In der weiteren Erstellung der Arbeit war sie ebenfalls Ansprechpartnerin bei methodischen und

statistischen Problemen. Für Fragen bezüglich des kardiologischen Themenbereichs stand Prof. Dr. med. Karl Werdan hilfreich zur Seite. Im Juni 2010 wurde bereits ein zusammenfassender Bericht von Frau Dr. rer. nat. Unverzagt und Prof. Dr. med. Werdan erstellt (Unverzagt et al., 2010). Dieser umfasst die wichtigsten Ergebnisse der vorliegenden systematischen Übersichtsarbeit sowie der Arbeiten von Astrid Förster und Anna-Maria Burgdorff. Im Verlauf der Erstellung dieser Dissertation wurden einige Ergebnisse nochmals bearbeitet. Unterschiede zwischen dem Bericht und der vorliegenden Arbeit werden im Diskussionsteil beschrieben.

3.4.4 Heterogenität

Zusätzlich zur Berechnung der gemeinsamen Effektschätzer und deren 95% Konfidenzintervallen erfolgte eine Bewertung der Heterogenität. Diese wurde mithilfe des Parameters I^2 bewertet. Dieser Wert beschreibt, inwieweit die Effektvarianz zwischen den Einzelstudien durch Heterogenität zwischen den Studien zustande kommt und nicht durch Zufallsprozesse (Higgins et al., 2013 sowie Glasziou und Sanders, 2002).

Die Interpretation dieses Wertes erfolgt gemäß des Cochrane Handbook (Higgins und Green, 2011):

- I^2 0-40%: höchstwahrscheinlich unbedeutende Heterogenität der Effekte
- I^2 30-60%: moderate Heterogenität zwischen den Effekten
- I^2 50-90%: substantielle (hohe) Heterogenität zwischen den Effekten
- I^2 75-100%: bedeutsame (sehr hohe) Heterogenität zwischen den Effekten

Konnte eine Heterogenität festgestellt werden, wurden anhand der Studiencharakteristika mögliche Ursachen dafür diskutiert. Bei sehr hoher Heterogenität wurde von einer metaanalytischen Zusammenfassung der Einzeleffekte abgesehen. Nur bei ausreichender Ähnlichkeit der Studien hinsichtlich der methodischen Qualität und der klinischen Charakteristika ist eine Metaanalyse sinnvoll, da es bei erheblichen Unterschieden in den Ergebnissen der einzelnen Studien irreführend ist, einen Durchschnittswert bei dem Interventionseffekt zu berechnen (Khan et al., 2004, Higgins und Green, 2011). Es gibt jedoch keine klare Empfehlung, „bis zu welcher Größenordnung die Heterogenität vernachlässigbar und dann die Berechnung des gepoolten Effektschätzers sinnvoll ist“ (Ressing et al., 2009).

3.4.5 Subgruppenanalyse

Die Subgruppenanalyse umfasste eine getrennte Auswertung in Abhängigkeit von den Kontrollgruppen:

- Esmolol vs. Placebo
- Esmolol vs. Non-Esmolol-Behandlung mit anderen wirksamen Medikamenten (andere Betablocker wie Propranolol, Non-Dihydropyridin-Kalziumantagonisten wie Diltiazem oder Verapamil, und andere)

Es wurden für die Subgruppen getrennte Metaanalysen durchgeführt und klinisch relevante Unterschiede der Effektschätzer in den Subgruppen diskutiert. Die Subgruppenanalysen wurden vor der Suche geplant. Geplant war weiterhin eine Auswertung der Studien mit Kindern getrennt zu Studien mit Patienten ab 18 Jahren. Außerdem sollen Studien mit einer Intervention in der Notfallmedizin und Studien der peri-/postoperativen Interventionen wenn möglich getrennt ausgewertet werden.

3.4.6 Sensitivitätsanalyse

In der Sensitivitätsanalyse soll der Einfluss möglicher Heterogenitätsquellen auf die gepoolten Therapieschätzer und die sich daraus ergebenden Empfehlungen diskutiert werden:

- unterschiedliche Vergleichsmedikamente (Betablocker, Kalziumantagonisten)
- Charakteristik der Esmolol-Gaben (Dosierung, Infusion vs. Bolus)
- Ausschluss einiger Patienten vor Beenden der Studie (mit Durchführung einer Best- und Worst-Case-Analyse)
- Einfluss des Crossover
- Verzerrungsrisiko in den Studien

Auf eine Untersuchung in der Metaanalyse wurde verzichtet, wenn die Anzahl der Studien zu gering ist. Es erfolgte die Diskussion möglicher Gründe.

4. Ergebnisse

4.1 Ergebnis der Suche

Die Suche in CENTRAL, EMBASE und MEDLINE ergab insgesamt 1880 Ergebnisse. Nach Elimination von Duplikaten blieben 1485 Literaturstellen zum Lesen der Abstracts. Dabei konnten 247 Literaturstellen identifiziert werden, von denen die Volltexte gelesen und diese mit Hilfe der Ein- und Ausschlusskriterien entsprechend den drei Themen zugeordnet wurden. Bei der erneuten Suche im Januar 2012 wurden keine passenden Studien gefunden, welche für diese Arbeit zur Auswertung herangezogen werden konnten. Insgesamt wurden 16 Studien in diese systematische Übersichtsarbeit eingeschlossen. Dieser Prozess ist im PRISMA-Statement festgehalten (Abb. 1). Dabei bezieht sich Thema 1 auf die vorliegende Arbeit, Themen 2 und 3 auf die Arbeiten von Anna-Maria Burgdorff und Astrid Förster.

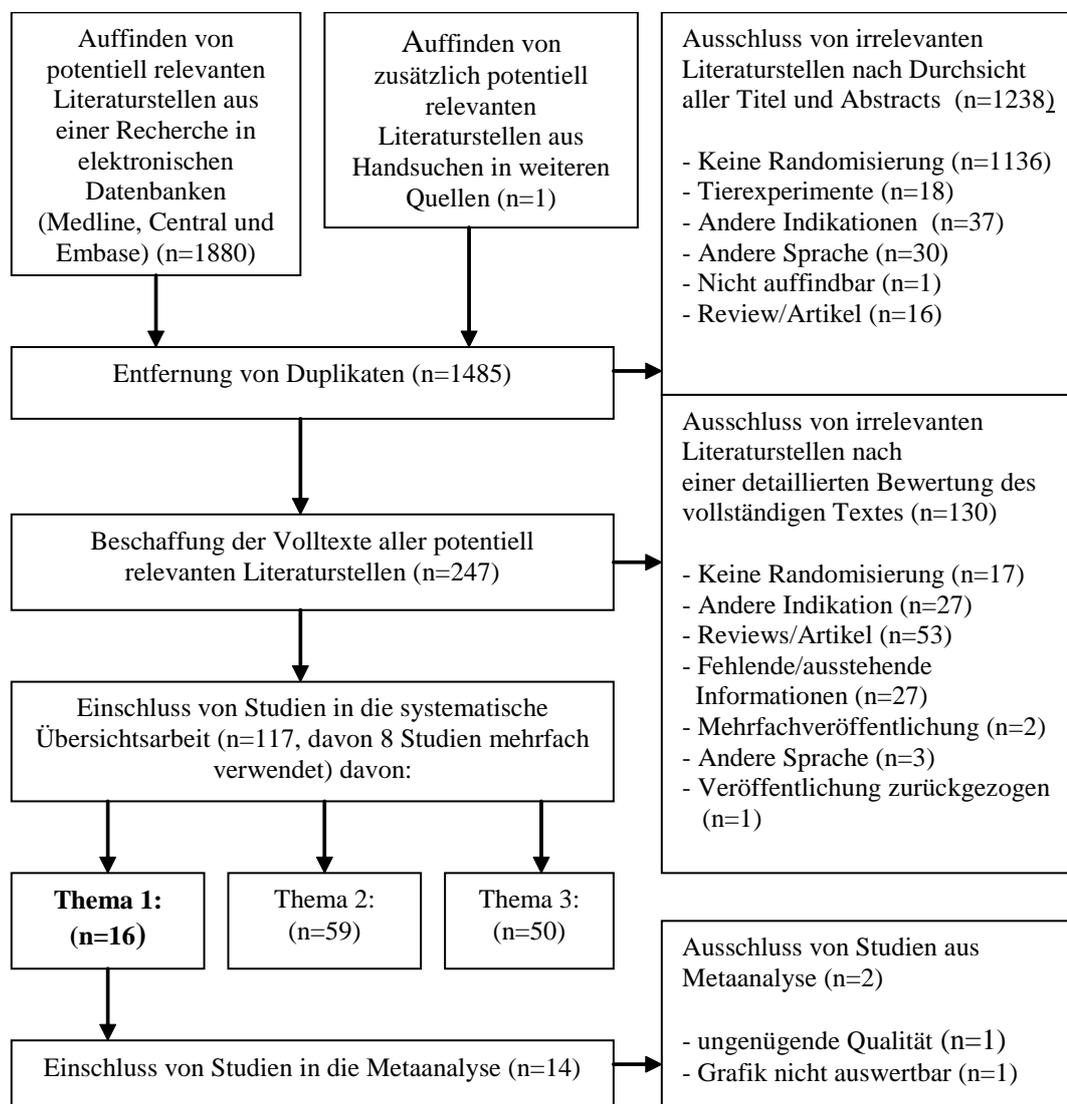


Abbildung 1: Beschreibung des Auswahlprozesses der eingeschlossenen Studien

4.2 Eingeschlossene Studien

Insgesamt konnten 16 Studien in diese systematische Übersichtsarbeit eingeschlossen werden, von denen 14 in die Metaanalyse eingeflossen sind. Die restlichen zwei Studien (Gupta et al., 1999 und Kanitz et al., 1990) konnten mit ihren Endpunkten nicht in einer Metaanalyse verarbeitet werden oder hatten eine ungenügende Qualität, deshalb erfolgte lediglich eine Beschreibung der Studien und deren Ergebnissen.

Es handelt sich bei allen Studien um randomisierte Studien. Es konnten keine Beobachtungsstudien mit einer Propensity-Score-Analyse gefunden werden.

Es folgt eine kurze Beschreibung der Studien inklusive deren Ergebnisse. Weitere Informationen über die Studien sind in Anlage 5 zu finden. Aufgetretene Nebenwirkungen sind für jede Studie in Anlage 3 aufgelistet.

Anderson et al., 1986 randomisierten in einer multizentrischen, doppelblinden, partial-Crossover-Studie insgesamt 71 Patienten, davon 36 zu Esmolol und 35 zu Placebo. Aufgrund von Protokollabweichungen wurden in jeder Gruppe vier Patienten aus der Analyse der Response ausgeschlossen, sodass die Daten von 63 Patienten in die Auswertung des primären Endpunktes einfließen (als modifizierte Intention-to-Treat Analyse). In die Analyse der Nebenwirkungen gehen alle 71 Patienten ein. Patienten, bei denen es postoperativ oder unabhängig von einer OP zu einer SVT mit einer Frequenz von mindestens 120/min kam, wurden eingeschlossen. Ausgewertet wurde die Anzahl der Patienten, die in der Titrationsperiode eine Response erreichten (HF <100/min, eine Senkung der Herzfrequenz um mindestens 20% oder eine Konversion zum Sinusrhythmus). Wurde keine Response erreicht, so erfolgte ein Crossover zu der jeweils anderen Gruppe mit einer erneuten Titrationsperiode von maximal 30 Minuten. Initial bekamen 32 Patienten Esmolol und 31 Placebo. In der Esmololgruppe gab es 23 (72%) Responder, davon zwei mit Konversion in den Sinusrhythmus. In der Placebogruppe kam es bei zwei (6%) Patienten zu einer Response, keiner konvertierte in den Sinusrhythmus. Das Odds Ratio für die Wahrscheinlichkeit einer Response unter Esmolol beträgt 37.1 (95% KI 7.3-188.6). Bezüglich der Konversion in den Sinusrhythmus ergibt sich ein Odds Ratio von 5.2 (95% KI 0.24-112). Diese Daten vor dem Crossover gehen in die Metaanalyse ein. Nach erfolgtem Crossover konnte bei 16 der 29 mit Esmolol behandelten Patienten eine Response beobachtet werden, verglichen zu einem von acht Patienten in der Placebogruppe. Insgesamt wurden 61 Patienten mit Esmolol behandelt, von denen bei 39 (64%) Patienten eine Response erreicht wurde. 39 Patienten bekamen Placebo, von diesen erreichten drei (7.7%) eine Response. Die therapeutischen Responseraten in der Esmololgruppe waren unabhängig von Alter, Geschlecht, Art der SVT oder dem postoperativen Status. Eine Response unter Esmolol gab es in 24/35 (69%) Patienten mit Vorhofflimmern, 8/14 (57%) Patienten mit Vorhofflattern und bei 7/12 (58%) Patienten mit anderen SVTs. Auch bei Patienten mit einer

zusätzlichen Digoxineinnahme konnte kein signifikanter Unterschied in den Responderaten zwischen den Vergleichsgruppen gezeigt werden (70% vs. 47%, $p > 0.25$). Bei dem Großteil der Patienten kam es zu einer Response bei einer Dosis zwischen 50 bis 150 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. Nebenwirkungen traten häufiger bei einer Dosis über 200 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ auf. Nach Beendigung der Esmololgabe kam es bei 80% der Patienten zu einem Verlust der Response. Unerwünschte Wirkungen zeigten sich bei 13/68 (19%) Patienten, welche mit Esmolol behandelt wurden und bei 3/46 (6.5%) der mit Placebo behandelten Patienten.

Balser et al., 1998 randomisierten 64 Patienten, welche einer nicht-kardialen OP unterzogen wurden und postoperativ eine supraventrikuläre Tachyarrhythmie mit einer Herzfrequenz von mindestens 100/min zeigten. Dabei wurden 34 Patienten Esmolol und 30 Patienten Diltiazem zugeordnet. Kam es nach einer Gabe von Adenosin zu keiner Response (Konversion in den Sinusrhythmus), wurden die Patienten in die Studie eingeschlossen. Aufgrund von Protokollfehlern wurden neun Patienten im Verlauf der Studie ausgeschlossen. Da deshalb nur für den 2-Stunden-Endpunkt die Analyse aller Patienten möglich ist, gehen die Responderaten von diesem Zeitpunkt in die Metaanalyse ein. In der Esmololgruppe waren nach zwei Stunden 20/34 (59%) Patienten zum Sinusrhythmus konvertiert, in der Diltiazemgruppe 10/30 (33%). Dies entspricht einem Odds Ratio von 2.9 (95% KI 1.03–7.9). Nach 12 Stunden gab es keinen signifikanten Unterschied mehr. In der Esmololgruppe waren 22/26 (85%) Patienten konvertiert, in der Diltiazemgruppe 16/26 (62%). Betrachtet man die Patienten mit Vorhofflimmern, kam es nach zwei Stunden bei 13/22 (59%) Patienten in der Esmololgruppe und bei 6/22 (27%) Patienten in der Diltiazemgruppe zu einer Response. Hinsichtlich der Senkung der Herzfrequenz gab es weder zum 2- noch zum 12-Stunden-Endpunkt einen Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Zusätzliche Magnesium- oder Digoxingaben und die verschiedenen Patientencharakteristika hatten keinen Einfluss auf Responderaten.

Byrd et al., 1984 schlossen 16 Patienten in eine doppelblinde Crossover-Studie ein, welche eine SVT mit einer Herzfrequenz größer 120/min hatten. Zehn Patienten hatten Vorhofflimmern, jeweils zwei Patienten hatten Vorhofflattern oder unifokale bzw. multifokale atriale Tachykardien. Alle Patienten bekamen erst Ampulle A, in welcher randomisiert Esmolol oder Placebo war. Nicht-Responder bekamen anschließend Ampulle B, in welcher das entsprechend andere Medikament war. Eine Response wurde definiert als eine Konversion zum Sinusrhythmus oder eine Senkung der Herzfrequenz um mindestens 20% des Ausgangswertes. Insgesamt bekamen 16 Patienten Esmolol (sieben vor und neun nach Crossover zu Ampulle B) und neun Patienten Placebo. Esmolol führte zur Senkung der Herzfrequenz ($>20\%$ des Ausgangswertes) bei 15/16 (94%) Patienten, von diesen konvertierten außerdem zwei in den Sinusrhythmus. Beide Patienten hatten intermittierende Arrhythmien. Von den Patienten mit

chronischen SVTs konvertierte hingegen niemand. Unter den neun Patienten, welche Placebo bekamen, gab es keine Responder. In die Metaanalyse gehen die Daten der ersten Phase ein, das heißt nur die Responderaten nach Erhalt der Ampulle A vor Crossover zu Ampulle B (Response bei allen sieben mit Esmolol behandelten Patienten verglichen zu neun Patienten, bei denen es unter Placebo bei keinem zu einer Response kam), Odds Ratio 285 (95% KI 5-16177). Der mittlere Baseline-Wert der Herzfrequenz betrug 133.2 ± 10.6 /min und konnte durch Esmolol auf 97.8 ± 12.9 /min gesenkt werden ($p < 0.001$). Meist war eine Dosis bis $250 \mu\text{g/kg/min}$ ausreichend. Der Nicht-Responder hatte ein Wolff-Parkinson-White-Syndrom. Die systolischen und diastolischen Blutdruckwerte (SBP und DBP) fielen in der Esmololgruppe signifikant ab. Nach Beenden der Infusion und 30 Minuten Nachbeobachtung stiegen sowohl die Herzfrequenz- als auch die Blutdruckwerte wieder auf Ausgangsniveau.

Fragakis et al., 2008 randomisierten zwischen 09/2006 und 03/2008 insgesamt 90 Patienten entweder zu Gruppe A mit Ibutilid und Esmolol oder zu Gruppe B mit einer Ibutilid-Monotherapie. Die Patienten kamen mit Vorhofflimmern und einer Herzfrequenz von mindestens 110/min in die Notaufnahme oder zur geplanten Kardioversion. 44 Patienten der Gruppe A wurden erst mit Esmolol behandelt, um eine Herzfrequenz von weniger als 100/min zu erreichen. Danach folgte eine Infusion mit Esmolol und Ibutilid. Die 46 Patienten der Gruppe B wurden ausschließlich mit einer Ibutilid-Infusion behandelt. Als Response wurde eine Rückkehr in den Sinusrhythmus innerhalb von 90 Minuten nach Infusionsstart von Ibutilid definiert. In Gruppe A konnte die angestrebte Herzfrequenz von weniger als 100/min bei 41/44 (93%) Patienten erreicht werden, 30/44 (67%) Patienten konvertierten zum Sinusrhythmus. In Gruppe B konnte bei 21/46 (46%) Patienten der Sinusrhythmus hergestellt werden. So steigert Esmolol das Odds Ratio für die Wahrscheinlichkeit der Konversion um 2.5 (95% KI 1.04-5.84). Eine Esmolol-Infusion senkt die durchschnittliche Herzfrequenz signifikant. Das betrifft sowohl die Herzfrequenz zu Beginn der Ibutilid-Infusion in Gruppe A im Gegensatz zum Baseline-Wert als auch den Vergleich von Gruppe A und B zu Beginn der Ibutilid-Infusion.

Gold et al., 1989 randomisierten jeweils 15 Patienten zu Esmolol oder Placebo. Die Patienten wurden einer geplanten nicht-kardialen Operation unterzogen. Eingeschlossen wurden Patienten, bei denen es intraoperativ zu einem Anstieg der Herzfrequenz auf mindestens 95/min oder des systolischen Blutdrucks auf mindestens 140 mmHg kam. Ausgewertet wurde die Änderung der Herzfrequenz sowie des systolischen und diastolischen Blutdrucks. Angestrebt wurde eine Senkung der Herzfrequenz oder des Blutdrucks um mindestens 15%. Während der Infusion konnte die Herzfrequenz in der Esmololgruppe um 20-24% gesenkt werden (Baseline 107 ± 15.5 /min auf minimal 76 ± 19 /min), im Gegensatz dazu um 3-13% in der Placebogruppe (Baseline 105 ± 15.5 /min auf minimal 84 ± 19 /min). Damit ergibt sich ein statistischer Hinweis

auf einen Unterschied zwischen der Esmolol- und Placebogruppe. Die Esmololgruppe erreichte die 15%-ige Senkung der Herzfrequenz signifikant schneller als die Placebogruppe. Bei der Senkung des Blutdrucks gab es in den Gruppen keinen statistischen Hinweis auf einen Unterschied. Bei keinem der Patienten konnte eine unerwünschte Wirkung beobachtet werden.

Hassan et al., 2007 randomisierten in einer open-label Studie insgesamt 50 Patienten, davon 26 zu Esmolol und 24 zu Diltiazem. Die Patienten stellten sich mit new-onset oder paroxysmale Vorhofflimmern und einer Herzfrequenz von mindestens 100/min in der Notaufnahme vor. Endpunkt waren die Konversionsraten in den Sinusrhythmus innerhalb von 24 Stunden nach Beginn der Medikamentengabe. Es erfolgte eine kontinuierliche Infusion mit Diltiazem bzw. Esmolol. In beiden Gruppen konvertierten jeweils zehn Patienten zum Sinusrhythmus (Esmolol 38%, Diltiazem 42%), dies entspricht einem Odds Ratio für die Konversion in den Sinusrhythmus unter Esmolol von 0.9 (95% KI 0.3-2.7). Die Zeit bis zur Konversion unterschied sich in beiden Gruppen nicht, die mittlere Zeit der Gruppen zusammengefasst betrug 6.7 ± 6 Stunden. In der Esmololgruppe fiel der Baseline-Wert der Herzfrequenz von 134 ± 19 /min auf minimal 91 ± 14 /min. In der Diltiazemgruppe fiel der Baseline-Wert von 144 ± 17 /min auf minimal 79 ± 9 /min. Zu keiner Zeit gab es einen statistischen Hinweis auf einen Unterschied bezüglich der Senkung der Herzfrequenzen.

Kling et al., 1990 randomisierten 20 Patienten, bei denen es im Rahmen einer Koronaroperation zu einer supraventrikulären Tachykardie mit einer Herzfrequenz von mehr als 100/min gekommen war, entweder zu Esmolol (n=10) oder zu Acebutolol (n=10). Untersucht wurden die Herzfrequenz und der mittlere arterielle Blutdruck nach 5, 10, 15 und 20 Minuten im Vergleich zum Baseline-Wert. Sowohl Esmolol als auch Acebutolol führten zu einer Verminderung der Herzfrequenz (Esmolol -27.5%, Acebutolol -24%). Bei Esmolol konnte ein Baseline-Wert von 113 ± 13 /min auf minimal 82 ± 10 /min gesenkt werden. In der Acebutololgruppe wurde der Baseline-Wert von 112 ± 12 /min auf minimal 84 ± 4 /min gesenkt. In beiden Gruppen war zu jedem Zeitpunkt eine signifikante Senkung im Vergleich zum Baseline-Wert zu verzeichnen. Im Vergleich der beiden Gruppen untereinander konnte kein signifikanter Unterschied gefunden werden. Der arterielle Mitteldruck (MBP) nahm in beiden Gruppen nicht signifikant ab.

Mooss et al., 2000 randomisierten in einer open-label Studie insgesamt 30 Patienten, davon jeweils 15 zu Esmolol bzw. Diltiazem. Patienten, die sich einer offenen Herzoperation (Bypass und/oder Klappenersatz) unterzogen und postoperativ Vorhofflimmern oder -flattern mit einer Frequenz größer 100/min entwickelten, wurden in die Studie eingeschlossen. In jeder Gruppe hatten zwei Patienten Vorhofflattern, die restlichen Vorhofflimmern. Endpunkte waren die Rhythmus- (Konversion in den Sinusrhythmus) und die Frequenzkontrolle. Die Infusion wurde

den Patienten je nach Response bis zu 24 Stunden verabreicht. Nach sechs Stunden waren in der Esmololgruppe 10/15 (67%) Patienten konvertiert, von den restlichen fünf Patienten zeigten zwei (40%) eine Response durch Frequenzsenkung. Bei Patienten der Diltiazemgruppe wurde eine adäquate Senkung der Herzfrequenz eher erreicht als eine Konversion in den Sinusrhythmus (nach sechs Stunden waren 13% konvertiert, jedoch 85% mit adäquater Frequenzsenkung). Nach 24 Stunden waren 12/15 (80%) Patienten unter Esmolol und 10/15 (66%) Patienten unter Diltiazem konvertiert. Diese Werte gehen in die Metaanalyse ein. Das Odds Ratio für die Konversion in den Sinusrhythmus unter Esmolol im Vergleich zu Diltiazem beträgt 2 (95% KI 0.4-10.5). Bei allen Patienten ohne Konversion in den Sinusrhythmus wurde jedoch eine Frequenzkontrolle erreicht. Nach 24 Stunden ergab sich kein statistischer Hinweis auf einen Unterschied zwischen den Gruppen bezüglich der Rhythmus- und Frequenzkontrolle. Esmolol scheint anfangs mehr geeignet zu sein für die Rhythmuskontrolle, hingegen ist Diltiazem wirksamer bezüglich der Frequenzkontrolle.

Morganroth et al., 1985 randomisierten in einer multizentrischen, doppelblinden Studie 127 Patienten entweder zu Esmolol (n=64) oder Propranolol (n=63). Aufgrund von Protokollabweichungen wurden in der Esmololgruppe nur 50 und in der Propranololgruppe nur 55 Patienten hinsichtlich der Responseraten ausgewertet. Postoperative und Patienten mit einer SVT unabhängig von einer Operation wurden eingeschlossen (Vorhofflimmern/-flattern, Sinustachykardie, atriale Tachykardie). Die therapeutische Response ist definiert als Senkung der Herzfrequenz um mehr als 20%, unter 100/min oder die Konversion in den Sinusrhythmus. Responder in der Titrationsperiode wurden in eine Erhaltungsperiode überführt, in welcher weiterhin eine kontinuierliche Infusion mit der Dosis der Response verabreicht wurde. In der Titrationsperiode gab es in der Esmololgruppe 36/50 (72%) Responder, in der Propranololgruppe 38/55 (69%), Odds Ratio 1.2 (95% KI 0.5-2.7). Von diesen Respondern konvertierten sieben der Esmolol- und neun der Propranololgruppe in den Sinusrhythmus, die restlichen Responder erreichten eine adäquate Herzfrequenzsenkung. Das Odds Ratio für die Konversion in den Sinusrhythmus unter Esmolol im Vergleich zu Propranolol beträgt somit 0.8 (95% KI 0.3-2.4). Die Werte der Responseraten bezüglich des kombinierten Endpunktes als auch der Konversion in den Sinusrhythmus gehen als modifizierte Intention-to-Treat Analyse in die Metaanalyse ein. In der anschließenden Periode konnten 20/30 (67%) Patienten der Esmololgruppe und 21/36 (58%) der Propranololgruppe ihre Response erhalten. Es wurden keine Unterschiede in den Responseraten zwischen den beiden Gruppen bezüglich der verschiedenen SVTs oder dem operativen bzw. nicht-operativen Status gefunden. In beiden Gruppen kam es bei den Patienten mit zusätzlicher Digoxineinnahme zu höheren Responseraten (Esmolol 85% vs. 58%, Propranolol 75% vs. 63%). 70% der Patienten in der Esmololgruppe erreichten eine Response mit einer Dosis bis 200 µg/kg/min. Bei einer Dosis größer 200

$\mu\text{g/kg/min}$ traten vermehrt Hypotensionen auf. Diese Studie wurde mehrfach veröffentlicht, so auch von Abrams et al., 1985.

Platia et al., 1989 randomisierten in einer multizentrischen und open-label Studie 21 Patienten zu Esmolol und 24 Patienten zu Verapamil. Die Patienten hatten new- oder old-onset (länger als 24 Stunden) Vorhofflimmern oder -flattern, welches postoperativ oder unabhängig von einer OP auftrat. Nach der Titrations- folgte eine Beobachtungsperiode, in welcher Esmolol für weitere 30 Minuten als Infusion gegeben wurde. Ausgewertet wurden die prozentuale Änderung der Herzfrequenz und des systolischen Blutdrucks sowie die Konversionsraten zum Sinusrhythmus. In der Esmololgruppe fiel die Herzfrequenz von einem Baseline-Wert von $139\pm 4/\text{min}$ auf $106\pm 3/\text{min}$ am Ende der Titrationsperiode und auf $100\pm 3/\text{min}$ am Ende der Beobachtungsperiode. Dies entspricht einem Abfall von 28%. In der Verapamilgruppe betrug der Baseline-Wert $142\pm 4/\text{min}$ und fiel auf $98\pm 3/\text{min}$ am Ende der Beobachtungsperiode, ein Abfall von 30%. Insgesamt konvertierten sieben Patienten (33%) in der Esmololgruppe und zwei (8%) der Verapamilgruppe zum Sinusrhythmus (ausschließlich Patienten mit new-onset). Damit steigert Esmolol die Wahrscheinlichkeit zur Konversion in den Sinusrhythmus um den Faktor 5.5 (95% KI 1.0-30.4). Der Baseline-Wert des SBP war in der Esmololgruppe 121 ± 4 mmHg und am Ende der Titrationsperiode 106 ± 3 mmHg, dies entspricht einer Senkung von 12%. In der Verapamilgruppe fiel der Wert von 127 ± 4 mmHg auf 109 ± 3 mmHg, ein prozentualer Abfall von 14%. Eine zusätzliche Einnahme von Digoxin hatte keinen Einfluss auf die Herzfrequenzsenkung oder die Konversionsraten.

Reves et al., 1990 untersuchten in zwei Phasen die Wirksamkeit von Esmolol versus Placebo. In Phase eins wurde eine Dosisfindungsstudie mit 15 Patienten durchgeführt. Anschließend fand in Phase zwei eine randomisierte, doppelblinde Studie mit dem Vergleich von Esmolol und Placebo statt. In die Übersichtsarbeit wurden die Ergebnisse der zweiten Studienphase eingeschlossen. Die Patienten unterzogen sich einer kardialen Operation. Bei einem systolischen Blutdruck größer als 140 mmHg und zusätzlich einer Herzfrequenz größer als 70/min oder lediglich einer Herzfrequenz größer als 80/min wurde Placebo (n=14) bzw. Esmolol (n=16) verabreicht. Gemessen wurden der Baseline-Wert und der Verlauf der Herzfrequenz, des SBP und DBP innerhalb von zehn Minuten nach Verabreichung des Bolus. Esmolol senkte die Herzfrequenz im Vergleich zum Baseline-Wert im gesamten Beobachtungszeitraum signifikant (Baseline $78\pm 11/\text{min}$, minimale HF $69\pm 10/\text{min}$). Im Vergleich zu Placebo gab es nur in der ersten Minute eine signifikant niedrigere Herzfrequenz. In Minute 3, 5 und 10 konnte auch unter Placebo eine signifikante Senkung der Herzfrequenz im Vergleich zum Baseline-Wert beobachtet werden (Baseline $89\pm 14.5/\text{min}$, minimale HF $79\pm 13/\text{min}$). In Bezug auf den systolischen und diastolischen Blutdruck gab es zu keiner Zeit

einen statistischen Hinweis auf einen Unterschied in der Esmololgruppe im Vergleich zum Baseline-Wert oder zur Placebogruppe.

Sticherling et al., 2002 randomisierten 41 Patienten, davon erhielten 15 Esmolol, 13 Diltiazem und 13 Placebo. Die Patienten kamen zur geplanten Katheterablation bei paroxysmaler supraventrikulärer Tachykardie (n=38) oder idiopathischer ventrikulärer Tachykardie (n=3). Nach Einverständnis des Patienten wurde mittels Katheter im rechten Vorhof das Vorhofflimmern ausgelöst. Dabei wurde nach dreiminütigem Vorhofflimmern Esmolol, Diltiazem oder Placebo verabreicht. Jedoch musste das Vorhofflimmern mindestens acht Minuten bestehen, ansonsten wurde es erneut ausgelöst. Außerdem wurden die atrialen und ventrikulären Zykluslängen gemessen. Bei Diltiazem verkürzten sich die atrialen Zykluslängen signifikant nach fünfminütigem Vorhofflimmern, in der Esmololgruppe gab es keine signifikante Änderung. In der Placebogruppe hingegen waren die Zykluslängen in Minute 8-13 signifikant kürzer als in der ersten Minute. Die Zykluslängen in der Diltiazemgruppe wiederum waren signifikant kürzer in Minute 5-10 als in der Placebogruppe. Bezüglich der ventrikulären Zykluslängen kam es zu einer Verlängerung durch Esmolol und Diltiazem, in der Placebogruppe konnte keine Veränderung festgestellt werden. Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen der Esmolol- und Placebogruppe. In der Diltiazemgruppe kam es bei 3/13 (23%) Patienten, in der Esmololgruppe bei 10/15 (67%) Patienten und in der Placebogruppe bei 10/13 (77%) Patienten zu einer Konversion. Das Odds Ratio für eine Konversion zum Sinusrhythmus unter Esmolol im Vergleich zu Placebo beträgt 0.6 (95% KI 0.11-3.2), im Vergleich zu Diltiazem 6.7 (95% KI 1.2-35.7). Die Autoren schlussfolgern, dass Diltiazem die atriale Zykluslänge verkürzt und die Wahrscheinlichkeit der spontanen Konversion in den Sinusrhythmus bei kurzen Episoden von Vorhofflimmern verringert. Esmolol kontrolliert die ventrikuläre Rate ohne die atriale Zykluslänge zu beeinflussen, womit die Wahrscheinlichkeit der Konversion in den Sinusrhythmus unverändert bleibt. Somit sind die Konversionsraten in der Diltiazemgruppe am geringsten und in der Esmolol- und Placebogruppe gleich.

Tempe et al., 1999 randomisierten 15 Patienten zu Esmolol und 15 Patienten zu Placebo. Bei den Patienten kam es innerhalb von 30 bis 45 Minuten nach Beenden einer Bypass-Operation zu einem Anstieg der Herzfrequenz auf mindestens 90/min und des systolischen Blutdrucks auf mindestens 130 mmHg. Sie bekamen einen Bolus und anschließend eine Infusion, welche abhängig von der Response in der Dosis gesteigert wurde. Untersucht wurde die Änderung der Herzfrequenz und des Blutdrucks innerhalb von 45 Minuten nach dem Beginn der Behandlung mit Esmolol bzw. Placebo. In der Esmololgruppe war der Wert der Herzfrequenz und des Blutdrucks jederzeit signifikant geringer als der Baseline-Wert (HF-Baseline 128 ± 17 /min auf minimal 108 ± 22 /min; SBP-Baseline 148 ± 15 mmHg auf minimal 124 ± 10 mmHg). In der

Placebogruppe gab es zu keiner Zeit einen statistischen Unterschied im Vergleich zum Ausgangswert (HF-Baseline 127 ± 17 /min auf minimal 122 ± 15 /min; SBP-Baseline 140 ± 8 mmHg auf minimal 138 ± 7 mmHg).

Whirley-Diaz et al., 1990 randomisierten insgesamt 48 Patienten, davon erhielten 16 Esmolol 50 mg, 17 Esmolol 100 mg und 15 Placebo jeweils als Bolus. Patienten wurden eingeschlossen, wenn es intraoperativ zu einem Anstieg der Herzfrequenz auf mehr als 95/min oder um mehr als 20% des Ausgangswertes gekommen war. Es wurde die Senkung der Herzfrequenz und des systolischen Blutdrucks innerhalb von 10 Minuten nach Medikamentengabe ausgewertet. Beide Esmololgruppen hatte eine signifikant niedrigere Herzfrequenz innerhalb der ersten sieben Minuten im Vergleich zur Placebogruppe. In der Esmololgruppe 50 mg betrug der Baseline-Wert 98 ± 2 /min, dieser konnte auf minimal 76 ± 2 /min gesenkt werden. In der Esmololgruppe 100 mg gab es eine Senkung von 104 ± 2 /min auf 79 ± 3 /min. In der Placebogruppe konnte der Baseline-Wert der Herzfrequenz von 109 ± 3 /min auf minimal 90 ± 5 /min gesenkt werden. In der Esmololgruppe 50 mg war der systolische Blutdruck in den Minuten 2-10 signifikant niedriger im Vergleich zur Placebogruppe. Zwischen Esmolol 100 mg und Placebo gab es keinen statistischen Unterschied. Die prozentuale Änderung der Herzfrequenz war signifikant höher im Vergleich zu Placebo in den Minuten 1-6, bei dem systolischen Blutdruck in den Minuten 2-6 und 9-10. Innerhalb der beiden Esmololgruppen gab es keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf die prozentuale Änderung der Herzfrequenz und des systolischen Blutdrucks.

4.2.1 Patienten

Insgesamt konnten für die Metaanalyse die Daten von 692 Patienten aus 14 Studien aufgenommen werden. Alle Patienten waren über 18 Jahre alt. Es wurden keine passenden Studien mit Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren gefunden. Das durchschnittliche Alter der Patienten, welche in die Metaanalyse eingeschlossen wurden, beträgt 60 Jahre. Der Anteil an Männern war insgesamt höher und lag zwischen 32 und 100% je Studie.

In sieben Studien wurden Patienten berücksichtigt, bei denen peri- oder postoperativ aufgrund einer tachykarden Arrhythmie, einer Tachykardie und/oder eines Hypertonus die Behandlung mit Esmolol oder der Kontrollgruppe nötig war (Balsler et al., 1998, Gold et al., 1989, Kling et al., 1990, Mooss et al., 2000, Reves et al., 1990, Tempe et al., 1999, Whirley-Diaz et al., 1999). Weiterhin wurden in vier Studien Patienten eingeschlossen, bei denen es unabhängig von einer OP erforderlich war, den Blutdruck, die Herzfrequenz oder den Herzrhythmus zu kontrollieren (Byrd et al., 1984, Fragakis et al., 2008, Sticherling et al., 2002, Hassan et al., 2007). In drei Studien wurden sowohl peri- und postoperative Patienten als auch Patienten, die keiner OP unterzogen wurden, eingeschlossen. In diesen drei Studien war es jedoch nicht möglich, diese Gruppen getrennt auszuwerten (Anderson et al., 1986, Morganroth et al., 1985, Platia et al.,

1989). Diese Ergebnisse der Studien konnten somit nicht in der postoperativen Gruppe aufgelistet werden.

Die Studien zur Kontrolle des Herzrhythmus waren unterschiedlich bezüglich der Art der Herzrhythmusstörung. So schlossen fünf Studien nur Vorhofflimmern und –flattern ein (Fragakis et al., 2008, Hassan et al., 2007, Mooss et al., 2000, Platia et al., 1989 und Sticherling et al., 2002). Die anderen vier Studien, welche die Kontrolle des Rhythmus untersuchten, schlossen neben Vorhofflimmern und –flattern auch andere SVTs ein (Anderson et al., 1986, Balser et al., 1998, Byrd et al., 1984, Morganroth et al., 1985). Dazu gehörten vor allem Sinustachykardie, atriale Tachykardie, AVRT und AVNRT.

Bezüglich der Senkung einer erhöhten Herzfrequenz (bei Sinusrhythmus) mit Auswertung der maximal erreichten Senkung der Frequenz wurden fünf Studien herangezogen, in welchen es zu intra- oder postoperativen Tachykardien kam (Gold et al., 1989, Kling et al., 1990, Reves et al., 1990, Tempe et al., 1999, Whirley-Diaz et al., 1991).

4.2.2 Interventionen

Von den 692 Patienten wurden 347 Patienten mit Esmolol behandelt. In sieben Studien wurde eine Behandlung mit Esmolol (133 Patienten) mit einer reinen Placebobehandlung (112 Patienten) verglichen (Anderson et al., 1986, Byrd et al., 1984, Gold et al., 1989, Reves et al., 1990, Sticherling et al., 2002, Tempe et al., 1999, Whirley-Diaz et al., 1991). In einer Studie wurde eine Behandlung mit Esmolol und Ibutilid (44 Patienten) im Vergleich zu einer Ibutilid-Monotherapie (46 Patienten) untersucht (Fragakis et al., 2008). Die Ergebnisse dieser Studie gehen in die Placebo-Vergleichsgruppe mit ein. In vier Studien wurde ein Vergleich zwischen Esmolol (90 Patienten) und Diltiazem (82 Patienten) durchgeführt (Balser et al., 1998, Hassan et al., 2007, Mooss et al., 2000, Sticherling et al., 2002). Für den Vergleich von Esmolol (64 Patienten) mit Propranolol (63 Patienten) konnte eine Studie herangezogen werden (Morganroth et al., 1985). Jeweils eine Studie zog außerdem den Vergleich zu Acebutolol (jeweils 10 Patienten) und Verapamil (Esmolol 21 Patienten, Verapamil 24 Patienten) (Kling et al., 1990 und Platia et al., 1989).

4.2.3 Endpunkte

Die Untersuchung des primären Endpunktes in der Metaanalyse erfolgte mit neun Studien mit insgesamt 526 Patienten (Anderson et al., 1986, Balser et al., 1998, Byrd et al., 1984, Fragakis et al., 2008, Hassan et al., 2007, Mooss et al., 2000, Morganroth et al., 1985, Platia et al., 1989, Sticherling et al., 2002). Dabei erfolgte eine getrennte Auswertung der Endpunkte „Konversion zum Sinusrhythmus“ bzw. des kombinierten Endpunktes „Konversion zum Sinusrhythmus, Senkung Herzfrequenz unter 100/min oder um mindestens 20%“. Außerdem wurde unterschieden zwischen dem Vergleich von Esmolol zu Placebo und zu anderen wirksamen

Medikamenten. Hierbei konnte eine Studie (Sticherling et al., 2002) in beide Gruppen aufgenommen werden, da dort sowohl ein Vergleich von Esmolol mit Placebo als auch mit Diltiazem stattgefunden hat. Aufgrund der geringen Anzahl von Studien sollte auf den Einschluss dieser Studie nicht verzichtet werden.

Soweit es möglich war, erfolgte auch eine gesonderte Auswertung von peri- und postoperativen supraventrikulären Tachyarrhythmien.

Für die Untersuchung der sekundären Endpunkte konnten noch fünf weitere Studien mit insgesamt 158 Patienten eingeschlossen werden (Gold et al., 1989, Kling et al., 1990, Reves et al., 1990, Tempe et al., 1999, Whirley-Diaz et al., 1991). Dabei erfolgte eine Auswertung von Bradykardie und Hypotension bei der Behandlung von Esmolol im Vergleich zu Placebo bzw. zu einem wirksamen Medikament. Weiterhin wurde die im Zeitverlauf maximale Veränderung der Herzfrequenz und des systolischen und diastolischen Blutdrucks untersucht.

4.3 Ausgeschlossene Studien

Gründe für den Ausschluss aus der Gesamtsuche gibt das PRISMA-Statement (Abb. 1). Dabei waren die häufigsten Gründe für einen Ausschluss eine fehlende Randomisierung, eine andere Indikation, Untersuchungen an Tieren oder es handelte sich um Übersichtsarbeiten bzw. Fallberichte. Außerdem mussten einige Studien aufgrund der Sprache (vor allem Chinesisch, Russisch und Französisch) oder fehlender Informationen ausgeschlossen werden. Im Folgenden werden die zwei Studien beschrieben, die aufgrund fehlender Angaben bzw. nicht auswertbarer Grafiken zu den untersuchten Endpunkten zwar nicht in die Metaanalyse aufgenommen werden konnten, auf deren Bezugnahme in der Übersichtsarbeit trotzdem nicht verzichtet werden sollte:

Gupta et al., 1999 randomisierten zwischen Juli 1997 und Juni 1998 in einer open-label Studie 32 Patienten entweder zu Esmolol oder Diltiazem. Berücksichtigt wurden Patienten, die sich mit einer paroxysmalen supraventrikulären Tachykardie (AVNRT und AVRT) in der Notaufnahme vorstellten. Konnte keine Beendigung der Tachykardie innerhalb von fünf Minuten nach dem ersten Bolus verzeichnet werden, wurde ein zweiter Bolus verabreicht. Kam es darunter auch nicht zu einer Response, gab es ein Crossover zu der jeweils anderen Gruppe. Vor dem Crossover wurden in beiden Gruppen jeweils 16 Patienten behandelt. Insgesamt zeigte sich ein deutlicher Vorteil für Diltiazem im Vergleich zu Esmolol. Da ein inkorrekt statistischer Test angewandt wurde, wird auf die genauen Ergebnisse der Studie in der vorliegenden Übersichtsarbeit nicht eingegangen. Die Studie wurde aufgrund fehlender Informationen und der sehr mangelhaften Qualität aus der Metaanalyse ausgeschlossen. Es gibt keine Ein- und Ausschlusskriterien und Patientencharakteristika. Als Response gilt das Beenden der Tachykardie, jedoch wird die Tachykardie bzw. das Beenden der Tachykardie nicht näher definiert.

Kanitz et al., 1990 randomisierten 48 Patienten in einer doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie. Dabei wurden 16 Patienten der Placebogruppe zugeteilt und jeweils 16 Patienten zu Esmolol 50 mg und 100 mg, verabreicht als Bolus. Kam es intraoperativ zu einem Anstieg der Herzfrequenz auf mindestens 95/min oder über 20% des Ausgangswertes, wurden die Patienten in die Studie eingeschlossen. Ausgewertet wurden die prozentuale Änderung der Herzfrequenz und des Blutdrucks nach Esmolol- bzw. Placebobolus innerhalb von zehn Minuten. Im Vergleich zu der Placebogruppe kam es in beiden Esmololgruppen zu einer signifikanten Senkung der Herzfrequenz. Verglichen zum Baseline-Wert senkte Esmolol 50 mg von der ersten bis zur sechsten Minute nach dem Esmololbolus die Herzfrequenz signifikant. Esmolol 100 mg senkte von der ersten bis zur neunten Minute die Herzfrequenz signifikant. Innerhalb der Esmololgruppen kam es zu einer signifikant niedrigeren Herzfrequenz bei 100 mg in den Minuten 2.5-5 und 6-9.5. Keine Unterschiede zwischen den Gruppen konnte bezüglich des systolischen oder diastolischen Blutdrucks festgestellt werden. Für den Einschluss dieser Studie bei dem Hauptzielkriterium ist die jeweilige Definition nicht erfüllt. Bei den Nebenzielkriterien war die Auswertung der Herzfrequenzen ebenfalls nicht möglich, da keine genauen Angaben über die Ausgangswerte gemacht wurden und so aus den prozentualen Änderungen keine Herzfrequenzen berechnet werden konnten. Jedoch zeigt die Studie, ob es einen Wirkungsunterschied zu Placebo gibt und kann so ebenfalls mit den Ergebnissen der Metaanalyse abgeglichen werden.

4.4 Bias in den eingeschlossenen Studien

Für alle 16 eingeschlossenen Studien wurden die methodische Qualität und das Verzerrungsrisiko beurteilt. Diese Bewertung erfolgte für die 14 Studien, deren Effekte in Metaanalysen ausgewertet werden konnten und für die zwei Studien, deren Effekte nicht in die Metaanalyse einfließen (Anlage 6).

In allen eingeschlossenen Studien wurde die Behandlung randomisiert zugeordnet. Nähere Informationen zur Generierung der Zufallsfolge werden aber für keine der 16 eingeschlossenen Studien gegeben.

Eine verdeckte Therapiezuordnung minimiert die Verzerrung der Ergebnisse durch Selektionsbias. Informationen dazu sind in der Veröffentlichung einer Studie enthalten (Byrd et al., 1984). Dort wurde außerhalb der Klinik, welche die Studie durchgeführt hatte, Ampulle A oder B randomisiert mit Esmolol oder Placebo gefüllt. Anschließend bekamen alle eingeschlossenen Patienten zuerst Ampulle A, in welcher Esmolol oder Placebo sein konnte. In allen anderen 15 Studien finden sich keine Anhaltspunkte für eine verdeckte Therapiezuweisung.

In sieben Studien war eine adäquate doppelte Verblindung gegeben, wodurch eine Verzerrung der Ergebnisse durch Beobachtungs- und Behandlungsunterschiede minimiert wird. Vier

Studien wurden offen (open-label) durchgeführt und aus vier Studien fehlen Angaben zur Verblindung. In einer weiteren Studie waren die Kardiologen verblindet und die Patienten unverblindet (Balsler et al., 1998).

Zu Studienabbrüchen kam es in acht der 16 Studien. Gründe dafür werden in sieben Studien beschrieben. Nur in einer Studie (Gold et al., 1989) fehlt die Dokumentation der Studienabbrüche. Dort wurden anfangs 30 Patienten eingeschlossen, jedoch nur 28 Patienten ausgewertet. Es findet sich keine Beschreibung, warum es bei diesen zwei Patienten zu keiner Auswertung kam.

Weitere mögliche Biasquellen werden vorrangig in den kleinen Studiengrößen und zusätzlichen Gaben von Digoxin oder anderen Medikamenten gesehen. Außerdem sind teilweise nur sehr ungenügende Beschreibungen der Studiencharakteristika zu finden, wodurch es zu einer fraglichen Strukturgleichheit zwischen den Vergleichsgruppen kommt.

In einigen Studien findet man keine Beschreibung, wie die Verabreichung von Placebo erfolgte.

4.5 Effekte der Interventionen

4.5.1 Auswertung der primären Endpunkte

In sechs Studien mit insgesamt 322 Patienten wurde das therapeutische Ansprechen als Konversion in den Sinusrhythmus untersucht. Von diesen Patienten gehören 161 jeweils zur Esmolol- und zur Kontrollgruppe mit einem wirksamen Medikament. In vier Studien wurden Patienten in der Kontrollgruppe mit Diltiazem behandelt (Balsler et al., 1998, Hassan et al., 2007, Mooss et al., 2000, Sticherling et al., 2002), in jeweils einer Studie wurden Propranolol (Morganroth et al., 1985) und Verapamil (Platia et al., 1989) verabreicht.

Die Auswertung beinhaltet sowohl postoperative Patienten (Balsler et al., 1998, Mooss et al., 2000) als auch Patienten mit einer supraventrikulären Tachyarrhythmie unabhängig von einer Operation (Hassan et al., 2007, Sticherling et al., 2002). Morganroth et al., 1985 und Platia et al., 1989 untersuchten sowohl postoperative als auch Patienten mit dem Einsatz der Medikamente unabhängig von einer Operation. Während Balsler et al. 1998, Platia et al. 1989 und Sticherling et al., 2002 einen deutlichen Vorteil für Esmolol zeigen, wurde dieser in anderen Studien nicht beobachtet. Daraus folgend konnte in der Metaanalyse kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden (OR 1.99, 95% KI 0.99-3.99, $p=0.05$) (Abb. 2). Bei 66 (41%) Patienten in den Esmololgruppen und 44 (27.3%) Patienten in den Kontrollgruppen konnte die Konversion zum Sinusrhythmus als therapeutisches Ansprechen erreicht werden. Die Studien weisen eine moderate statistische Heterogenität zwischen den Effekten der Einzelstudien auf ($I^2=40\%$, $p=0.14$). In den folgenden Forest plots ist auf der Horizontalachse jeweils der Behandlungseffekt abgetragen.

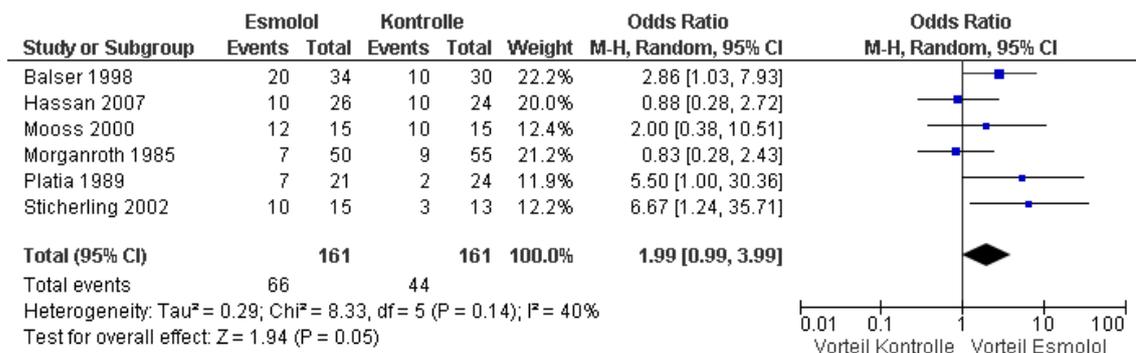


Abbildung 2: Häufigkeit des therapeutischen Ansprechens (Konversion in den Sinusrhythmus) bei supraventrikulären Tachyarrhythmien beim Vergleich von Esmolol mit einer Kontrollgruppe (wirksames Medikament).

In vier Studien mit insgesamt 197 Patienten wurde eine Esmolol- mit einer Placebogruppe bezüglich der Konversionsraten verglichen, wobei 98 Patienten in der Esmolol- und 99 Patienten in Placebogruppen behandelt wurden. Die Studie von Fragakis et al., 2008 wird hier einbezogen, auch wenn es keinen direkten Placeboarm gibt (Ibutilid-Monotherapie vs. Ibutilid und Esmolol). Diese Auswertung beinhaltet sowohl postoperative Patienten (Anderson et al., 1986) als auch Patienten mit einer supraventrikulären Tachyarrhythmie unabhängig von einer Operation (Anderson et al., 1986, Byrd et al., 1984, Fragakis et al., 2008, Sticherling et al., 2002). In der Gruppe der mit Esmolol behandelten Patienten wurde bei einem signifikant höheren Anteil von Patienten ein therapeutisches Ansprechen beobachtet (OR 2.08, 95% KI 1.01-4.29, $p=0.05$) (Abb. 3). Bei 43/98 (44.8%) Patienten der Esmololgruppen und 31/99 (31%) Patienten der Kontrollgruppen konnte eine Konversion zum Sinusrhythmus als therapeutisches Ansprechen erreicht werden. In den Placebogruppen wurden zum Teil sehr geringe Responderaten von 0% in Anderson et al., 1986 und Byrd et al., 1984 erzielt, was zu einer geringen Präzision der Behandlungseffekte führt. Die statistische Heterogenität der Studien ist sehr gering ($I^2=0\%$, $p=0.42$). Eine Studie konnte keinen Vorteil für Esmolol feststellen (Sticherling et al. 2002), mögliche Gründe dafür werden im Diskussionsteil beschrieben.

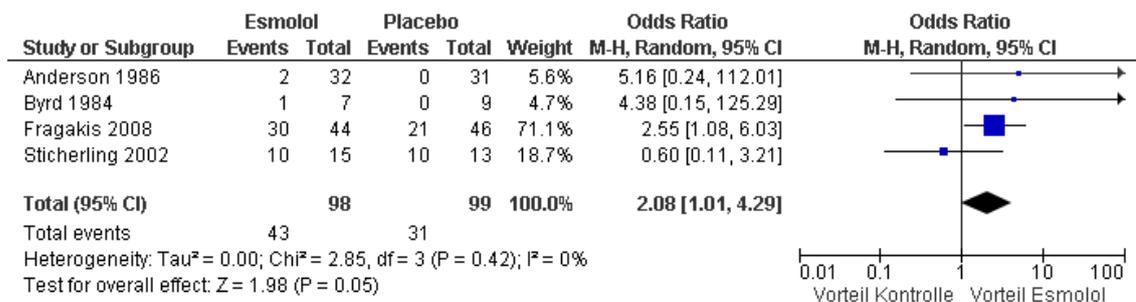


Abbildung 3: Häufigkeit des therapeutischen Ansprechens (Konversion Sinusrhythmus) bei supraventrikulären Tachyarrhythmien beim Vergleich von Esmolol mit Placebo.

Zwei Studien mit insgesamt 94 Patienten konnten bei dem Vergleich von Esmolol mit einem anderen wirksamen Medikament bei den Konversionsraten von postoperativ aufgetretenen Rhythmusstörungen herangezogen werden. Von diesen Patienten wurden 49 in der Esmolol- und 45 in der Kontrollgruppe mit Diltiazem behandelt. Die Konversion zum Sinusrhythmus konnte in der Esmololgruppe signifikant häufiger als bei Patienten der Kontrollgruppe beobachtet werden (OR 2.59, 95% KI 1.09-6.18, p=0.03) (Abb. 4). Bei 32 (65.3%) Patienten in der Esmololgruppe und 20 (44.4%) Patienten der Kontrollgruppe konnte postoperativ eine Konversion zum Sinusrhythmus beobachtet werden. Die Ergebnisse beider Studien weisen eine sehr geringe Heterogenität bei hoher Präzision der Effekte in den Einzelstudien auf (I²=0%, p=0.72).

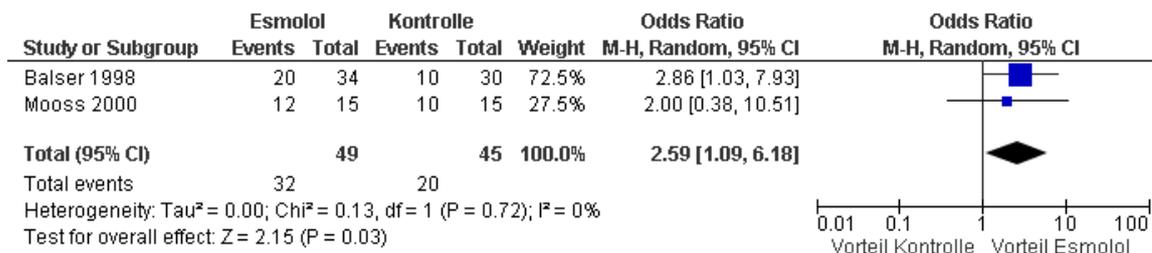


Abbildung 4: Häufigkeit des therapeutischen Ansprechens (Konversion Sinusrhythmus) bei postoperativen supraventrikulären Tachyarrhythmien beim Vergleich von Esmolol mit einer Kontrollgruppe (wirksames Medikament).

In einer Studie (Morganroth et al., 1985) mit 105 Patienten wurde das therapeutische Ansprechen als kombinierter Endpunkt aus Konversion zum Sinusrhythmus, Senkung der Herzfrequenz kleiner 100/min oder um mindestens 20% des Ausgangswertes definiert. 50 Patienten der Esmololgruppe wurden mit 55 Patienten der Kontrollgruppe verglichen, welche Propranolol erhielten. Diese Studie schloss sowohl postoperative als auch nicht-operativ versorgte Patienten mit einer supraventrikulären Tachyarrhythmie ein. Es konnte kein Unterschied zwischen diesen Therapien nachgewiesen werden. 36/50 (72%) Patienten in der

Esmololgruppe und 38/55 (69.1%) Patienten der Kontrollgruppe wiesen ein therapeutisches Ansprechen auf (OR 1.15, 95% KI 0.50-2.67) (Abb. 5).

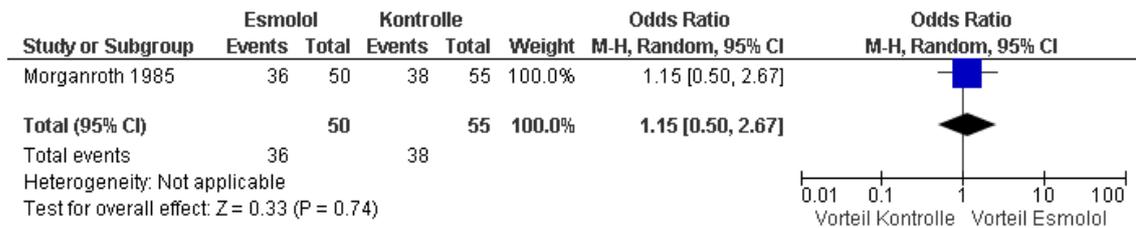


Abbildung 5: Häufigkeit des therapeutischen Ansprechens (Konversion Sinusrhythmus, Senkung HF<100/min oder Senkung HF>20%) bei supraventrikulären Tachyarrhythmien beim Vergleich von Esmolol mit einer Kontrollgruppe (wirksames Medikament).

Zwei Studien (Anderson et al., 1986, Byrd et al., 1984) mit dem kombinierten Endpunkt wurden placebokontrolliert durchgeführt. Insgesamt wurden 79 Patienten untersucht, davon erhielten 39 Esmolol und 40 Placebo. Ein therapeutisches Ansprechen wurde bei Patienten der Esmololgruppe signifikant häufiger als bei Patienten der Kontrollgruppe beobachtet (OR 49.3, 95% KI 10.9-222.9, $p < 0.0001$) (Abb. 6). Bei 30/39 (77%) Patienten in der Esmolol- und 2/40 (5%) Patienten der Kontrollgruppe konnte ein therapeutisches Ansprechen nachgewiesen werden. Aufgrund des fehlenden Therapieansprechens in der Placebogruppe ist die Präzision der Schätzer in Byrd et al., 1984 sehr gering (OR 285, 95% KI 5.0-16117.1). Die statistische Heterogenität zwischen den Ergebnissen der Einzelstudien ist gering ($I^2 = 0\%$, $p = 0.36$).

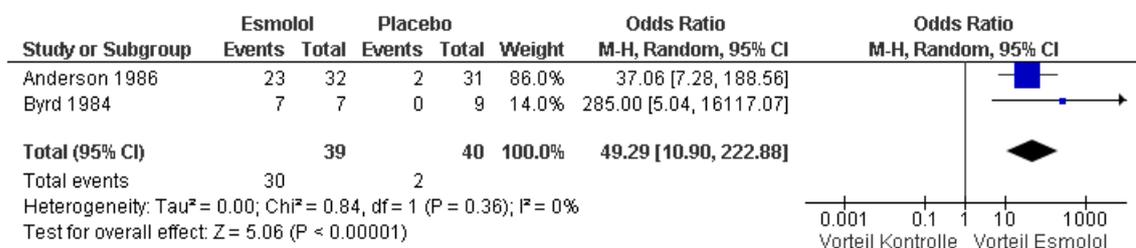


Abbildung 6: Häufigkeit des therapeutischen Ansprechens (Konversion Sinusrhythmus, Senkung HF<100/min oder Senkung HF>20%) bei supraventrikulären Tachyarrhythmien beim Vergleich von Esmolol mit Placebo.

4.5.2 Auswertung der sekundären Endpunkte

Aus fünf Studien mit insgesamt 316 Patienten liegen Angaben zum Auftreten von Hypotension als Nebenwirkung einer Verabreichung von Esmolol oder anderer wirksamer Medikamente zur Behandlung von supraventrikulären Tachyarrhythmien vor. Unter Esmolol wurde diese Nebenwirkung bei 44 (27.5%) Patienten und damit häufiger als in der Kontrollgruppe beobachtet. Dort litten 24 (15.4%) Patienten an Hypotension. Die Heterogenität der Effektmaße zwischen den Studien ist hoch ($I^2 = 67\%$), weshalb auf die Berechnung eines gepoolten Effektschätzers verzichtet wird (Abb. 7).

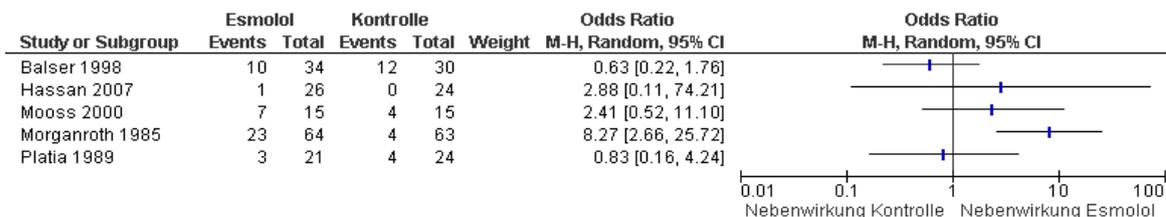


Abbildung 7: Häufigkeit des Auftretens der Nebenwirkung Hypotension beim Vergleich von Esmolol mit einer Kontrollgruppe (wirksames Medikament).

Angaben zum Auftreten von Hypotension existieren aus zwei placebokontrollierten und der Studie von Fragakis et al., 2008, wo eine Ibutilid-Monotherapie gegenüber der Therapie mit Ibutilid und Esmolol verglichen wird. Insgesamt umfassen die Studien 229 Patienten. Dabei gehen die Daten von Anderson et al., 1986 und Byrd et al., 1984 als Per-Protokoll-Analyse in die Auswertung ein, da die spärlichen Angaben es nicht möglich machten, eine Intention-to-Treat Analyse für die Nebenwirkungen durchzuführen. Unter Esmolol wurde Hypotension signifikant häufiger bei 19/128 (15%) Patienten im Vergleich zu 1/101 (0.1%) Patienten der Vergleichsgruppe beobachtet (OR 8.64, 95% KI 1.5-38.28, $p=0.02$). Die Studien weisen eine sehr geringe Heterogenität bei geringer Präzision auf ($I^2=0\%$, $p=0.89$) (Abb. 8).

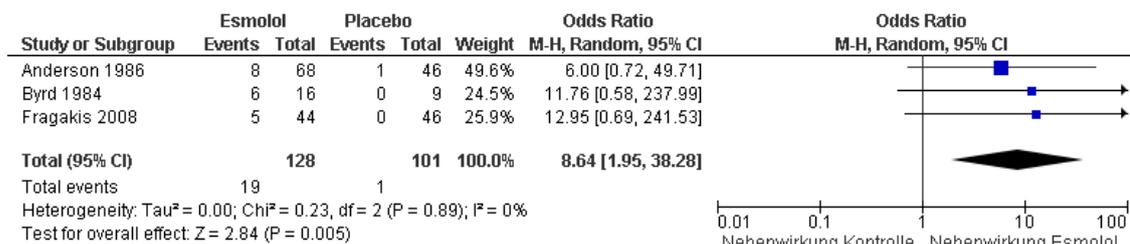


Abbildung 8: Häufigkeit des Auftretens der Nebenwirkung Hypotension beim Vergleich von Esmolol mit Placebo.

Aus drei Studien mit insgesamt 207 Patienten liegen Angaben zum Auftreten von Bradykardie als Nebenwirkung der Verabreichung von Esmolol oder anderer wirksamer Medikamente zur Behandlung von supraventrikulären Tachyarrhythmien vor. Eine Bradykardie wurde bei 5/102 (4.9%) Patienten der Kontrollgruppe beobachtet, jedoch bei keinem Patienten in der Esmololgruppe (OR 0.21, 95% KI 0.03-1.30, $p=0.09$). Die Ergebnisse zeigen eine geringe Heterogenität ($I^2=0\%$, $p=0.96$) (Abb. 9).

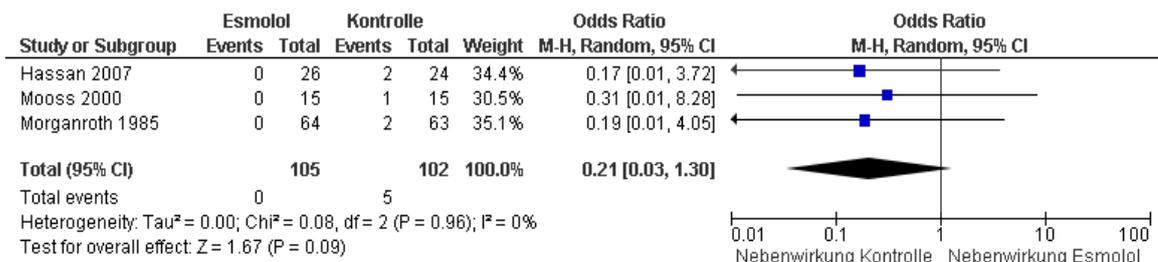


Abbildung 9: Häufigkeit des Auftretens der Nebenwirkung Bradykardie beim Vergleich von Esmolol mit einer Kontrollgruppe (wirksame Medikamente).

Auch Fragakis et al., 2008 untersuchten das Auftreten von Bradykardien. Die Studie umfasste insgesamt 90 Patienten. Unter Ibutilid und Esmolol wurde diese Nebenwirkung bei 1/44 (2.3%) Patienten und bei der Ibutilid-Monotherapie bei keinem der 46 Patienten beobachtet (OR 3.21, 95% KI 0.13-80.84, p=0.48) (Abb. 10).

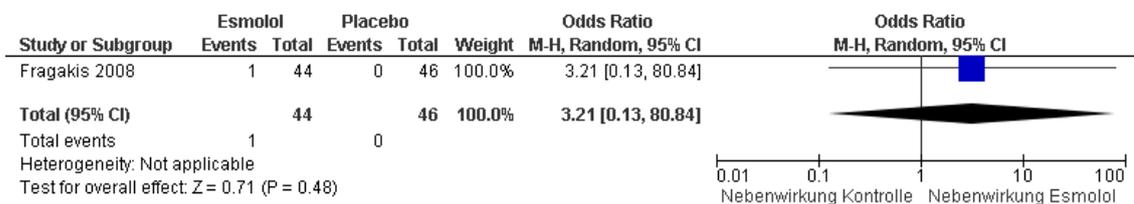


Abbildung 10: Häufigkeit des Auftretens der Nebenwirkung Bradykardie beim Vergleich von Esmolol mit Placebo.

In beiden Metaanalysen (Abb. 9 und 10) weisen die Einzelstudien aufgrund der geringen Anzahl von Bradykardien eine geringe Präzision auf.

Aus drei Studien mit insgesamt 121 Patienten liegen Angaben zum Maximalwert der Herzfrequenz beim Vergleich von Esmolol mit einem wirksamen Medikament vor.

Bei Balser et al., 1998 erhielten die Patienten Diltiazem, wenn es postoperativ zu supraventrikulären Tachyarrhythmien kam. Hassan et al., 2007 verabreichten ebenfalls Diltiazem, jedoch war es eine Intervention in der Notaufnahme. Kling et al., 1990 verglichen Esmolol mit Acebutolol, wenn es intraoperativ zu einem Herzfrequenzanstieg über 100/min kam. Die Studienergebnisse zeigen eine geringe Präzision der Ergebnisse und eine sehr hohe klinische und statistische Heterogenität (I²=81%), weshalb auf die Berechnung eines gepoolten Effektschätzers verzichtet wurde (Abb. 11). Nur Hassan et al., 2007 konnten einen eindeutigen Vorteil für Esmolol bezüglich der Senkung der Herzfrequenz feststellen, während Kling et al., 1990 und Balser et al., 1998 diesen Vorteil nicht zeigen.

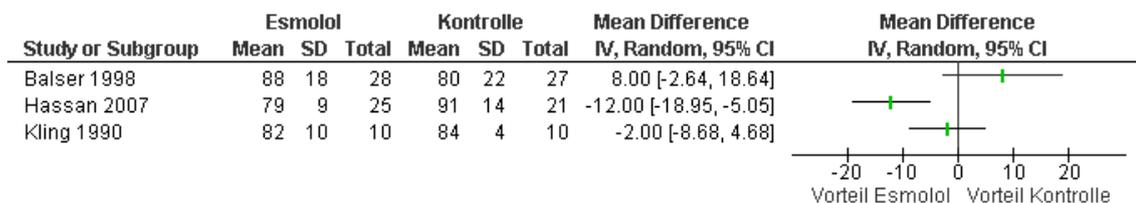


Abbildung 11: Maximale Änderung der Herzfrequenz beim Vergleich von Esmolol mit einer Kontrollgruppe (wirksames Medikament).

Angaben zum Maximalwert der Herzfrequenz liegen aus vier Studien mit insgesamt 138 Patienten vor. Davon wurden 79 mit Esmolol und 59 mit Placebo behandelt. Bei allen vier Studien handelt es sich um peri- und postoperativ behandelte Patienten. Im Vergleich zu Placebo wiesen Patienten der Esmololgruppen mit einer mittleren Differenz von $-10.7/\text{min}$ im Allgemeinen geringere Werte auf (95% KI -15.8 - -5.5 , $p < 0.0001$) (Abb. 12). Die Studienergebnisse zeigen eine sehr geringe Heterogenität ($I^2=0\%$, $p=0.96$).

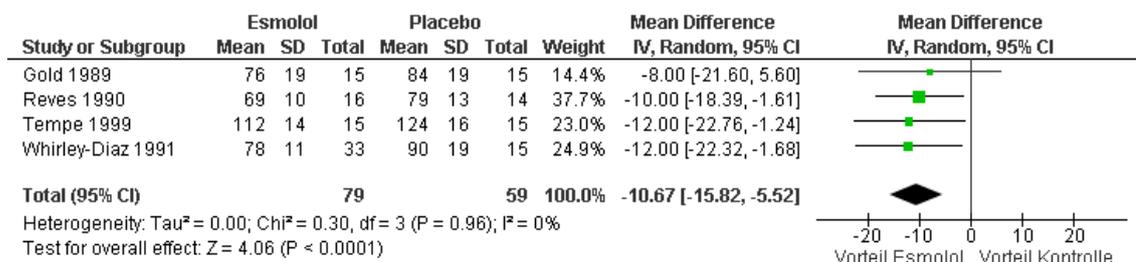


Abbildung 12: Maximale Änderung der Herzfrequenz beim Vergleich von Esmolol mit Placebo.

Angaben zum Maximalwert des systolischen Blutdrucks liegen aus vier placebokontrollierten Studien mit insgesamt 138 Patienten vor, von denen 79 in der Esmololgruppe und 59 Patienten in Placebogruppen behandelt wurden. Im Vergleich zu Placebo weisen Patienten der Esmololgruppen mit einer mittleren Differenz von -11.9 mmHg im Allgemeinen geringere Werte auf (95% KI -17.4 - -6.4 , $p < 0.00001$) (Abb. 13). Die statistische Heterogenität ist sehr gering ($I^2=0$, $p=0.72$).

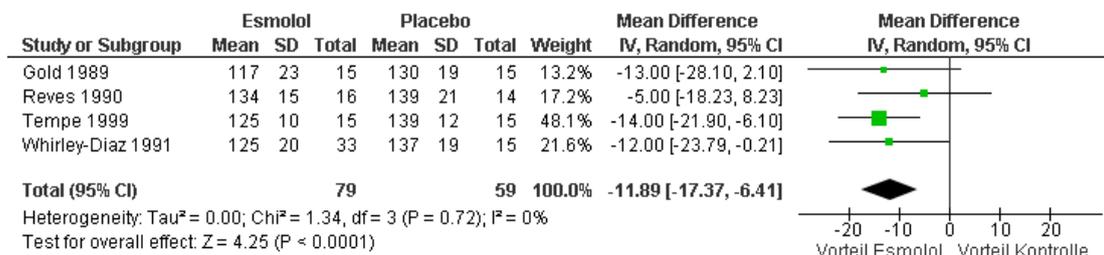


Abbildung 13: Maximaler systolischer Blutdruck beim Vergleich von Esmolol mit Placebo.

Aus zwei Studien mit insgesamt 60 Patienten liegen Angaben zum Maximalwert des diastolischen Blutdrucks in der Behandlung von supraventrikulären Tachyarrhythmien vor. Der

Vergleich bezieht sich auf Esmolol versus Placebo. Die Patienten in der Esmololgruppe weisen im Vergleich zur Placebogruppe keinen Unterschied bei den Maximalwerten auf (mittlere Differenz -2.7 mmHg (95% KI -10.4 - 4.9 , $p=0.48$)) (Abb. 14). Die Ergebnisse zeigen eine geringe Präzision und eine geringe statistische Heterogenität ($I^2=0$, $p=0.80$).

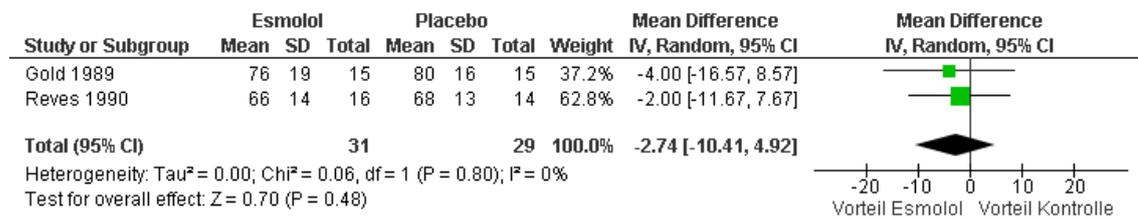


Abbildung 14: Maximaler diastolischer Blutdruck beim Vergleich von Esmolol mit Placebo.

4.5.3 Nebenwirkungen

In den Studien Kling et al., 1990, Tempe et al., 1999 und Sticherling et al., 2002 findet man keine Beschreibung von eventuell aufgetretenen Nebenwirkungen. In 13 der 16 Studien wird über Nebenwirkungen berichtet. Bei Gold et al., 1989 und Whirley-Diaz et al., 1991 wurden keine Nebenwirkungen beobachtet. Anlage 3 zeigt für jede Studie separat, welche Nebenwirkungen außer der in der Metaanalyse analysierten Bradykardie und Hypotension beobachtet wurden. Insgesamt sind in den 13 Studien bei 21.6% der mit Esmolol behandelten Patienten Nebenwirkungen aufgetreten. In keiner der 16 Studien kam es zum Tod eines Patienten, welcher mit der Verabreichung von Esmolol bzw. des Vergleichsmedikaments oder Placebo in Verbindung gebracht wurde. Die häufigsten beobachteten Nebenwirkungen waren Bradykardien und Hypotensionen. Außerdem kam es noch zu ZNS-Symptomen wie Schwindel und Kopfschmerzen, gastrointestinalen Nebenwirkungen wie Übelkeit und Erbrechen oder pulmonalen Symptomen wie Bronchospasmus.

4.6 Sensitivitätsanalysen

4.6.1 Esmolol versus Kalziumantagonisten bei Vorhofflimmern/-flattern

Zur genauen Betrachtung der Konversionsraten von Vorhofflimmern/-flattern unter Esmolol bzw. einem Kalziumantagonisten wurde ein Forest plot mit dem entsprechenden Vergleich erstellt. Im Vergleich zu Abbildung 2 fehlt die Studie von Morganroth et al., 1985, dort wurde zu Propranolol verglichen. Außerdem wird nur das Vorhofflimmern bzw. -flattern betrachtet, währenddessen Abbildung 2 auch andere SVTs beinhaltet. Eingeschlossen werden konnten fünf Studien mit 197 Patienten. Hierbei untersuchten Platia et al., 1989 Esmolol versus Verapamil, die restlichen vier Studien versus Diltiazem. Es zeigt sich ein Vorteil für Esmolol bezüglich der Konversionsraten (OR 2.5, 95% KI 1.4–4.6) (Abb. 15).

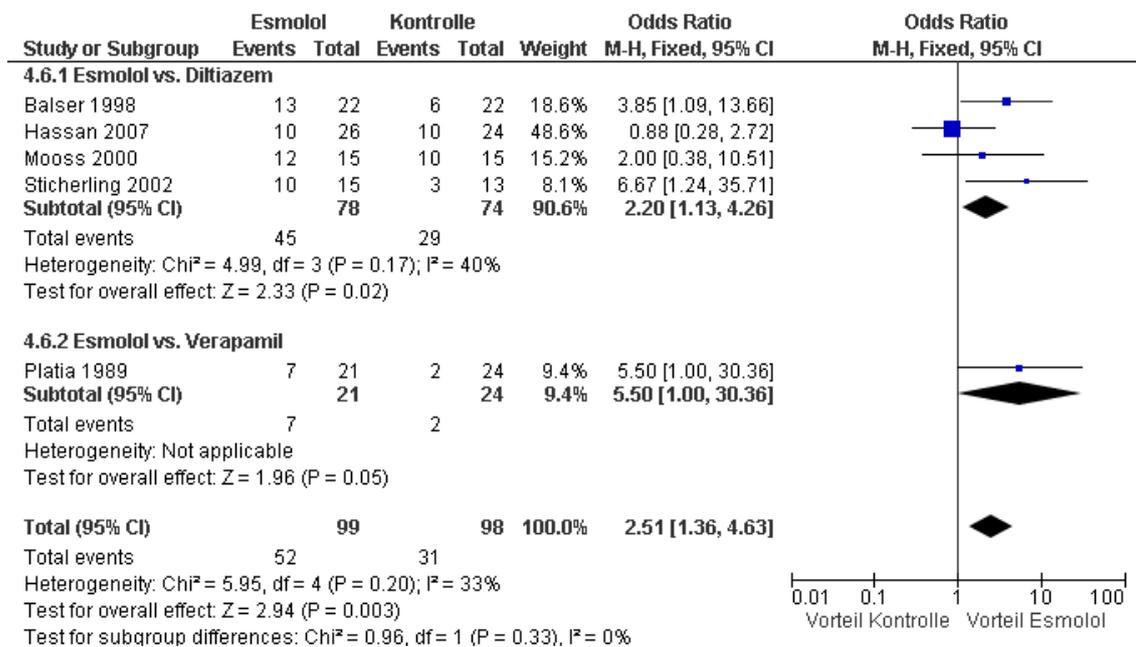


Abbildung 15: Konversion von Vorhofflimmern/-flattern in den Sinusrhythmus beim Vergleich von Esmolol mit einem Kalziumantagonisten.

4.6.2 Best- und Worst-Case-Analyse

In zwei Studien sind nach Randomisierung noch einige Patienten ausgeschieden, meist aufgrund von Protokollfehlern (Anderson et al. 1986, Morganroth et al., 1985). Für diese Studien wurden zusätzlich eine Best- und Worst-Case-Analyse durchgeführt, welche alle Patienten, die ursprünglich randomisiert wurden, berücksichtigt. In Anlage 7 findet man die Ergebnisse der sogenannten modifizierten Intention-to-Treat Analyse im Vergleich zur Best- und Worst-Case Analyse für Esmolol. Bei der Auswertung der Konversion in den Sinusrhythmus beim Vergleich von Esmolol mit einem anderen wirksamen Medikament zeigt sich sowohl in der modifizierten Intention-to-Treat Analyse (OR 1.99, 95% KI 0.99–3.99) als auch in der Worst-Case-Analyse (OR 1.76, 95% 0.66–4.96) kein klarer Vorteil für Esmolol, im Gegensatz zur Best-Case-Analyse mit einem Vorteil für Esmolol (OR 2.55, 95% KI 1.49–4.36). Beim Vergleich zu Placebo gibt es in der modifizierten Intention-to-Treat Analyse einen leichten Vorteil für Esmolol (OR 2.08, 95% KI 1.01–4.29). In der Best-Case-Analyse zeigt der Effektschätzer einen deutlicheren Vorteil für Esmolol, jedoch wird das Konfidenzintervall weiter und beinhaltet den nicht-signifikanten Bereich (OR 2.23, 95% KI 0.76–6.57). Die Worst-Case-Analyse kann keinen Vorteil für Esmolol darstellen (OR 1.29, 95% KI 0.58–3.23).

Vergleicht man Esmolol mit wirksamen Medikamenten, zeigt sich bezüglich des kombinierten Endpunktes aus Konversion in den Sinusrhythmus und Senkung der Herzfrequenz in der modifizierten Intention-to-Treat Analyse (OR 1.15, 95% KI 0.50–2.67) und der Worst-Case-Analyse (OR 0.48, 95% KI 0.23–1.0) kein Vorteil für eine der beiden Behandlungsgruppen. Durch die Best-Case-Analyse für Esmolol ergibt sich ein geringer Vorteil für Esmolol (OR

2.35, 95% KI 1.08–5.02). Die Überlegenheit, die sich für Esmolol im Vergleich zu Placebo bei der Auswertung des kombinierten Endpunktes zeigt, bleibt sowohl in der Best- als auch Worst-Case-Analyse bestehen.

4.6.3 Zusätzliche Medikamentengabe

In einigen Studien (Byrd et al., 1984, Gupta et al., 1999, Hassan et al., 1997, Kanitz et al., 1990, Kling et al., 1990, Mooss et al., 2000, Reves et al., 1990, Tempe et al., 1999, Whirley-Diaz et al., 1991) werden keine Angaben über eine zusätzliche Medikation gemacht bzw. es findet keine Auswertung statt. In anderen Studien ist es ein Ausschlusskriterium, wenn Patienten vorher einen Betablocker oder Kalziumantagonisten eingenommen haben (Anderson et al., 1986, Gold et al., 1989, Morganroth et al., 1985, Platia et al., 1998, Sticherling et al., 2002).

Folgende Studien bieten eine kurze Auswertung bezüglich einer zusätzlichen Medikamentengabe:

- Anderson et al., 1985: 52 der Patienten nahmen regelmäßig Digoxin. Es konnten keine signifikant höheren Responderaten festgestellt werden, wenn zusätzlich zu Esmolol Digoxin eingenommen wurde (70% vs. 47%, $p > 0.25$).
- Balsler et al., 1998: Kein Hinweis auf einen statistischen Unterschied in der Esmolol- bzw. Diltiazemgruppe, wenn die Patienten vor der Behandlung zusätzlich schon einen Betablocker oder Kalziumantagonisten einnahmen. Digoxin wurde nach Ermessen der Mitarbeiter nach dem 2-Stunden-Endpunkt zusätzlich verabreicht. In beiden Gruppen erhielten 20% der Patienten Digoxin. Es zeigte sich bei zusätzlicher Digoxingabe kein Einfluss auf die Konversionsraten.
- Fragakis et al., 2008: Kein Unterschied in den Konversionsraten, wenn Patienten vorher einen Betablocker eingenommen haben.
- Morganroth et al., 1985: In dieser Studie war die Einnahme von Digoxin in beiden Gruppen mit höheren Responderaten assoziiert. In der Esmololgruppe kam es bei zusätzlicher Einnahme von Digoxin bei 22/26 (85%) Patienten zur Response, im Gegensatz zu 14/24 (58%) Patienten ohne eine zusätzliche Digoxineinnahme. In der Vergleichsgruppe mit Propranolol erreichten 21/28 (75%) Patienten eine Response, wenn zusätzlich Digoxin eingenommen wurde, hingegen 17/27 (63%) Patienten ohne Digoxin.
- Platia et al., 1998: Eine Digoxineinnahme in der Esmolol- und Verapamilgruppe hat keinen Einfluss auf die Senkung der Herzfrequenz oder die Konversionsraten.

5. Diskussion

5.1 Zusammenfassung der Hauptergebnisse

Die Wahrscheinlichkeit für eine Konversion in den Sinusrhythmus aller supraventrikulären Tachyarrhythmien konnte unter Esmolol im Vergleich zu Placebo auf das zweifache erhöht werden (OR 2.1, 95% KI 1.01-4.3). Dieser Vorteil hebt sich in der Worst-Case-Analyse auf. Durch die Best-Case-Analyse wird das Odds Ratio für die Wahrscheinlichkeit einer Konversion in den Sinusrhythmus unter Esmolol zwar größer, jedoch wird das Konfidenzintervall breiter und enthält den nicht-signifikanten Bereich (OR 2.23, 95% KI 0.76-6.57). Im Vergleich zu anderen wirksamen Medikamenten ist nur in der Gruppe der peri-/postoperativ behandelten Patienten ein Vorteil für Esmolol zu finden (OR 2.6, 95% KI 1.1-6.2). In der Metaanalyse, in welcher sowohl peri- und postoperativ als auch unabhängig von einer Operation behandelte Patienten untersucht wurden, konnte die Wahrscheinlichkeit für eine Konversion unter Esmolol zwar ebenfalls ungefähr auf das zweifache erhöht werden, jedoch konnte kein signifikanter Vorteil herausgearbeitet werden (OR 1.99, 95% KI 0.99-3.99). Durch die Best-Case-Analyse wird dieser Vorteil deutlicher. Insgesamt erhöhen sich die Erfolgsraten für eine Konversion in den Sinusrhythmus unter Esmolol im Vergleich zu Placebo bzw. anderen wirksamen Medikamenten im Mittel auf das Doppelte. Die Signifikanzniveaus sind jedoch meist knapp verfehlt oder gerade so erreicht.

Als Sensitivitätsanalyse wurden die Konversionsraten von Vorhofflimmern bzw. -flattern beim Vergleich von Esmolol mit Kalziumantagonisten gesondert betrachtet. Dabei ergab sich ein Vorteil für Esmolol (OR 2.5, 95% KI 1.4-4.6).

Beim Vergleich von Esmolol versus Placebo bezüglich des kombinierten Endpunktes konnten zwei Studien eingeschlossen werden. Esmolol erhöhte den Interventionserfolg wesentlich (OR 49.3, 95% KI 10.9-222.9). Dieses Ergebnis wird sowohl durch die Best- als auch durch die Worst-Case-Analyse bestätigt. Dabei wird die Response wesentlich häufiger durch eine entsprechende Senkung der Herzfrequenz erreicht, weniger durch eine Kardioversion.

Für die Auswertung des kombinierten Endpunktes bezüglich Esmolol verglichen zu einem wirksamen Medikament konnte nur eine Studie herangezogen werden (Morganroth et al., 1986). Hier erfolgt der Vergleich von Esmolol mit Propranolol und es zeigt sich kein Vorteil für eines der beiden Medikamente (OR 1.15, 95% KI 0.5-2.7).

Das Auftreten der Nebenwirkungen Hypotension bzw. Bradykardie beim Vergleich von Esmolol mit einem anderen wirksamen Medikament scheint sich in beiden Gruppen nicht zu unterscheiden. Im Gegensatz dazu kam es wesentlich häufiger zu einer Hypotension bei einer Esmolol- verglichen zu einer Placebobehandlung (OR 8.6, 95% KI 2.0-38.3). Zum Auftreten einer Bradykardie beim Vergleich von Esmolol mit Placebo ist keine abschließende Beurteilung möglich, da die eine eingeschlossene Studie kein reiner Vergleich zu Placebo ist, sondern die

Ibutilid-Monotherapie mit der Kombination von Ibutilid und Esmolol vergleicht. Hier zeigte sich in keiner der beiden Gruppen ein signifikant häufigeres Auftreten (OR 3.2, 95% KI 0.13-80.5).

Die Auswertung der Frequenzkontrolle zeigt beim Vergleich von Esmolol mit einem wirksamen Medikament eine sehr hohe Heterogenität zwischen den drei Studien, auf eine Berechnung eines gepoolten Effektschätzers wurde verzichtet. Hingegen kann im Vergleich zu Placebo ein Vorteil für Esmolol gefunden werden, Esmolol ist effektiv in der Senkung der Herzfrequenz (mittlere Differenz $-10.7/\text{min}$, 95% KI -15.8 - -5.5).

Auch bei der Senkung des systolischen Blutdrucks ist Esmolol effektiver als Placebo (mittlere Differenz -17.9 mmHg, 95% KI -17.4 - -6.4). Bezüglich der Senkung des diastolischen Blutdrucks zeigt sich kein Vorteil für Esmolol gegenüber Placebo (mittlere Differenz -2.7 mmHg, 95% KI -10.4 - 4.9).

In den meisten Studien wurde Esmolol zu Beginn mit einem Bolus von $500 \mu\text{g}/\text{kg}$ und anschließend einer Infusion mit 50 bis $300 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ je nach Response verabreicht. Anderson et al., 1986 und Morganroth et al., 1985 beschreiben dabei, dass die Response bei dem Großteil der Patienten bei einer Dosierung zwischen 50 und $150 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ aufgetreten ist. Weiterhin wurden Nebenwirkungen meist ab einer Dosis von $200 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ beobachtet. Auch bei Byrd et al., 1984 kam es zu einer entsprechenden Response (Senkung der Herzfrequenz um mehr als 20%) bei 13/16 Patienten bei einer Dosierung kleiner $250 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$.

Whirley-Diaz et al., 1991 und Kanitz et al., 1990 verabreichten nur Boli von 50 bzw. 100 mg und beschreiben diese Dosierungen als sicher und effektiv.

5.2 Externe Validität

5.2.1 Studienteilnehmer

In dieser systematischen Übersichtsarbeit sollten alle Altersgruppen untersucht werden, jedoch konnten keine Studien für Patienten unter 18 Jahren gefunden werden. Alle eingeschlossenen Studien untersuchten Männer und nicht-schwangere Frauen ab 18 Jahren, einzig Reves et al., 1990 schlossen Patienten erst ab einem Alter von 21 Jahren in ihre Studie ein. Für Kinder unter 12 Jahren gibt es bisher nur wenige Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit von Esmolol, weshalb dieser Patientengruppe die Einnahme nicht empfohlen wird (Bormann et al., 2014).

Eine der wenigen Studien, welche auch Kinder beinhaltet, ist von Tabbutt et al., 2007. Sie untersuchten in einer randomisierten, Phase IIIb, doppelblinden Studie den Einsatz von Esmolol bei 116 Kindern in einem Alter von weniger als sechs Jahren. Bei diesen Kindern wurde es im Rahmen einer operativen Versorgung einer Aortenisthmusstenose notwendig, einen erhöhten Blutdruck zu senken, dies geschah mit drei verschiedenen Dosierungen ($125/250/500 \mu\text{g}/\text{kg}$) von Esmolol. Es zeigte sich in allen drei Gruppen eine effiziente Senkung des systolischen

Blutdrucks im Vergleich zum Baseline-Wert. Es gab jedoch keinen Vergleich zu Placebo oder einem anderen wirksamen Medikament.

In vielen Studien wurden Patienten mit einer vorbestehenden Lungenerkrankung wie Asthma oder einer COPD ausgeschlossen. Wie in der Einleitung schon beschrieben, gilt der Einsatz eines Betablockers bei diesen Patienten als relative Kontraindikation, wobei Esmolol mit seiner kurzen Halbwertszeit und der daraus resultierenden guten Steuerbarkeit hier oft als vorteilhaft beschrieben wird. Jedoch kann aufgrund des Ausschlusses dieser Patienten in den Studien keine Schlussfolgerung gezogen werden, ob es bei diesen Patienten unter Esmolol verstärkt zu pulmonalen Nebenwirkungen kam. Bei Balsler et al., 1998, Byrd et al., 1984 und Hassan et al., 2007 hatten einige der Patienten eine leichte COPD oder Asthma. Bei Hassan et al., 2007 wird bei einem Patienten in der Esmololgruppe über „Wheezing“ (Pfeifen, Giemen) berichtet, jedoch ist nicht beschrieben, ob dieser eine pulmonale Vorerkrankung hatte. Sonst werden bei diesen Patienten keine pulmonalen Nebenwirkungen angegeben. Insgesamt wird in keiner der Studien über eine schwere pulmonale Nebenwirkung berichtet.

Außerdem beziehen die Studien sich meist auf hämodynamisch stabile Patienten ohne eine schwere Herzinsuffizienz und mit einer guten linksventrikulären Funktion. Rhythmusstörungen treten häufig bei Patienten auf, bei denen Erkrankungen, wie eine Herzinsuffizienz, KHK, chronische Nierenerkrankungen oder COPD, bestehen. Da diese Patienten jedoch vielfach in den Studien ausgeschlossen werden, können für diese Patientengruppe keine Aussagen getroffen werden, inwieweit der Einsatz von Esmolol sicher und nützlich ist. Zumindest sind in einigen Studien (Anderson et al., 1986, Balsler et al., 1998, Kanitz et al., 1990, Mooss et al., 2000, Morganroth et al., 1985, Platia et al., 1998) Patienten eingeschlossen, welche eine KHK, Hypertension, Herzklappenerkrankung, einen länger zurückliegenden Myokardinfarkt oder eine leichte Herzinsuffizienz hatten. Diese Patienten sind hämodynamisch alle stabil. Ein häufigeres Auftreten von Nebenwirkungen wird nicht beschrieben. Soweit es sich beurteilen lässt, ist Esmolol bei diesen Patienten sicher. In allen Studien wurden hämodynamisch instabile Patienten und Patienten mit einer schweren Herzinsuffizienz ausgeschlossen.

5.2.2 Operativer Einsatz von Esmolol

Die eingeschlossenen operativen Studien kann man grob in zwei Kategorien teilen. Zum einen sind es Studien, die den Einsatz von Esmolol bei postoperativen supraventrikulären Tachyarrhythmien, vor allem Vorhofflimmern, untersuchen. Zum anderen sind es Studien, in denen es intraoperativ zu einer Tachykardie kam und hier Esmolol bezüglich seiner frequenzsenkenden Wirkung untersucht wird. Anderson et al., 1986, Morganroth et al., 1985 und Platia et al., 1989 machen keine Angaben darüber, welche Art von Operation durchgeführt wurde. Bei Mooss et al., 2000, Reves et al., 1990, Tempe et al., 1999 und Kling et al., 1990 handelte es sich um kardiale Operationen (Bypass-/Vitien-OP). Bei Balsler et al., 1998, Gold et

al., 1989 und Whirley-Diaz et al., 1991 handelte es sich um nicht-kardiale Operationen. Dabei wurden von der Neuro- über die Oralchirurgie bis zur Allgemein- und Viszeralchirurgie viele verschiedene Gebiete abgedeckt. Insgesamt reichen die Informationen der Studien jedoch nicht aus, um eine Aussage darüber zu treffen, ob die Responseraten von der Art der Operation abhängen.

5.2.3 Vergleichsgruppen

Die Studien beinhalten Vergleiche von Esmolol mit Placebo als auch mit anderen wirksamen Medikamenten. Somit kann eine Vermutung geäußert werden, ob Esmolol überhaupt eine Wirkung hat (Placebo). Ebenso wird der Vergleich zu zwei weiteren, langwirksameren Betablockern gezogen (Propranolol, Acebutolol). Sowohl in der Behandlung des Vorhofflimmerns/-flatterns als auch bei der Behandlung anderer supraventrikulärer Tachykardien wird der Einsatz eines i.v. Betablockers (z.B. Esmolol) meist auf gleicher Stufe mit Diltiazem/Verapamil empfohlen. Da einige Studien mit diesem Vergleich eingeschlossen sind, kann eine Aussage über einen eventuellen Vorteil einer der Substanzklassen gezogen werden. In der Behandlung von supraventrikulären Tachykardien wird Adenosin meist vor dem Einsatz eines Betablockers empfohlen (Blomström-Lundqvist et al., 2003). Studien mit einem Vergleich von Adenosin und Esmolol konnten jedoch nicht gefunden werden. Bei der Behandlung von Vorhofflimmern/-flattern wird zwischen der Frequenz- und Rhythmuskontrolle unterschieden. In der Frequenzkontrolle werden Betablocker, in der Rhythmuskontrolle jedoch Substanzen wie Amiodaron, Ibutilid, Flecainid oder Propafenon in den Leitlinien empfohlen. Die Wirkung von Betablockern gilt bezüglich der Rhythmuskontrolle als nicht ausreichend untersucht und ist nicht Teil der Empfehlung (Camm et al., 2010).

In dieser systematischen Übersichtsarbeit wird die Senkung der Herzfrequenz als auch der Konversionsraten untersucht. Jedoch konnten keine Studien einbezogen werden, in denen Esmolol mit Amiodaron, Flecainid oder Propafenon verglichen wurde. Fragakis et al., 2009 vergleichen die Ibutilid-Monotherapie mit der Esmolol-Ibutilid-Kombinationstherapie. Ibutilid ist in Deutschland jedoch nicht zugelassen.

Als Nebenzielkriterien werden auch die Wirkung von Esmolol auf den systolischen und diastolischen Blutdruck bei peri-/postoperativem Anstieg untersucht. Studien mit einem Vergleich mit den in der Einleitung genannten Antihypertensiva (z.B. Nicardipin, Nifedipin und andere Kalziumantagonisten, Glyceroltrinitrat, Clonidin, Urapidil) wurden nicht gefunden.

5.3 Bewertung der Qualität der Evidenz

Auch wenn in die vorliegende systematische Übersichtsarbeit nur randomisierte Studien eingeschlossen wurden und dadurch ein möglichst hohes Evidenzniveau erreicht werden sollte,

muss man Limitationen der Arbeit diskutieren. Die GRADE Working Group hat ein Schema erarbeitet, welches Verfassern von Leitlinien oder systematischen Übersichtsarbeiten helfen soll, aus der zur Verfügung stehenden Evidenz Leitlinienempfehlungen abzuleiten. Dabei werden randomisierte Studien zunächst als höchste Evidenzklasse bewertet, jedoch gibt es fünf wichtige Aspekte, welche zur Herabstufung der Qualität führen. Dazu zählen methodische Aspekte, wie eine fehlende Verblindung oder eine fehlende Intention-to-Treat Analyse. Des Weiteren wird bei hoher Heterogenität der Ergebnisse, bei Unterschieden in den Studiencharakteristika, einem weiten Konfidenzintervall bzw. wenigen Patienten sowie bei möglichem Publikationsbias die Qualität herabgestuft (Guyatt et al., 2008).

Neben der insgesamt eher unzureichenden Qualität der Studien ist es vor allem die zum Teil hohe Heterogenität der Studien, aufgrund derer in einigen Fällen auf eine Zusammenfassung in einer Metaanalyse verzichtet werden musste. Die unzureichende Qualität der Studien ist vielfach einer ungenauen Beschreibung in den Studien geschuldet. Es werden beispielsweise keine Angaben über die Generierung der Zufallsfolge oder die Verblindung der Therapiezuweisung gemacht. Somit ist unklar, wie hoch das genaue Risiko von Bias in den einzelnen Studien wirklich ist.

Eine weitere Limitation der systematischen Übersichtsarbeit ist die geringe Anzahl von Studien mit meist nur geringen Patientenzahlen. Morganroth et al., 1985 ist mit 127 Patienten die Studie mit den meisten eingeschlossenen Patienten, Byrd et al., 1984 hingegen untersuchten nur 16 Patienten. Zudem sind die Studien sechs Jahre und älter, wobei die Studie von Fragakis et al., 2008 die neueste ist. Die methodischen Standards zur Durchführung und zum Berichten von Studien (Moher et al., 2001, Schulz et al., 2010) wurden über die Jahre verbessert. Außerdem zeigte sich, dass bei Einschluss von vielen kleineren oder älteren Studien in die Metaanalyse der „Interventionseffekt nicht ausreichend genau abgeschätzt, in der Regel deutlich überschätzt wird“ (Kleist, 2001).

Viele der Studien listen in einer Tabelle die Patientencharakteristika ausführlich auf, es findet sich meist kein wesentlicher Unterschied in diesen Charakteristika sodass von einer bestmöglichen Strukturgleichheit ausgegangen werden kann. Bei Byrd et al., 1984 und Gupta et al., 1999 kann man keine Aussage über eine Strukturgleichheit treffen. Morganroth et al., 1985 mussten trotz einer Randomisierung einen Unterschied in den diastolischen Blutdruckwerten feststellen, Reves et al., 1990 in den Baseline-Werten der Herzfrequenzen. Die meisten Studien treffen eine Aussage über Charakteristika wie Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht sowie den Herzfrequenz- und Blutdruckwerten. Oft werden jedoch keine Aussagen über eventuell bestehende Vorerkrankungen getroffen (Anderson et al., 1986, Fragakis et al., 2008, Gold et al., 1989, Gupta et al., 1999, Kanitz et al., 1990, Reves et al., 1990, Sticherling et al., 2002, Tempe et al., 1999, Whirley-Diaz et al., 1991), wobei es wahrscheinlich ist, dass bestimmte Vorerkrankungen ebenfalls einen Einfluss auf die Responserate haben.

Auch wenn für die meisten Studien eine Intention-to-Treat Analyse möglich war, wurden in zwei Studien einige Patienten nach Randomisierung ausgeschlossen (Anderson et al., 1986 und Morganroth et al., 1985). Diese modifizierte Intention-to-Treat Analyse gibt damit nicht den wirklichen Behandlungseffekt wieder, der sich aus allen randomisierten Patienten ergeben hätte. Aus diesem Grund wurde jedoch noch eine Best- und Worst-Case-Analyse für die Hauptzielkriterien durchgeführt.

Weiterhin ist ein Crossover in den Studien eine mögliche Biasquelle. Bei Anderson et al., 1986 und Byrd et al., 1984 wurden Patienten zu Esmolol oder Placebo randomisiert. War in der höchsten Dosierung keine Response zu beobachten, kam es zu einem Crossover zu der jeweils anderen Substanz. Trotz der kurzen Halbwertszeit von Esmolol kann ein Carry-over-Effekt nicht ausgeschlossen werden, wenn Esmolol zuerst verabreicht wurde. Es gab keine entsprechende Wash-out-Phase um sicherzustellen, dass die Wirkung von Esmolol abgeklungen ist. Um die Gefahr von Bias zu verringern, wurden deshalb in der Metaanalyse für die Hauptzielkriterien nur die Werte vor dem Crossover verarbeitet. Bezüglich aufgetretener Nebenwirkungen war diese Auswertung nicht möglich. Die dort stattgefundenene Per-Protokoll-Analyse birgt neben dem Carry-over-Effekt zusätzlich die Gefahr, dass die Strukturgleichheit verloren geht.

Eine zusätzliche Medikamentengabe neben Esmolol bzw. der Kontrolle kann einen Einfluss auf die Responserate haben. In den Studien wurden mögliche Vormedikationen der Patienten bzw. eine zusätzlichen Medikamentengabe während der Studie ganz unterschiedlich gehandhabt, sodass eine abschließende Beurteilung, ob eine zusätzliche Einnahme von Betablockern, Kalziumantagonisten oder Digitalis einen Einfluss auf die Responserate hat, nicht möglich ist. Außer bei Morganroth et al., 1985 finden sich keine Hinweise auf Unterschiede, wenn eine zusätzliche Medikamenteneinnahme erfolgte.

5.4 Diskussion der Heterogenität

Für eine Heterogenität zwischen den Studien gibt es eine Vielzahl von Gründen, einteilen kann man diese in klinische, methodische und statistische Heterogenität. Jeder Faktor der dazu führt, dass die Studien sich unterscheiden, macht es schwerer, die Ergebnisse auszuwerten (Higgins und Green, 2011). Die Interpretation der Ergebnisse einer Metaanalyse ist umso klarer, wenn in den einzelnen Studien die gemessenen Effekte der Interventionen eine gleiche oder ähnliche Größenordnung zeigen. Gibt es eine hohe klinische und methodische Heterogenität zwischen den Studien, d.h. die Studien unterscheiden sich sehr beispielsweise in der Durchführung und in den Patientencharakteristika, folgt daraus in der Regel eine hohe statistische Heterogenität der Behandlungseffekte. Eine klinisch sinnvolle Schlussfolgerung oder Empfehlung ist dann schwer zu ziehen, und es bleibt unklar, ob eine Intervention einen Vorteil gegenüber einer anderen Intervention hat (Higgins et al., 2003).

Beim Vergleich des therapeutischen Ansprechens (Konversion in den Sinusrhythmus) von Esmolol gegenüber einer Kontrolle (wirksames Medikament) zeigt sich eine moderate statistische Heterogenität. Gründe dafür sind zum einen der Vergleich von Esmolol mit unterschiedlichen wirksamen Medikamenten. So ziehen Morganroth et al., 1985 den Vergleich von Esmolol mit Propranolol, während Platia et al., 1989 mit Verapamil vergleichen. Die restlichen Studien untersuchen Esmolol versus Diltiazem. Ein weiterer Grund für die Heterogenität ist in den unterschiedlichen Anwendungssituationen zu sehen. Die Metaanalyse beinhaltet sowohl den perioperativen Einsatz, den Einsatz im Notfall und als Besonderheit elektrophysiologisch ausgelöstes Vorhofflimmern. Weiterhin gibt es Unterschiede bezüglich der Art der Tachykardie. Balsler et al., 1998 schlossen sowohl Patienten mit Vorhofflimmern als auch mit supraventrikulären Tachykardien ein, die anderen Studien beschränkten sich weitestgehend auf Vorhofflimmern/-flattern oder supraventrikuläre Tachykardien. Sticherling et al., 2002 mit ausgelöstem Vorhofflimmern ist dabei gesondert zu betrachten. Ein wichtiger Grund für die bestehende Heterogenität können außerdem die unterschiedlichen Nachbeobachtungszeiten sein. Sticherling et al., 2002 beschränkten sich auf 15 Minuten nach Auslösung des Vorhofflimmerns, Morganroth et al., 1985 und Platia et al., 1989 untersuchten die Konversionsraten während der Titrationsperiode und Hassan et al., 2007 die Raten innerhalb von 24 Stunden ab Medikamentengabe. Auch eine bestehende Vormedikation mit einem Betablocker, Kalziumantagonisten oder Digoxin kann eine Heterogenität verstärken. So wurden bei Morganroth et al., 1985, Platia et al., 1986 und Sticherling et al., 2002 Patienten mit einer Vormedikation mit einem Betablocker oder Kalziumantagonisten ausgeschlossen. Bei Balsler et al., 1998 erfolgte dort noch während der Studie eine Kalium- oder Magnesiumgabe, wenn die entsprechenden Laborwerte zu niedrig waren. Bei Mooss et al., 2000 wurde bei einigen Patienten während der Studie noch zusätzlich Digoxin verabreicht. Auch die Dosierung von Esmolol war in den Studien nicht einheitlich, jedoch wurde in allen Studien das Schema einer Bolusgabe mit anschließender Infusion angewandt.

Bezüglich der Häufigkeit des Auftretens der Nebenwirkung Hypotension beim Vergleich von Esmolol mit einer Kontrollgruppe (wirksames Medikament) musste aufgrund einer hohen statistischen Heterogenität auf die Berechnung eines gepoolten Effektschätzers verzichtet werden. Die Gründe für die Heterogenität sind ähnlich den zuvor beschriebenen, da bis auf eine Studie dieselben Studien zum Vergleich herangezogen wurden.

Betrachtet man die maximale Änderung der Herzfrequenz beim Vergleich von Esmolol mit einer Kontrollgruppe (wirksames Medikament), zeigt sich eine hohe Heterogenität zwischen den drei Studien. Kling et al., 1990 verglichen Esmolol mit Acebutolol. Balsler et al., 1998 und Hassan et al., 2007 hingegen stellten zwar beide den Vergleich zwischen Esmolol und Diltiazem an, zeigen jedoch entgegengesetzte Ergebnisse. Balsler et al., 1998 beschreiben die Herzfrequenzänderungen bei postoperativen Vorhofflimmern/-flattern und supraventrikulären

Tachykardien. Hassan et al., 2007 hingegen schlossen Patienten ein, welche mit einem neu aufgetretenen Vorhofflimmern in die Notaufnahme kamen. Balsler et al., 1998 beobachteten 12 Stunden ab Medikamentengabe, Hassan et al., 2007 hingegen 24 Stunden. Beide Studien verwendeten ein Schema mit Verabreichung eines Bolus und anschließender Infusion, jedoch in unterschiedlichen Dosierungen, wobei diese bei Balsler et al., 1998 geringer war.

5.5 Diskussion einzelner Studien

Zwei eingeschlossene Studien bedürfen aufgrund besonderer Merkmale in der Durchführung einer näheren Diskussion.

Fragakis et al., 2008 verglichen die Konversionsraten der Ibutilid-Monotherapie mit einer Kombinationstherapie von Ibutilid und Esmolol. Die Autoren benennen Esmolol als einen der wichtigsten Faktoren für eine erfolgreiche Konversion und empfehlen den Zusatz eines Betablockers bei der Behandlung mit Ibutilid. Die Studie lässt jedoch keine Schlussfolgerung zu, wie viele der Konversionen aufgrund von Esmolol bzw. von Ibutilid zustande gekommen sind. In der Metaanalyse wurde diese Studie in die Vergleichsgruppe von Esmolol mit Placebo aufgenommen, auch wenn kein reiner Placeboarm vorhanden ist.

Sticherling et al., 2002 untersuchten die Konversionsraten und die atrialen und ventrikulären Zykluslängen bei elektrophysiologisch ausgelöstem Vorhofflimmern. Die Studie wurde in die Metaanalyse aufgenommen, sowohl beim Vergleich der Konversionsraten von Esmolol mit einem wirksamen Medikament als auch mit Placebo. Beim Vergleich von Esmolol mit Placebo unterscheiden sich die Ergebnisse dieser Studie von denen der anderen. Es handelt sich um ausgelöstes Vorhofflimmern von nur geringer Dauer. Es ist möglich, dass das ausgelöste Vorhofflimmern eine hohe natürliche Tendenz hat, wieder in den Sinusrhythmus zu konvertieren, möglicherweise gibt es deshalb keinen Unterschied zu Esmolol. Insgesamt ist es unklar wie die Ergebnisse zu werten sind, da das Vorhofflimmern bei den Patienten nicht spontan aufgetreten ist und keiner der Patienten eine strukturelle Herzerkrankung hatte.

5.6 Potentielle Bias-Quellen im Review-Prozess

Die Ergebnisse dieser Übersichtsarbeit sind durch einige Faktoren in ihrer Aussagefähigkeit limitiert. Dazu gehört unter anderem die eingeschränkte Qualität der einzelnen Studien, aber auch im Prozess der Erstellung der Arbeit kann es zu Bias gekommen sein.

Es wurden nur englisch- und deutschsprachige Studien eingeschlossen, sodass viele potentielle Studien aufgrund einer anderen Sprache ausgeschlossen werden mussten.

Auch wenn durch eine bestmögliche Suche versucht wurde, auch unveröffentlichte Studien zu finden, ist es nicht ausgeschlossen, dass relevante Studien nicht gefunden und somit nicht ausgewertet wurden. Ein Funnel plot wurde nicht erstellt, da alle Metaanalysen weniger als 10

Studien umfassten und dieser deshalb nicht aussagefähig wäre. Es ist bekannt, dass häufig auf eine Veröffentlichung von Studien, welche keinen Unterschied in den Behandlungseffekten feststellen konnten, verzichtet wird. Auch von der Industrie gesponserte Studien, z.B. bei Einführung eines neuen Medikaments, werden seltener veröffentlicht, wenn der gefundene Behandlungseffekt nicht dem gewünschten Ergebnis entspricht. Diese Studien sind deshalb schwerer auffindbar als Studien, welche einen signifikanten bzw. gewünschten Unterschied in den Behandlungseffekten nachwiesen (Tumber und Dickersin, 2004). Fünf der eingeschlossenen Studien wurden durch verschiedene Institutionen gesponsert, ein Interessenkonflikt ist in diesen Studien somit nicht ausgeschlossen (Anlage 4).

Bei der Handsuche in den Referenzlisten und den Konferenzbänden kardiologischer Tagungen kann es ebenfalls sein, dass trotz doppelter Durchsicht, Studien aufgrund der Masse des möglichen Materials übersehen wurden.

Die Metaanalysen beinhalten Studien mit vergleichbaren Interventions- und Kontrollgruppen und Endpunkten. Häufig unterscheiden sich die Studien jedoch in ihrer Durchführung und Auswertung. So wurden z.B. Studien welche nur für Minuten beobachteten, mit Studien mit Beobachtungen über Stunden, zusammengefasst, was eine Heterogenität fördert. Jedoch wurde dies bei der nicht allzu großen Zahl an eingeschlossenen Studien in Kauf genommen und kritisch bewertet und diskutiert.

5.7 Vergleiche mit anderen Veröffentlichungen

5.7.1 Aus der Metaanalyse ausgeschlossene Studien

Für zwei Studien war es nicht möglich, die Daten in die Metaanalyse mit aufzunehmen.

Gupta et al., 1999 wurden aufgrund der schlechten Qualität mit einer falschen statistischen Methode sowie fehlenden Informationen aus der Metaanalyse ausgeschlossen. Sie konnten eine große Überlegenheit von Diltiazem gegenüber Esmolol bei der Konversion in den Sinusrhythmus feststellen. Vergleicht man dies mit dem Ergebnis der Metaanalyse, zeigt sich keine Übereinstimmung, da dort ein Vorteil für Esmolol bezüglich der Konversionsraten gezeigt werden konnte. Konversionsraten von 100% für Diltiazem wurden in keiner der Studien annähernd erreicht. Gründe für die abweichenden Ergebnisse können vielfältig sein. Zum einen bekamen die Patienten bei Gupta et al., 1990 einen Bolus von Esmolol bzw. Diltiazem, bei den anderen Studien hingegen einen Bolus und mit anschließender Infusion. Weiterhin schlossen Gupta et al., 1990 nur Patienten ein, die sich mit AVNRT oder AVRT in der Notfallambulanz vorstellten. In der Metaanalyse sind ebenfalls postoperative Patienten als auch Patienten mit anderen supraventrikulären Tachyarrhythmien, v.a. Vorhofflimmern, eingeschlossen. Insgesamt ist es jedoch nicht nachvollziehbar, warum die Ergebnisse sich derart unterscheiden.

Kanitz et al., 1990 verglichen Esmolol und Placebo bezüglich der Senkung der Herzfrequenz bei einem intraoperativen Anstieg der Herzfrequenz. Es zeigte sich eine signifikante Senkung der Herzfrequenz sowohl unter dem 50 mg als auch dem 100 mg Bolus von Esmolol. Dieses Ergebnis deckt sich mit dem Ergebnis der Metaanalyse. Bezüglich der Senkung des systolischen und diastolischen Blutdrucks konnten Kanitz et al., 1990 keinen Unterschied zwischen Esmolol und Placebo feststellen. Die durchgeführte Metaanalyse zeigt hingegen einen Vorteil für Esmolol bei der Senkung des systolischen Blutdrucks.

5.7.2 Abschlussbericht zur Wirksamkeit von Esmolol

Wie bereits erwähnt, wurde bereits 2010 ein Bericht zur Wirksamkeit von Esmolol erstellt (Unverzagt et al., 2010). In diesen Bericht gingen unter anderem die Ergebnisse der vorliegenden systematischen Übersichtsarbeit ein. Seit 2010 wurden jedoch im Verlauf der weiteren Bearbeitung des Themas noch einige Ergebnisse verändert, um die methodische Qualität der Arbeit zu optimieren. Im Abschlussbericht wurden nur 13 Studien in die Metaanalyse eingeschlossen. Nach erneuter Prüfung wurden die Daten von Kling et al., 1990 in die Metaanalyse aufgenommen. Außerdem wurden einige Responseraten in den Metaanalysen angepasst um das Intention-to-Treat Prinzip möglichst zu erfüllen. Zwei Studien mit Crossover wurden erneut bearbeitet. Im Abschlussbericht erfolgte eine Per-Protokoll-Auswertung, d.h. die Responseraten der Patienten nach Crossover gingen in die jeweilige Gruppe ein, in welcher sie zuletzt behandelt wurden. In der vorliegenden Übersichtsarbeit gingen nur die Responseraten vor dem Crossover ein. Dies brachte insgesamt einige Veränderungen in den Ergebnissen. So konnte ein anfangs leichter Vorteil von Esmolol im Vergleich zu wirksamen Medikamenten bezüglich der Konversion in den Sinusrhythmus in dieser Übersichtsarbeit nicht bestätigt werden. Im Gegensatz dazu ergab sich im Vergleich zu Placebo eine leichte Überlegenheit für Esmolol, welche im ursprünglichen Bericht nicht bestand. Die anderen Ergebnisse der Hauptzielkriterien blieben, bis auf leicht veränderte Odds Ratios, unverändert. Auch bezüglich der Nebenzielkriterien erfolgten einige Anpassungen der Daten. Bei der Änderung der Herzfrequenz beim Vergleich von Esmolol mit einem wirksamen Medikament wurden die Daten von Kling et al., 1990 ergänzt. Bis auf die Untersuchung des systolischen Blutdrucks, bei der im Abschlussbericht kein Vorteil für Esmolol gefunden wurde, sich das Ergebnis in der vorliegenden Arbeit jedoch umdrehte, änderten sich die Ergebnisse nicht.

5.7.3 Aktuelle weitere systematische Übersichtsarbeiten

Es konnten drei in den Jahren 2009 bis 2012 publizierte Übersichtsarbeiten gefunden werden (Garnock-Jones, 2012, Yu et al., 2012 und Zangrillo et al., 2009).

Garnock-Jones, 2012 beschrieb neun randomisiert-kontrollierte Studien, welche mindestens 50 Patienten beinhalteten. Dabei wurden insgesamt 782 Patienten eingeschlossen. Zusätzlich wurden zwei Metaanalysen mit insgesamt 5531 Patienten zum Thema Esmolol ausgewertet. Untersucht wurde Esmolol bei der Behandlung von supraventrikulären Tachyarrhythmien, bei der Prävention perioperativer Tachykardie oder Hypertension und bei Patienten mit akuter ischämischer Herzerkrankung. Zusätzlich wurden alle Artikel bezüglich der aufgetretenen Nebenwirkungen analysiert. Verglichen wurde zu Placebo oder wirksamen Medikamenten. Die Arbeit fasst die Studien nicht in einer Metaanalyse mit einem gepoolten Effektschätzer zusammen, sondern beschreibt jede Studie separat in einem einzelnen Themenkomplex. Bezüglich der Behandlung von supraventrikulären Tachyarrhythmien wurden vier Studien eingeschlossen, welche auch in meiner Arbeit zu finden sind (Anderson et al., 1986, Abrams et al., 1985, Balser et al., 1998 und Fragakis et al., 2009). Somit gibt es jeweils eine Studie, die Esmolol mit Placebo, Propranolol, Diltiazem bzw. Ibutilid vergleicht. Da die gleichen Studien und somit Interventionseffekte wie in der vorliegenden systematischen Übersichtsarbeit verwendet wurden, decken sich die Ergebnisse und Schlussfolgerungen mit meiner Arbeit. Esmolol ist wirksam in der Kontrolle von supraventrikulären Tachyarrhythmien.

Weiterhin wurde in dem Review der Effekt von Esmolol bei der Prävention einer perioperativen Hypertension und Tachykardie sowie einer symptomatischen/asymptomatischen myokardialen Ischämie untersucht. Das ist jedoch ein anderer umfangreicher Themenkomplex und soll hier nicht Gegenstand der Diskussion sein.

Insgesamt wurden in allen Studien bei 14-45% der mit Esmolol behandelten Patienten eine Nebenwirkung beobachtet. Dabei war Hypotension am häufigsten zu beobachten (11-36%). Bradykardie trat bei 0-32% der Patienten auf. Die Schlussfolgerung des Autors besagt, dass Esmolol mit einem häufigeren Auftreten von Hypotension assoziiert ist, diese ist jedoch schnell reversibel und mit vorsichtiger Titration des Medikaments zu vermeiden. Somit stimmen die Ergebnisse der Arbeit von Garnock-Jones, 2012 und der vorliegenden systematischen Übersichtsarbeit auch bezüglich der Nebenwirkungen überein. Die Arbeiten unterscheiden sich vor allem in dem Einschluss von Studien mit mehr als 50 Patienten und dem Verzicht auf die Zusammenfassung in einer Metaanalyse. Die Limitation bei den Patientenzahlen hat den Nachteil, dass dabei die Patientendaten aus kleineren Studien keine Beachtung finden. Gerade systematische Übersichtsarbeiten inklusive Metaanalyse bieten den Vorteil, dass durch Zusammenfassung auch aus vielen kleineren Studien aussagekräftige Schlüsse gezogen werden können. Voraussetzung dafür ist jedoch auch, dass die Studien untereinander keine zu hohe Heterogenität aufweisen. Außerdem gibt es, wie bereits an anderer Stelle dieser Arbeit schon erwähnt, auch Hinweise darauf, dass der Behandlungseffekt bei Einschluss von vielen kleinen und älteren Studien häufig überschätzt wird (Kleist, 2001).

Yu et al., 2011 verfassten eine systematische Übersichtsarbeit mit Metaanalyse von 67 randomisiert-kontrollierten Studien und dem Vergleich von Esmolol zu Placebo. Die Suche umfasste den Zeitraum zwischen 1960 und Juni 2009. Die 3766 randomisierten Patienten wurden einer nicht-kardialen Operation unterzogen, dabei gab es verschiedene Indikationen für den Einsatz von Esmolol (Prophylaxe von hämodynamischen Effekten, Behandlung von Hypertension, kontrollierte Hypotension). Untersucht wurde die Inzidenz postoperativer Hypotension und Bradykardie sowie einer Myokardischämie bzw. eines Myokardinfarktes. Bezüglich des Auftretens einer Hypotension unter Esmolol ergab die Metaanalyse ein Odds Ratio von 2.13 (95% KI 1.48–3.04), für eine Bradykardie 1.18 (95% KI 0.69–2.02) und für die Inzidenz einer Myokardischämie 0.17 (95% KI 0.02–0.45). Damit zeigt sich unter Esmolol eine erhöhte Inzidenz für das Auftreten einer Hypotension, welche häufiger bei einer Bolusgabe auftritt als bei einer kontinuierlichen Infusion (RR 1.47, 95% KI 1.4–1.56). Außerdem war eine höhere Dosis von Esmolol mit einer höheren Blutdrucksenkung assoziiert. Ein niedrig dosierter Bolus (<500 µg/kg) mit anschließender kontinuierlicher Infusion scheint die Applikation der Wahl zu sein, um das Auftreten einer Hypotension zu vermeiden. Bezüglich einer Myokardischämie zeigen sich unter Esmolol geringere Inzidenzen im Vergleich zu Placebo. Bei einem Titrationsschema ist Esmolol gut dafür geeignet, eine gewünschte Senkung der Herzfrequenz und des Blutdrucks zu erreichen. Die vorliegende systematische Übersichtsarbeit und der Review von Yu et al., 2011 zeigen somit gleiche Ergebnisse bezüglich der Nebenwirkungen Hypotension und Bradykardie. Insgesamt gibt es auch in diesem Review zahlreiche Limitationen. Obwohl es sich mit 67 eingeschlossenen Studien um eine sehr umfangreiche Arbeit handelt, haben die einzelnen Studien nur geringe Patientenzahlen und eine zum Teil mangelhafte Qualität. In vielen eingeschlossenen Studien wurden gar keine Angaben über aufgetretene Nebenwirkungen gemacht. Außerdem gab es keine Subgruppenanalyse bezüglich der verschiedenen intraoperativen Einsatzgebiete.

Eine weitere Metaanalyse aus 20 randomisiert-kontrollierten Studien mit 778 Patienten untersucht Esmolol im Vergleich zu Placebo und wirksamen Medikamenten bezüglich der Inzidenzen myokardialer Ischämien und postoperativer Arrhythmien im Rahmen kardialer Operationen (Zangrillo et al., 2009). Außerdem wurde das Auftreten von Nebenwirkungen untersucht. Unter Esmolol zeigte sich bei 25% der Patienten eine Hypotension, im Gegensatz zur Kontrollgruppe mit 11.8% (OR 2.73, 95% KI 0.83–9.04, p=0.1). Bezüglich der Bradykardien gab es in der Esmololgruppe ein signifikant häufigeres Auftreten mit 15% vs. 2.3% in der Kontrollgruppe (OR 5.49, 95% KI 2.21–13.62, p=0,0002). Die Autoren ziehen das Fazit, dass Esmolol bei kardialen Operationen mit einer geringeren Inzidenz von Ischämien und Arrhythmien assoziiert ist. Nebenwirkungen wie Bradykardie und Hypotension treten häufiger auf, sind jedoch rasch reversibel. Bei dieser Arbeit unterscheiden die Metaanalysen nicht

zwischen dem Vergleich zu Placebo bzw. einem anderen wirksamen Medikamenten, es erfolgten keine entsprechenden Subgruppenanalysen.

5.8 Schlussfolgerungen

Wie in der Einleitung beschrieben, unterscheidet man bei der Therapie des Vorhofflimmerns und -flatterns zwischen der Rhythmus- und der Frequenzkontrolle. In der ESC-Leitlinie wird für Betablocker und Kalziumantagonisten bezüglich der Rhythmuskontrolle keine Empfehlung ausgesprochen. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit unterstützen diese Aussage, denn auch für Esmolol konnte kein deutlicher Vorteil bezüglich der Rhythmuskontrolle festgestellt werden. Bei dem kombinierten Endpunkt wurde die Response deutlich häufiger durch die Senkung der Herzfrequenz als durch die Konversion in den Sinusrhythmus erreicht. Somit scheint Esmolol zur Kardioversion weniger geeignet zu sein als zur Frequenzsenkung.

Nur wenige Studien schlossen auch Patienten mit anderen Tachyarrhythmien als Vorhofflimmern/-flattern ein und dann jeweils nur mit einer geringen Anzahl an Patienten. In diesen Studien wurde entweder kein Unterschied in den Responderaten bezüglich der verschiedenen Typen der SVT gefunden oder es fand keine getrennte Auswertung statt. Insgesamt sind es zu wenige Daten, um eine Aussage darüber zu treffen, ob Esmolol bei einzelnen Typen der SVTs Wirkungsunterschiede zeigt. Die Empfehlungsklasse Iib für Betablocker, hier vor allem auf Esmolol bezogen, kann durch die Ergebnisse dieser Arbeit unterstützt werden (Nutzen bzw. Schaden nicht geklärt).

Bezüglich der Senkung einer erhöhten Herzfrequenz zeigt Esmolol eine gute Wirkung, sowohl bei der Behandlung von intra- und postoperativen Tachykardien (Sinustachykardien) als auch zur Frequenzsenkung bei Tachyarrhythmien. Generell gilt für die Behandlung einer Sinustachykardie für Betablocker eine Klasse-I-Empfehlung und für Kalziumantagonisten wie Verapamil/Diltiazem die Empfehlung IIa. Bezüglich der Frequenzkontrolle bei Vorhofflimmern und -flattern gibt die Leitlinie eine Klasse-I-Empfehlung sowohl für Betablocker wie Esmolol als auch für die Kalziumantagonisten. Es kann kein abschließendes Urteil über die Wirksamkeit von Esmolol verglichen zu einem Kalziumantagonisten bezüglich der Frequenzsenkung gebildet werden. Gegenüber anderen Betablockern (Acebutolol, Propranolol) zeigt sich in den zwei vorhandenen Studien keine Überlegenheit.

Zur Behandlung einer Hypertonie stehen eine Vielzahl von Medikamenten zur Verfügung, auch Esmolol wird als mögliche Behandlungsoption genannt (Soto-Ruiz et al., 2011). Für diese Übersichtsarbeit konnten bezüglich der Untersuchung der Änderung des Blutdrucks nur intra- und postoperative Studien mit dem Vergleich von Esmolol und Placebo einbezogen werden. Esmolol scheint den systolischen Blutdruck ausreichend zu senken. Ein Vergleich zu anderen wirksamen Medikamenten, z.B. Nifedipin oder Urapidil, war jedoch nicht möglich.

Es kam in keiner Studie zu einem Tod eines Patienten, und auch über andere schwere Nebenwirkungen wurde nicht berichtet. Hypotension war die am häufigsten gefundene Nebenwirkung in der vorliegenden Übersichtsarbeit, dieses Ergebnis wird durch andere veröffentlichte Übersichtsarbeiten unterstützt. Jedoch wird meist nur von einem transienten und nicht schwerwiegenden Auftreten ohne Symptome gesprochen. Außerdem ist durch eine langsame Titration und durch eine Vermeidung zu hoher Dosierungen die Anwendung von Esmolol deutlich sicherer. In einigen eingeschlossenen Studien und anderen systematischen Übersichtsarbeiten herrscht Einigkeit darüber, dass die Nebenwirkungen vielfach erst ab einer Infusionsdosis von 200 µg/kg/min auftraten und somit gut steuerbar sind. Alles in allem scheint ein Bolus von 500 µg/kg und eine anschließende Infusion mit 50 bis 200 µg/kg/min ein effektives und nebenwirkungsarmes Verabreichungsschema zu sein, dies entspricht den Empfehlungen.

Für eine höherklassige Empfehlung in den Leitlinien wären große multizentrische Studien mit größeren Patientenzahlen und besserer Qualität notwendig. Dabei sollten die einzelnen supraventrikulären Tachyarrhythmien genauer voneinander getrennt werden, da sich die Therapieempfehlungen unterscheiden. Es sind mehr Studien notwendig, die den Vergleich von Esmolol zu anderen Betablockern ziehen. In den Leitlinien für Vorhofflimmern und supraventrikuläre Tachyarrhythmien werden die i.v. Betablocker verallgemeinert. Es gibt keine genauen Empfehlungen, ob einzelne Betablocker in bestimmten klinischen Situationen oder bei bestimmten Patienten besser geeignet sind. Auch Studien, welche den Vergleich zu Kalziumantagonisten wie Verapamil oder Diltiazem ziehen, sind notwendig, um genauere Handlungsempfehlungen zu geben. Außer bei der Therapie des Vorhofflimmerns beziehen sich alle Empfehlungsklassen auf das Evidenzgrad C. Daraus ist ersichtlich, dass die Datenlage nicht ausreichend ist. Die Empfehlungen resultieren somit nur aus der Erfahrung von Experten.

6. Zusammenfassung

Esmolol ist ein ultra-kurz wirksamer Betablocker. Durch seine kurze Halbwertszeit ergibt sich der Vorteil, dass er bei einer i.v. Gabe sehr gut steuerbar ist und deshalb auch bei Patienten mit relativen Kontraindikationen und instabilem Zustand eingesetzt werden kann. Mit einer systematischen Übersichtsarbeit und zahlreichen Metaanalysen sollte versucht werden, die Wirksamkeit von Esmolol zur Behandlung von supraventrikulären Tachyarrhythmien auf der Grundlage aller publizierter randomisierter kontrollierter Studien zu untersuchen. Dabei lagen die Schwerpunkte auf der Frequenz- und Rhythmuskontrolle, vor allem bei der Therapie des Vorhofflimmerns. Außerdem sollte die Sicherheit anhand aufgetretener Nebenwirkungen beurteilt sowie die frequenz- und blutdrucksenkende Wirkung von Esmolol untersucht werden. Es wurden Patienten eingeschlossen, bei denen es notfallmäßig oder im Rahmen einer Operation notwendig wurde, eine supraventrikuläre Tachyarrhythmie oder eine erhöhte Herzfrequenz zu behandeln. Therapeutisch unterscheidet man beim Vorhofflimmern die Frequenz- von der Rhythmuskontrolle. Bei der Frequenzkontrolle werden Betablocker und Kalziumantagonisten empfohlen, bei der Rhythmuskontrolle sollte neben einer elektrischen Kardioversion der Einsatz von Flecainid oder Propafenon erwogen werden. Andere supraventrikuläre Tachyarrhythmien sollten einem vagalen Manöver unterzogen werden, bzw. es wird der Einsatz von Adenosin und bei Ineffektivität ein Betablocker oder Kalziumantagonist empfohlen.

Nach Erstellung eines Protokolls erfolgte die Suche in CENTRAL, EMBASE und MEDLINE sowie die Handsuche in Konferenzbänden kardiologischer Tagungen und in den Referenzlisten der Artikel. Für jede Studie wurde nach Abstimmung und Einigkeit mit den anderen Reviewern ein Datenextraktionsblatt ausgefüllt. Nutzen und Schaden einer Esmololbehandlung wurden anhand von vordefinierten Haupt- und Nebenzielkriterien in Metaanalysen quantitativ zusammengefasst. Zu den Hauptzielkriterien gehörten die Konversion in den Sinusrhythmus sowie der kombinierte Endpunkt aus Konversion in den Sinusrhythmus und Senkung der Herzfrequenz ($>20\%$ des Ausgangswertes oder $100/\text{min}$). In den Nebenzielkriterien wurde der Einfluss von Esmolol auf die Herzfrequenz und den systolischen und diastolischen Blutdruck sowie das Auftreten von Nebenwirkungen (Hypotension und Bradykardie) untersucht. Dabei wurde immer unterschieden zwischen dem Vergleich von Esmolol versus Placebo bzw. versus anderen wirksamen Medikamenten. Für jede Metaanalyse wurde die Heterogenität bewertet und bei großer Heterogenität mögliche Ursachen diskutiert. Außerdem erfolgte für jede Studie eine Qualitätsbeurteilung.

Insgesamt konnten 16 Studien in die systematische Übersichtsarbeit eingeschlossen und davon die Daten aus 14 Studien mit insgesamt 692 Patienten in die Metaanalysen aufgenommen werden. Es handelt sich bei allen Studien um randomisierte Studien. Alle Patienten waren über

18 Jahre, der Altersdurchschnitt lag bei 60 Jahren. Die Studien zogen den Vergleich von Esmolol zu Placebo, Diltiazem, Verapamil, Acebutolol oder Propranolol. Eine Studie verglich eine Ibutilid-Monotherapie mit der Kombination von Ibutilid und Esmolol.

Esmolol zeigte im Vergleich zu Placebo bezüglich der Konversionsraten (OR 2.08, 95% KI 1.01-4.29) und dem kombinierten Endpunkt (OR 49.29, 95% KI 10.9-222.9) einen Vorteil. Auch eine erhöhte Herzfrequenz (mittlere Differenz -10.7/min, 95% KI -15.9- -5.5) sowie ein erhöhter systolischer Blutdruck (mittlere Differenz -11.9, 95% KI -17.4- -6.4) konnten effektiv gesenkt werden. Unter Esmolol traten häufiger Hypotensionen auf (OR 8.64, 95% KI 1.95-38.3). Die Ergebnisse der Konversionsraten sind jedoch in Zusammenschau mit der Best- und Worst-Case-Analyse kritischer zu beurteilen, der leichte Vorteil kann nicht bestätigt werden.

Im Vergleich zu anderen wirksamen Medikamenten konnte für Esmolol einzig in den Konversionsraten bei dem perioperativen Einsatz ein leichter Vorteil dargestellt werden (OR 2.59, 95% KI 1.09-6.18). Bezüglich der Konversionsraten bei perioperativen Tachyarrhythmien zusammen mit dem Einsatz unabhängig von einer Operation zeigte sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied (OR 1.99, 95% KI 0.99-3.99). Auch bei dem kombinierten Endpunkt (OR 1.15, 95% KI 0.5-2.67), der Senkung einer erhöhten Herzfrequenz und der Häufigkeit von Nebenwirkungen konnte ebenfalls kein Vorteil für eine der Gruppen herausgearbeitet werden.

Betrachtet man das Vorhofflimmern gesondert, zeigt sich ebenfalls, dass Esmolol weniger zur Rhythmus- als zur Frequenzkontrolle geeignet ist. Hier decken sich die Ergebnisse mit den Leitlinien, wonach ein Einsatz von Esmolol zur Rhythmuskontrolle nicht empfohlen wird. Trotzdem zeigen sich unter Esmolol leicht erhöhte Konversionsraten im Vergleich zu Kalziumantagonisten (OR 2.5, 95% KI 1.4-4.6). Die Konversionsraten im Vergleich zu Propafenon oder Flecainid können aufgrund fehlender Studien nicht beurteilt werden. Ob Esmolol oder ein Kalziumantagonist (Verapamil oder Diltiazem) bei der Frequenzsenkung besser geeignet ist, kann nicht abschließend beurteilt werden. Die Ergebnisse sind hier widersprüchlich, die Empfehlung auf gleicher Stufe in den Leitlinien können weder bestärkt noch entkräftigt werden.

Die Beurteilung des Einsatzes von Esmolol bei anderen supraventrikulären Tachyarrhythmien als Vorhofflimmern/-flattern ist schwieriger, da es nur wenige Studien mit jeweils geringen Patientenzahlen gibt. Deshalb sind eine Therapieempfehlung und eine abschließende Bewertung der Guidelines (Esmolol mit Empfehlungsklasse IIb, Evidenzgrad C) nicht möglich.

Alles in allem sind zum Einsatz von Esmolol mehr Studien mit größeren Patientenzahlen und einer besseren Qualität nötig, welche genauer zwischen den einzelnen SVTs unterscheiden und den Vergleich vor allem zu anderen Betablockern und wirksamen Medikamenten ziehen. Die Ergebnisse dieser systematischen Übersichtsarbeit stützen sich auf 16 Studien, ein Großteil

davon ist mehr als 25 Jahre alt und umfasst meist nur eine gering Patientenzahl. Lediglich eine vergleichbare systematische Übersichtsarbeit wurde gefunden, welche sich ebenfalls mit dem Problem der supraventrikulären Tachyarrhythmien beschäftigt. Dabei wurden zur Auswertung vier Studien herangezogen, welche auch in der vorliegenden Übersichtsarbeit verwendet wurden. Eine Metaanalyse fand dort nicht statt. Andere Übersichtsarbeiten setzen ihren Schwerpunkt auf Nebenwirkungen. Dabei wurde ebenfalls nachgewiesen, dass unter Esmolol häufiger Hypotensionen auftreten.

Esmolol scheint ein sicheres und effektives Medikament zu sein, vor allem die Senkung einer erhöhten Herzfrequenz ist mit Esmolol gut möglich. Voraussetzung für einen möglichst nebenwirkungsarmen Einsatz ist die langsame Titration mit einer geringen Einstiegsdosis. Ob sich im Vergleich zu anderen Betablockern oder Kalziumantagonisten, wie Diltiazem oder Verapamil, ein nennenswerter Vorteil bezüglich der therapeutischen Wirkung ergibt, ist nicht beurteilbar. Trotzdem bietet Esmolol den Vorteil der ultra-kurzen Wirkung und somit guten Steuerbarkeit. Davon könnten auch hämodynamisch instabile Patienten bzw. Patienten mit relativen Kontraindikationen gegen Betablocker profitieren. Weitere Studien müssten den therapeutischen Nutzen unterstreichen und die Sicherheit beim Einsatz von Esmolol bestätigen.

7. Literaturverzeichnis

- Abrams J, Allen J, Allin D, Anderson J, Anderson S, Blanski L, Chedda K, Di Bianco R, Favrot L, Gonzales J, Horowitz L, Laddu A, Lee R, MacCosbe P, Morganroth J, Narula D, Singh B, Singh J, Steck J, Swerdlow C, Turlapaty P, Waldo A (1985) Efficacy and safety of esmolol vs propranolol in the treatment of supraventricular tachyarrhythmias: A multicenter double-blind clinical trial. *American Heart Journal* 110(5):913-922.
- Anderson S, Blanski L, Byrd R, Das G, Engler R, Laddu A, Lee R, Rajfer S, Schroeder J, Steck JD, Sung R, Turlapaty P, Williams D, Wilner G, Zoble R (1986) Comparison of the efficacy and safety of esmolol, a short- acting beta blocker, with placebo in the treatment of supraventricular tachyarrhythmias. *American Heart Journal* 111:42-48.
- Balsler J, Martinez E, Winters B, Perdue PW, Clarke AW, Huang W, Tomaselli G, Dorman T, Campbell K, Lipsett P, Breslow M, Rosenfeld B (1998) Beta-Adrenergic Blockade Accelerates Conversion of Postoperative Supraventricular Tachyarrhythmias. *American Society of Anesthesiologists* 89(5):1052-1059.
- Blomström-Lundqvist C, Scheinman MM, Antman EM, Smith SC, Priori SG (2003) ACC/AHA/ESC Guidelines for the Management of Patients With Supraventricular Arrhythmias. *Journal of the American College of Cardiology* 42(8):1493-1531.
- Bormann E, Brunner P, Dassinger M, Doll A, Hübner K, Kober M, Kuhlmann A, Löwe M, Pflieger A, Resch S, Salm S, Selz C, Sy K (2014) Rote Liste 2014, Rote Liste Service GmbH, Frankfurt/Main, S. 616-617.
- Breslow N (1981) Odds ratio estimators when the data are sparse. *Biometrika* 68(1): 73-84.
- Bundesgesundheitsamt BGA (1993) Humanarzneimittel mit neuen Wirkstoffen (1987-1992). *Deutsches Ärzteblatt* 18(71):1361-1363.
- Bur A (2009) Hypertensiver Notfall und hypertensive Krise. *Notfall Rettungsmedizin* 12:227-236.
- Byrd R, Sung RJ, Marks J, Parmley WM (1984) Safety and Efficacy of Esmolol (ASL-8052: an Ultrashort-Acting Beta-Adrenergic Blocking Agent) for Control of Ventricular Rate in Supraventricular Tachycardias. *Journal of the American College of Cardiology* 3(2):394-399.
- Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, Van Gelder IC, Al-Atter N, Hindricks G, Prendergast B, Heidbuchel H, Alfieri O, Angelini A, Atar D, Colonna P, De Caterina R, De Sutter J, Goette A, Gorenek B, Heldal M, Hohloser SH, Kolh P, Le Heuzey JY, Ponikowski I, Rutten FH (2010) Guidelines for the management of atrial fibrillation. *European Heart Journal* 31(19):2369-2429.

- Camm AJ, Lip GYH, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, Hindricks G, Kirchhof P (2012) 2012 focused update of the ESC guidelines for the management of atrial fibrillation. *European Heart Journal* 33:2719-2747.
- Colucci RA, Silver MJ, Shubrook J (2010) Common Types of Supraventricular Tachycardia: Diagnosis and Management. *American Academy of Family Physicians* 82(8):942-952.
- Cook DJ, Sackett DL, Spitzer WO (2005) Methodologic guidelines for systematic reviews of randomized control trials in health care from the Potsdam Consultation on Meta-Analysis. *Journal of Clinical Epidemiology* 48:167-171.
- DerSimonian R, Laird N (1986) Meta-analysis in clinical trials. *Controlled Clinical Trials* 1986(7):177-188.
- Ellenbogen KA, McCarthy EA, Pritchett ELC (1986) Effects of bolus injection of esmolol in healthy, exercising subjects. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 41:455-459.
- Emerson JD (1994) Combining estimates of the odds ratio: The state of the art. *Statistical methods in Medical Research* 3:157-178.
- Fragakis N, Bikias A, Delithanasis I, Konstantinidou M, Liakopoulos N, Kozirakis M, Katsaris G (2009) Acute beta-adrenoceptor blockade improves efficacy of ibutilide in conversion of atrial fibrillation with a rapid ventricular rate. *Europace* 11:70-74.
- Frakes MA (2001) Esmolol: A Unique Drug With ED Applications. *Journal of Emergency Nursing* 27:47-51.
- Gamble C, Hollis S (2004) Uncertainty method improved on best-worst case analysis in a binary meta-analysis. *Journal of Clinical Epidemiology* 58:579-588.
- Garnock Jones K (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.
- Gart JJ, Zweifel JR (1967). On the bias of various estimators of the logit and its variance with application to quantal bioassay. *Biometrika* 54:181-187.
- Gießen H (2012) Evidenzbasierte Medizin: Die begründete Entscheidung. <http://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=43983>, Zugriff am 19.11.2012.
- Glasziou PP, Sanders SL (2002) Investigating causes of heterogeneity in systematic reviews. *Statistics in Medicine* 21:1503-1511.
- Gold M, Sacks D, Grosnoff DB, Herrington C, Skillman CA (1989) Use of Esmolol During Anesthesia to Treat Tachycardia and Hypertension. *Anesthesia and analgesia* 68:101-104.

- Gupta A, Naik A, Vora A, Lokhandwala Y (1999) Comparison of Efficacy and Intravenous Diltiazem and Esmolol in Terminating Supraventricular Tachycardia. *Journal of the Association of Physicians of India* 47(10):969-972.
- Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Schünemann HJ (2008) GRADE: what is „quality of evidence“ and why is it important to clinicians? *British Medical Journal* 336:995-998.
- Gwechenberger M (2011) Die Ablation ist die Therapie der Wahl bei typischem Vorhofflattern. *Journal für Kardiologie* 18(3-4):66-70.
- Hassan S, Ahmad S, Kamalakannan D, Khoury R, Kakish E, Maria V, Ahmed S, Pires LA, Kronick SL, Oral H, Morady F (2007) Conversion of Atrial Fibrillation to Sinus Rhythm During Treatment With Intravenous Esmolol or Diltiazem: A Prospective, Randomized Comparison. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics* 12(3):227-231.
- Higgins JPT, Green S (2011) *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, www.cochrane-handbook.org.
- Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG (2003) Measuring inconsistency in meta-analyses. *British Medical Journal* 327:557-560.
- Honerjäger P, Schmidt G (1992) Neue Antiarrhythmika. *Zeitschrift für Kardiologie* 81(4):133-137.
- Howick J, Chalmers I, Glasziou P, Greenhalgh T, Heneghan C, Liberati A, Moschetti I, Philipps B, Thornton H, Goddard O, Hodgkinson M (2011) *The Oxford 2011 Levels of Evidence*. <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>, Zugriff am 02.02.2014.
- Kanitz DD, Ebert TJ, Kampine JP (1990) Intraoperative Use of Bolus Doses of Esmolol to Treat Tachycardia. *Journal of Clinical Anesthesia* 2(4):238-242.
- Khan KS, Kunz R, Kleijnen J, Antes G (2004) *Systematische Übersichten und Meta-Analysen: Ein Handbuch für Ärzte in Klinik und Praxis sowie Experten im Gesundheitswesen*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
- Kleist P (2009) Das Intention-to-Treat-Prinzip. *Schweiz Med Forum* 9:450-453.
- Kleist P (2011) Vorsicht bei Meta-Analysen! *Schweizerische Ärztezeitung* 82(24):1287-1291.
- Kling D, Boldt J, Zickmann B, Dapper F, Hempelmann G (1990) Hämodynamische Effekte einer Behandlung mit β -Rezeptorenblockern während Koronaroperationen. *Anaesthesist* 39(5):264-268.

- Klingenheben T, Hohnloser SH, Just H (1992) Kurzwirksame Beta-Rezeptorenblocker – eine neue Substanzklasse in der Intensivmedizin. *Intensivmedizin und Notfallmedizin* 29:435-441.
- Lewis JA, Machin D (1993) Intention to treat – who should use ITT? *British Journal of Cancer* 68:647-650.
- Link A, Selejan S, Walenta K, Reil JC, Böhm M (2009) Therapie des peri- und postoperativen hypertensiven Notfalls. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 134:701-707.
- Mantel N, Haenszel W (1956) Statistical Aspects of the Analyses of Data From Retrospective Studies of Disease. *Journal of the National Cancer Institute* 22(4):719-735.
- Miller DR, Martineau RF, Wynards JE, Hill J (1991) Bolus administration of esmolol for controlling the hemodynamic responses to tracheal intubation: the Canadian multi-center trial. *Canadian Journal of Anaesthesia* 38:849-858.
- 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 Medicine* 6(7).
- 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: 1191-1194.
- Mooss AN, Wurdeman RL, Mohiuddin SM, Reyes AP, Sugimoto JT, Scott W, Hilleman DE, Seyedroudbari A (2000) Esmolol versus diltiazem in the treatment of postoperative atrial fibrillation/atrial flutter after open heart surgery. *American Heart Journal* 140(1):176-180.
- Morganroth J, Horowitz LN, Anderson J, Turlapaty P, and the ESMOLOL RESEARCH GROUP (1985) Comparative Efficacy and Tolerance of Esmolol to Propranolol for Control of Supraventricular Tachyarrhythmia. *American Journal of Cardiology* 56(11):33-39.
- Newell DJ (1992) Intention-to-Treat Analysis: Implications for Quantitative and Qualitative Research. *International Journal of Epidemiology* 21(5):837-841.
- Orejarena LA, Vidaillet H, DeStefano F, Nordstrom DL, Vierkant RA, Smith PN, Hayes JJ (1998) Paroxysmal Supraventricular Tachycardia in the General Population. *Journal of the American College of Cardiology* 31:150-157.
- Platia EV, Michelson EL, Porterfield JK, Das G (1989) Esmolol Versus Verapamil in the Acute Treatment of Atrial Fibrillation or Atrial Flutter. *American Journal of Cardiology* 63(13):925-929.

- Podrid PJ (2011) Overview of the acute management of tachyarrhythmias. www.uptodate.com/contents/overview-of-the-acute-management-of-tachyarrhythmias. Zugriff 26.10.2011.
- Ressing M, Blettner M, Klug SJ (2009) Systematische Übersichtsarbeiten und Metaanalysen. *Deutsches Ärzteblatt* 106(27):456-463.
- 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. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 100(2):221-227.
- Rosenbaum PR, Rubin DB (1983) The central role of the propensity score in observational studies for causal effects. *Biometrika* 70(1):41-55.
- Schulz KF, Altman DG, Moher D, for the CONSORT Group (2010) CONSORT 2010 Statement: Updated Guidelines for Reporting Parallel Group Randomised Trials. *PLoS Medicine* 7(3):e1000251.
- Soto-Ruiz KM, Peacock WF, Varon J (2011) "Perioperative hypertension: Diagnosis and Treatment". *Netherlands Journal of Critical Care* 15(3):143-148.
- Sticherling C, Tada H, Hsu W, Bares AC, Oral H, Pelosi F, Knight BP, Strickberger SA, Morady F (2002) Effects of Diltiazem and Esmolol on Cycle Length and Spontaneous Conversion of Atrial Fibrillation. *Journal of Cardiovascular Pharmacology & Therapeutics* 7(2):81-88.
- Sum CY, Yacobi A, Kartzinel R, Davis CS, Lai CM (1983) Kinetics of esmolol, an ultra-short-acting beta blocker, and of its major metabolite. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 34(4):427-434.
- Tabbutt S, Nicolson SC, Adamson PC, Zhang X, Hoffman ML, Wells W, Backer CL, McGowan FX, Tweddell JS, Bokesch P, Schreiner M (2008) The safety, efficacy, and pharmacokinetics of Esmolol for blood pressure control immediately after repair of coarctation of the aorta in infants and children: A multicenter, double-blind, randomized trial. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 136:321-328.
- 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.
- Tumber MB, Dickersin K (2004) Publication of clinical trials: accountability and accessibility. *Journal of Internal Medicine* 256:271-283.

- Unverzagt, S, Feutlinske A, Burgdorff A, Förster A, Werdan K (2010) Wirksamkeit von Esmolol auf Herz-Kreislauf-Parameter und Herzrhythmusstörungen bei kardiologischen Patienten – Metaanalyse (unveröffentlichter Bericht).
- Varon J, Marik P (2008) Perioperative hypertension management. *Vascular Health and Risk Management* 4(3):615-627.
- Volz-Zang C, Eckrich B, Jahn P, Schneidrowski B, Schulte B, Palm D (1994) Esmolol, an ultrashort-acting, selective β_1 -adrenoceptor antagonist: pharmacodynamic and pharmacokinetic properties. *European Journal of Clinical Pharmacology* 46(5):399-404.
- Whirley-Diaz J, Gold MI, Helfman SM, deLisser EA (1990) Can Esmolol manage surgically-induced tachycardia? Bolus esmolol treatment of intra-operative tachycardia due to surgical stimulation. *Anaesthesia* 46: 220-223.
- Wiest D (1995) Esmolol. A review of its therapeutic efficacy and pharmacokinetic characteristics. *Clinical Pharmacokinetics* 28(3):190-202.
- Wolman RL, Fiedler MA (1991) Esmolol and beta-adrenergic blockade. *Journal of the American Association of Nurse Anesthetists* 59(6):541-548.
- Yu SKH, Tait G, Karkouti K, Wijeyesundera D, McCluskey S, Beattie S (2011) The Safety of Perioperative Esmolol: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Anesthesia & Analgesia* 112: 267-281.
- 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.
- Zaroslinski J, Borgman RJ, O'Donnell JP, Anderson WG, Erhardt PW, Kam ST, Reynolds RD, Lee RJ, Gorczynski RJ (1982) Ultra-short Acting Beta-Blockers: A Proposal for the Treatment of the Critically Ill Patient. *Life Sciences* 31:899-907.
- Ziegler A, Lange S, Bender R (2007) Systematische Übersichten und Meta-Analysen. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 132:48-52.

8. Anlagen

Anlage 1 Suchstrategie

CENTRAL

Suche am 03.06.2009 nach Keywörtern zur Intervention (1) und Indikation (2-13), Aktualisierung am 23.01.2012 (Suche in Title, Keyword, Abstract für Jahre 2009-2012).

- 1 Esmolol
- 2 tachyarrhythmias
- 3 Arrhythmias, Cardiac
- 4 Emergencies
- 5 urgencies
- 6 Intraoperative complications
- 7 Postoperative complications
- 8 Intubation, Intratracheal/ae
- 9 Laryngoscopy
- 10 hypertensive crisis.mp
- 11 hypertension.mp
- 12 rate pressure product
- 13 (2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12)
- 14 (1 and 13)

MEDLINE

Medline (on Ovid) 1966 bis zur Suche am 03.06.2009 nach Keywörtern zur Intervention (1) und Indikation (2-13), Aktualisierung am 23.01.2012.

- 1 Esmolol.mp
- 2 tachyarrhythmias.mp
- 3 Arrhythmias, Cardiac.mp. or Arrhythmias, Cardiac
- 4 Emergencies.mp. or Emergencies
- 5 Adult/ or Hypertension/ or Emergencies/ or Middle Aged/

- or urgencies.mp. or Emergency Service, Hospital/ or Aged
- 6 Intraoperative complications.mp. or Intraoperative Complications
- 7 Postoperative complications.mp.or Postoperative Complications
- 8 Intubation, Intratracheal/ae
- 9 Laryngoscopy.mp.or Laryngoscopy
- 10 hypertensive crisis.mp
- 11 hypertension.mp
- 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/ or /(2-12)
- 14 1 and 13

EMBASE

Suche am 03.06.2009 nach Keywörtern zur Intervention (1), Indikation (2-13) und Design der Studien (15-46).

- 1 Esmolol
- 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 tachyarrhythmias.mp. or Drug Therapy

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	22	Treatment Outcome/ or Scoring System/ or Outcomes Research/ or propensity score.mp. or Statistical Analysis
		23	or / 15-22
		24	exp ANIMAL
		25	“not human\$.af.
		26	25 or 24
		27	23 not 26
4	Emergencies	28	clinical trial\$.pt,af.
5	urgencies	29	clinical trial\$.mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer name]
6	intraoperative complications.mp. or Peroperative Complication		(clin\$ adj25 trial\$.ti,ot,ab.
7	Postoperative complications.mp. or Postoperative Complication		((singl\$ or doubl\$ or trebl\$ or tripl\$) adj (blind\$ or mask\$)).ti,pt,ot,ab.
8	Intubation, Intratracheal/ae	30	placebo\$.af.
9	Laryngoscopy.mp. or Laryngoscopy	31	random\$.pt,af.
10	hypertensive crisis.mp		research design\$.af.
11	hypertension.mp	32	or/ 28-34
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	33	35 not 26
		34	36 not 27
		35	36 not 27
		36	36 not 27
		37	36 not 27
		38	comparative stud\$.af.
		39	evaluat\$ stud\$.af.
13	or /2-12	40	follow up stud\$.af.
14	(1 and 13)	41	prospective stud\$.pt,af.
15	Randomized Controlled Trial	42	(control\$ or prospectiv\$ or volunteer\$.ti,ot,ab.
16	exp controlled clinical trial		
17	Randomized Controlled Trial 18	43	or/ 38-42
	random allocation.af.	44	43 not 26
19	double blind method\$.pt,af.	45	44 not (27 or 37)
20	single-blind method\$.af.	46	27 or 37 or 45
21	cross-over.mp.	47	46 and 14

Anlage 2 Datenextraktionsblatt

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 (supraventrikuläre Tachyarrhythmie, Tachykardie)?	<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, Propafenon, Flecainid, Nitroglycerin, Magnesiumsulfat, Ibutilid, Anästhetika, Clonidin, Nicardipin) randomisiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.	Werden Informationen zum den primären Endpunkten (Konversion Sinusrhythmus, Senkung der Herzfrequenz) 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: _____

STUDIENCHARAKTERISTIKA

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, Celiprolol, Landiolol)
- Non-Dihydropyridin-Kalziumantagonisten (Diltiazem, Verapamil)
- Opioide (Fentanyl, Remifentanyl, Afentanyl)
- Antiarrhythmika (Propafenon, Flecainid, andere)
- Nitroglycerin
- Magnesiumsulfat
- Ibutilid
- Anästhetika (Sodium nitroprusside, Lidocain, Isofluran, Thiopental sodium)
- Clonidin
- Nicardipin

PATIENTENCHARAKTERISTIKA

Einschlusskriterien:

Ausschlusskriterien:

Stichprobenumfang:

Anzahl der eingeschlossenen Patienten: _____

Einverständnis wurde zurückgezogen: absolut ____/Prozent ____

losses to follow-up: absolut ____/Prozent ____

Crossover: absolut ____/Prozent ____

Altersbegrenzung ja nein

Allgemeine Baseline-Daten

	Baseline	
	Esmolol	Vergleichsgruppe
Alter		
Gewicht		
Größe		
Herzfrequenz		
SBP		
DBP		

Typ der SVT Vorhofflimmern Vorhofflattern Sinustachykardie andere		
Vorhandene Herzerkrankung		
Hypertension		
Andere Medikation Digoxin Kalziumantagonist andere Betablocker andere		
Operativer Status Postoperativ Nicht-postoperativ		
Erstes Auftreten der SVT ja nein		
Ejektionsfraktion (EF) %		
Sonstiges:		

INTERVENTIONEN

Interventionsgruppe:

Dosierung der Medikamente:

Applikation der Medikamente:

Vergleichsgruppe:

Dosierung der Medikamente:

Applikation der Medikamente:

EINSCHÄTZUNG DER METHODISCHEN QUALITÄT

Die Beurteilung sollte transparent sein und basiert auf den veröffentlichten Studienberichten.

Folgende Beurteilungen sind möglich:

- „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 sind

(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. Crossover-Effekte)?		

ENDPUNKTE

Hauptzielkriterium:

therapeutischen Response: Esmolol: absolut _____ / _____ / kein Esmolol: absolut _____ / _____

Definition therapeutische Response:

Nebenzieldkriterien:

	Baseline		Späterer Zeitpunkt 1: 1 min		Späterer Zeitpunkt 2: 2min		Späterer Zeitpunkt 3: 5 min	
	Esmolol	Ver- gleich	Esmolol	Ver- gleich	Esmolol	Ver- gleich	Esmolol	Ver- gleich
BP systolisch								
BP diastolisch								
Herz- frequenz								

Späterer Zeitpunkt 4: 10 min		Späterer Zeitpunkt 5: 15 min		Späterer Zeitpunkt 6: 20min		Späterer Zeitpunkt 7: 25 min		Späterer Zeitpunkt 8: 30 min	
Esmolol	Ver- gleich	Esmolol	Ver- gleich	Esmolol	Ver- gleich	Esmolol	Ver- gleich	Esmolol	Ver- gleich

Letalität Esmolol: absolut ____/ ____/ kein Esmolol: absolut ____/ ____

Wechsel zu einem anderen frequenzkontrollierenden Medikament war notwendig

Esmolol: absolut ____/ ____/ kein Esmolol: absolut ____/ ____

Elektrische oder pharmakologische Kardioversion

Esmolol: absolut ____/ ____/ kein Esmolol: absolut ____/ ____

Auftreten weiterer Nebenwirkungen:

Nebenwirkungen	Esmolol Anzahl/Gesamtanzahl	kein Esmolol Anzahl/Gesamtanzahl
Hypotension	____/____	____/____
Bradykardie	____/____	____/____
Asthma/pulmonale Nebenwirkungen	____/____	____/____
allergische Reaktionen	____/____	____/____
andere		

Anlage 3 Nebenwirkungen

Tabelle 3: Auflistung der aufgetretenen Nebenwirkungen in den 16 Studien

Studie	Nebenwirkungen	Häufigkeit unter Esmolol n (%)	Häufigkeit unter Kontrolle n (%)
Esmolol vs. Kontrollgruppe mit wirksamen Medikamenten			
Balser et al., 1998	Patientenanzahl n Letalität Hypotension	n=34 0 (0%) 10 (29.4%)	n=30 0 (0%) 12 (40%)
Gupta et al., 1999	Patientenanzahl n transienter AV-Block	n=16 1 (6.25%)	n=28 0 (0%)
Hassan et al., 2007	Patientenanzahl n Hypotension Bradykardie Wheezing (Pfeifen, Giemen) Kardioversion (elektrisch/ pharmakologisch)	n=26 1 (3.8%) 0 (0%) 1 (3.8%) 0 (0%)	n=24 0 (0%) 2 (8.3%) 0 (0%) 0 (0%)
Kling et al., 1990	Keine Angaben		
Mooss et al, 2000	Patientenanzahl n Hypotension Bradykardie Kardioversion (elektrisch/ pharmakologisch)	n=15 7 (46.7%) 0 (0%) 2 (13.3%)	n=15 4 (26.7%) 1 (6.7%) 3 (20%)
Morganroth et al., 1985	Patientenanzahl n Nebenwirkungen insgesamt Hypotension Bradykardie Ventrikuläre Ektopie Kongestives Herzversagen Dyspnoe, Zyanose ZNS (Kopfschmerz, Schwindel) Gastrointestinal (Übelkeit, Erbrechen) Diaphoresis	n=64 29 (45.3%) 23 (35.9%) 0 (0%) 1 (1.6%) 0 (0%) 2 (3.1%) 2 (3.1%) 0 (0%) 4 (6.3%)	n=63 11 (17.4%) 4 (6.3%) 2 (3.2%) 0 (0%) 1 (1.6%) 2 (3.2%) 1 (1.6%) 6 (9.5%) 0 (0%)
Platia et al., 1998	Patientenanzahl n Hypotension Kardiopulmonal (Kurzatmigkeit)	n=21 3 (14.3%) 0 (0%)	n=24 4 (16.7%) 1 (4.2%)
Sticherling et al., 2002	Keine Angaben		
Esmolol vs. Placebo			
Anderson et al., 1986	Patientenanzahl n Nebenwirkungen insgesamt Kardiovaskulär insgesamt - Hypotension - Dyspnoe ZNS (Kopfschmerz, Schwindel, u.a.) Gastrointestinaltrakt (Übelkeit)	n=68 13 (19.1%) 12 (17.6%) 8 (11.8%) 1 (1.5%) 4 (5.9%) 0 (0%)	n=46 3 (6.5%) 1 (2.2%) 1 (2.2%) 0 (0%) 2 (4.3%) 1 (2.2%)
Byrd et al., 1984	Patientenanzahl n Hypotension	n=16 6 (37.5%)	n=9 0 (0%)
Fragakis et al., 2008	Patientenanzahl n Nebenwirkung insgesamt Hypotension Bradykardie Ventrikuläre Tachyarrhythmie	n=44 6 (13.6%) 5 (11.4%) 1 (2.3%) 0 (0%)	n=46 3 (6.5%) 0 (0%) 0 (0%) 3 (6.5%)
Gold et al., 1989	Bradykardie, Hypotension, kongestives Herzversagen, Bronchospasmus	Nicht evident	Nicht evident

Studie	Nebenwirkungen	Häufigkeit unter Esmolol n (%)	Häufigkeit unter Kontrolle n (%)
Kanitz et al., 1990	Patientenanzahl n Bradykardie Hypotension	n=32 1 (3.25%) 1 (3.25%)	n=16 0 (0%) 0 (0%)
Reves et al., 1990	Patientenanzahl n ST-Änderungen >1mm	n=16 2 (12.5%)	n=14 3 (21.4%)
Tempe et al., 1999	Keine Angaben		
Sticherling et al., 2002	Keine Angaben		
Whirley-Diaz et al., 1991	Patientenanzahl n Nebenwirkungen insgesamt	n=33 0 (0%)	n=15 0 (0%)

Anlage 4 Sponsoren

Tabelle 4: Studien und Sponsoren

Studie	Sponsor
Byrd et al., 1984	American Critical Care, McGaw Park, Illinois
Hassan et al., 2007	Graduate Medical Education Committee of St John Hospital Medical Center and University of Michigan Health System
Platia et al., 1998	Medlantic Research Foundation, Philadelphia Clinical Investigatorship Award K08 HL01312 from the National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institutes of Health
Reves et al., 1990	DuPont Critical Care, Inc., Wankegan, Illinois
Sticherling et al., 2002	Don Nouse Arrhythmia Research Fund German Research Foundation

Anlage 5 Studienrelevante Informationen

Tabelle 5: Studienrelevante Informationen der 14 in die Metaanalyse eingeschlossenen Studien

Studie	Vergleich	Endpunkt	Dosis	Indikationen
Anderson et al., 1986	Esmolol vs. Placebo	Konversion Sinusrhythmus, Senkung HF <100/min oder Senkung HF >20%, Erfolgsraten in Titrationsperiode (max. 30 min)	<u>Esmolol und Placebo:</u> hochtitriert entsprechend der therapeutischen Response Loading dose: 500 µg/kg für 1 Minute dann Infusion 50-300 µg/kg/min für 4 Minuten Kein Ansprechen bei der höchsten Dosis: Crossover	Supraventrikuläre Tachykardien mit HF>120/min, postoperativ und unabhängig von einer OP
Balser et al., 1998	Esmolol vs. Diltiazem	Konversion Sinusrhythmus, Konversionsraten nach 2 und 12 Stunden	<u>Esmolol:</u> Bolus: 12,5 mg, danach in Minute 3-5 weitere Boli 25-50 mg bis HF<110/min Infusion: 50 µg/kg/min bei Patienten mit <30 mg Loading Dose, 100 µg/kg/min bei Patienten mit >30 mg Loading Dose Nach 15 Minuten: wenn HF >110/min Bolus 25 mg (max. 4x) und Steigerung der Infusion <u>Diltiazem:</u> Loading dose 20 mg für 2 Minuten; dann Infusion 10 mg/h Nach 15 Minuten: wenn HF >110/min weitere Loading dose 25 mg, Steigerung der Infusion 5 mg/h	HF >100/min, außerhalb des Sinusrhythmus postoperativ, nicht-kardiale OP, new-onset SVT
Byrd et al., 1984	Esmolol vs. Placebo	Konversion Sinusrhythmus oder Senkung HF >20%, Erfolgsraten in Titrationsperiode (max. 30 min)	<u>Esmolol und Placebo:</u> Hochtitrirt entsprechend der therapeutischen Response Loading dose: 500 µg/kg für 1 Minute dann Infusion 50-300 µg/kg/min für 4 Minuten Kein Ansprechen bei der höchsten Dosis: Crossover	Supraventrikuläre Tachykardie mit HF>120/min
Fragakis et al., 2008	Ibutilid Monotherapie vs. Esmolol + Ibutilid	Konversion Sinusrhythmus, Erfolgsraten innerhalb von 90 Minuten	<u>Esmolol:</u> Bolus 500 µg/kg für 1 Minute, dann Infusion 50 µg/kg/min Nach 5 Minuten: wenn HF >100/min weiterer Bolus 500 µg/kg und Steigerung der Infusion um 50 µg/kg/min Wiederholt bis HF <100/min, max. 4x (200 µg/kg/min) HF <100/min: Hinzugabe von Ibutilid <u>Ibutilid:</u> 1 mg für 10 Minuten, 10 Minuten Beobachtung, 1 mg für 10 Minuten	Vorhofflimmern mit HF>110/min

Studie	Vergleich	Endpunkt	Dosis	Indikationen
Gold et al., 1989	Esmolol vs. Placebo	Senkung HF oder Blutdruck >15%, prozentuale Änderung HF, Beobachtung 30 Minuten	<u>Esmolol und Placebo:</u> Loading dose 80 mg, dann Infusion 12 mg/min Minimum der Infusionsdauer: 6 Minuten, Länge richtet sich nach Response	HF >95/min oder SBP >140 mmHg, intraoperativ, nicht-kardiale OP
Hassan et al., 2007	Esmolol vs. Diltiazem	Konversion Sinusrhythmus, Erfolgsraten innerhalb von 24 Stunden	<u>Esmolol:</u> Bolus 500 µg/kg HF >100/min: weiterer Bolus 500 µg/kg Nach 15 Minuten Beginn der Infusion: HF <90/min: 100 µg/kg/min HF 90-120/min: 200 µg/kg/min HF >120/min: 300 µg/kg/min <u>Diltiazem:</u> Bolus 0,25 mg/kg 2 Minuten HF >100/min: weiterer Bolus 0,35 mg/kg 2 Minuten Nach 15 Minuten Beginn der Infusion: HF <90/min: 5 mg/h HF 90-120/min: 10 mg/h HF >120/min: 15 mg/h Infusionsraten alle 15 Minuten angepasst, um HF 80–100/min zu erreichen	Vorhofflimmern (AF) new-onset oder paroxysmal (<24 Stunden), HF >100/min für mindestens 10 Minuten
Kling et al., 1990	Esmolol vs. Acebutolol	Prozentuale Änderung HF, Beobachtung 20 Minuten	<u>Esmolol:</u> initial 500 µg/kg für 1 Minute dann 100 µg/kg/min bis zum Untersuchungsende <u>Acebutolol:</u> 0,1 mg/kg 30 Sekunden	Sinustachykardie, HF >100/min, Koronaroperation
Mooss et al., 2000	Esmolol vs. Diltiazem	Konversion Sinusrhythmus, Erfolgsraten innerhalb von 24 Stunden	<u>Esmolol:</u> Bolus 500 µg/kg/min, gefolgt von Infusion 25-50 µg/kg/min, je nach Response alle 10 Minuten um 25-50 µg/kg/min gesteigert <u>Diltiazem:</u> Bolus 0,25 mg/kg 2 Minuten keine Response: Bolus 0,35 mg/kg 2 Minuten Infusion: 5 mg/h-15 mg/h (stündliche Erhöhung je nach Hämodynamik)	Postoperatives Vorhofflimmern/-flattern mit HF >100/min, kardiale OP
Morganroth et al., 1985	Esmolol vs. Propranolol	Konversion Sinusrhythmus oder Senkung HF <100/min oder Senkung HF >20%, während Titrationsperiode (max. 30 min)	<u>Esmolol:</u> hochtitriert entsprechend der Response Loading dose: 500 µg/kg für 1 Minute dann Infusion 50-300 µg/kg/min für 4 Minuten <u>Propranolol:</u> 1 mg 1.-3. Minute, 1 mg 5.-8. Minute	SVT mit HF >120/min, postoperativ und unabhängig von einer OP

Studie	Vergleich	Endpunkt	Dosis	Indikationen
Platia et al., 1989	Esmolol vs. Verapamil	Konversion Sinusrhythmus während Titrationsperiode (max. 30 min), Senkung HF	<u>Esmolol</u> : hochtitriert entsprechend der Response Bolus 10 mg 30 Sekunden, dann Infusion 2 mg/min für 10 Minuten Bolus 10 mg 30 Sekunden, dann Infusion 4 mg/min für 10 Minuten Bolus 20 mg 30 Sekunden, dann Infusion 8 mg/min für 10 Minuten Bolus 20 mg 30 Sekunden, dann Infusion 12 mg/min für 10 Minuten Bolus 20 mg 30 Sekunden, dann Infusion 16 mg/min für 10 Minuten <u>Verapamil</u> : 5 oder 10 mg 2 Minuten 30 Minuten Beobachtung Kein Ansprechen: 5 oder 10 mg 2 Minuten	Vorhofflimmern/-flattern mit HF >120/min, postoperativ und unabhängig von einer OP
Reves et al., 1990	Esmolol vs. Placebo	Prozentuale Änderung HF, Beobachtung 10 Minuten	<u>Esmolol</u> : 80 mg Bolus (entspricht 1 mg/kg), dann Infusion 12 mg/min (entspricht 150 µg/kg/min) <u>Placebo</u> : keine Angaben	SBP >140 mmHg + HF >70/min oder HF >80/min, kardiale OP
Sticherling et al., 2002	Esmolol vs. Placebo vs. Diltiazem	Konversion Sinusrhythmus, Konversionsraten innerhalb 15 Minuten nach 8 Minuten ausgelöstem Vorhofflimmern	<u>Esmolol</u> : hochtitriert entsprechend der Response Loading dose: 500 µg/kg für 1 Minute dann Infusion für 14 Minuten; angefangen mit 50 µg/kg/min, entsprechend der HF bis 300 µg/kg/min <u>Placebo</u> : 0,3 ml/kg für 15 Minuten <u>Diltiazem</u> : Bolus 0,25 mg/kg 2 Minuten Infusion 1,7 mg/kg für 13 Minuten	ausgelöstes Vorhofflimmern
Tempe et al., 1999	Esmolol vs. Placebo	Senkung HF, Beobachtung 45 Minuten	<u>Esmolol und Placebo</u> : Loading dose 500 µg/kg für 30 Sekunden, Infusion 50 µg/kg/min Response inadäquat: langsame Steigerung der Infusion bis max. 100 µg/kg/min	HF >90/min und SBP >130 mmHg, postoperativ, kardio-pulmonaler Bypass
Whirley-Diaz et al., 1991	Esmolol vs. Placebo	HF-Senkung, Beobachtung 10 Minuten	<u>Esmolol</u> : Gruppe 1: 50 mg über 10 Sekunden Gruppe 2: 100 mg über 10 Sekunden <u>Placebo</u> : 10 ml über 10 Sekunden	SBP >140 mmHg und HF >95/min oder Steigerung >20% vom Ausgangswert, nicht-kardiale OP

Tabelle 6: Studienrelevante Informationen der zwei nicht in die Metaanalyse eingeschlossenen Studien

Studie	Vergleich	Endpunkt	Dosis	Indikationen
Gupta et al., 1999	Esmolol vs. Diltiazem	Beendigung Tachykardie	<u>Esmolol</u> : Bolus 0,5 mg/kg Keine Response nach 5 Minuten: erneuter Bolus 0,5 mg/kg Keine Response nach 5 Minuten: Crossover <u>Diltiazem</u> : Bolus 0,25 mg/kg Keine Response nach 5 Minuten: erneuter Bolus 0,25 mg/kg Keine Response nach 5 Minuten: Crossover	Paroxysmale supraventrikuläre Tachykardie (AVRT und AVNRT)
Kanitz et al., 1990	Esmolol vs. Placebo	Senkung HF, Beobachtung 10 Minuten	<u>Esmolol</u> : Gruppe 1: 50 mg über 15 Sekunden Gruppe 2: 100 mg über 15 Sekunden <u>Placebo</u> : keine Angaben	HF >95/min oder Steigerung >20% vom Ausgangswert, intraoperative Tachykardie, nicht-kardiale OP

Anlage 6 Methodische Qualität der Studien

Tabelle 7: Methodische Qualität der 14 in die Metaanalyse eingeschlossenen Studien

Studie	Generierung der Zufallsfolge	Verdeckte Therapie-zuteilung	Verblindung	Beschreibung von Studien-abbrüchen	Selektive Auswertung der Endpunkte	Weitere Biasquellen
Anderson et al., 1986	unklar	unklar	adäquat (doppelblind)	adäquat	nein	in einzelnen Zentren statistisch signifikante Unterschiede in Patientencharakteristika Digoxingabe bei einigen Patienten partial-Crossover Ausschluss von Patienten nach Randomisierung
Balser et al., 1998	unklar	unklar	inadäquat (Patient unverblindet)	adäquat	nein	zum Teil Digoxin-/Magnesiumgabe Intention-to-Treat Analyse nur für 2-Stunden-Endpunkt möglich
Byrd et al., 1984	unklar	adäquat	adäquat (doppelblind)	keine Studien-abbrüche	ja (fehlende Werte für Placebo)	zum Teil Digoxin-/Aminophyllingabe kleine Patientenzahl partial-Crossover keine Angaben über Ein- und Ausschlusskriterien, unklar ob Strukturgleichheit
Fragakis et al., 2008	unklar	unklar	unklar	adäquat	nein	kein reiner Placeboarm
Gold et al., 1989	unklar	unklar	adäquat (doppelblind)	inadäquat	nein	kleine Patientenzahl unterschiedliche Operationen
Hassan et al., 2007	unklar	unklar	inadäquat (open-label)	adäquat	nein	Digoxineinnahme bei einigen Patienten kleine Patientenzahl
Kling et al., 1990	unklar	unklar	unklar	keine Studien-abbrüche	nein	kleine Patientenzahl zum Teil Einnahme von Betablockern, Kalziumantagonisten und Digitalis keine Ausschlusskriterien
Mooss et al., 2000	unklar	unklar	inadäquat (open-label)	adäquat	nein	kleine Patientenzahl zum Teil präoperative Gabe von Betablockern/Kalziumantagonisten

Studie	Generierung der Zufallsfolge	Verdeckte Therapie-zuteilung	Verblindung	Beschreibung von Studien-abbrüchen	Selektive Auswertung der Endpunkte	Weitere Biasquellen
Morganroth et al., 1985	unklar	unklar	adäquat (doppelblind)	adäquat	nein	zum Teil Digoxineinnahme Multizenter-Studie Ausschluss von einigen Patienten nach Randomisierung keine Strukturgleichheit bei DBP
Platia et al., 1989	unklar	unklar	inadäquat (open-label)	keine Studien-abbrüche	nein	zum Teil Digoxineinnahme Verapamil: 5 oder 10 mg, keine Angaben wann welche Dosis
Reves et al., 1990	unklar	unklar	adäquat (doppelblind)	keine Studien-abbrüche	nein	kleine Patientenzahl keine Strukturgleichheit bei HF keine Angaben über Placebotitration
Sticherling et al., 2002	unklar	unklar	unklar	keine Studien-abbrüche	nein	Vorhofflimmern nicht spontan nur wenige Patientencharakteristika, unklare Strukturgleichheit kleine Patientenzahl
Tempe et al., 1999	unklar	unklar	unklar	adäquat	nein	kleine Patientenzahl kaum Patientencharakteristika
Whirley-Diaz et al., 1991	unklar	unklar	adäquat (doppelblind)	keine Studien-abbrüche	nein	kleine Patientenzahl kaum Patientencharakteristika

Tabelle 8: Methodische Qualität der zwei nicht in die Metaanalyse eingeschlossenen Studien

Studie	Generierung der Zufallsfolge	Verdeckte Therapie-zuteilung	Verblindung	Beschreibung von Studien-abbrüchen	Selektive Auswertung der Endpunkte	Weitere Biasquellen
Gupta et al., 1999	unklar	unklar	inadäquat (open-label)	keine Studien-abbrüche	nein	wenig Patientencharakteristika, unklare Strukturgleichheit ungenügende Angaben über Ein- und Ausschlusskriterien Crossover keine Definition Tachykardie fehlerhafter statistischer Test
Kanitz et al., 1990	unklar	unklar	adäquat	keine Studien-abbrüche	adäquat	kleine Patientenzahl keine Angaben über Placebogabe

Anlage 7 Best- und Worst-Case-Analyse

Tabelle 9: Vergleich der modifizierten Intention-to-Treat Analyse mit der Best- bzw. Worst-Case-Analyse für Esmolol

	Modifizierte Intention-to-Treat Analyse	Best-Case-Analyse für Esmolol	Worst-Case-Analyse für Esmolol
Häufigkeit der Konversion in den Sinusrhythmus, Esmolol vs. Kontrollgruppe (wirksames Medikament) OR (95% KI)	1.99 (0.99–3.99)	2.55 (1.49–4.36)	1.76 (0.66-4.96)
Häufigkeit der Konversion in den Sinusrhythmus, Esmolol vs. Placebo OR (95% KI)	2.08 (1.01-4.29)	2.23 (0.76-6.57)	1.29 (0.58-3.23)
Häufigkeit der Konversion in den Sinusrhythmus, Senkung HF<100/min oder Senkung HF>20%, Esmolol vs. Kontrollgruppe (wirksames Medikament) OR (95% KI)	1.15 (0.50-2.67)	2.35 (1.08-5.12)	0.48 (0.23-1.00)
Häufigkeit der Konversion in den Sinusrhythmus, Senkung HF<100/min oder Senkung HF>20%, Esmolol vs. Placebo OR (95% KI)	49.29 (10.9-222.88)	63.02 (14.08-283.13)	28.4 (1.07-735.3)

9. Thesen

1. Systematische Übersichtsarbeiten bilden die Grundlage für die Evidenzbasierte Medizin, dabei ergibt sich aus Übersichtsarbeiten von randomisierten, kontrollierten Studien die höchste Evidenzklasse.
2. Von den supraventrikulären tachykarden Rhythmusstörungen ist Vorhofflimmern die häufigste Arrhythmie. Es tritt bei 1–2% der Population auf.
3. Es wurden alle randomisierten, kontrollierten Studien bezüglich der Behandlung von supraventrikulären Tachyarrhythmien gesucht, welche Esmolol gegen Placebo oder ein anderes wirksames Medikament verglichen.
4. Dabei lag ein Schwerpunkt auf der Untersuchung von Esmolol bezüglich seiner antiarrhythmischen bzw. frequenzsenkenden Wirkung. Der kombinierte Endpunkt untersucht sowohl die Rhythmus- als auch die Frequenzkontrolle.
5. Insgesamt wurden 1485 Literaturstellen zum Einsatz von Esmolol gefunden, wovon 14 den Einschlusskriterien entsprachen und in die Metaanalysen aufgenommen wurden.
6. Esmolol ist zur Frequenzsenkung besser geeignet als zur Rhythmuskontrolle.
7. Eine pharmakologische Kardioversion aller supraventrikulären Tachyarrhythmien kann beim Vergleich von Esmolol zu anderen wirksamen Medikamenten nicht häufiger erreicht werden. Die postoperativen supraventrikulären Tachyarrhythmien gesondert betrachtet zeigen unter Esmolol höhere Konversionsraten.
8. Gegenüber Placebo kann für Esmolol kein überzeugender Vorteil in den Konversionsraten festgestellt werden.
9. Beim Vergleich von Esmolol zu Kalziumantagonisten bezüglich einer Konversion von Vorhofflimmern/-flattern in den Sinusrhythmus ergibt sich ein Vorteil für Esmolol.
10. Eine erhöhte Herzfrequenz kann unter Esmolol im Vergleich zu Placebo effektiver gesenkt werden.
11. Esmolol ist außerdem geeignet, einen erhöhten systolischen Blutdruck zu senken.
12. Die häufigsten Nebenwirkungen sind Hypotension und Bradykardie. Dabei tritt Hypotension unter Esmolol signifikant häufiger auf im Vergleich zu Placebo.
13. Die empfohlene Dosis mit einem Bolus von 500 µg/kg und im Anschluss einer Infusion mit 50-200 µg/kg/min gilt als sicher. Ab 200 µg/kg/min treten vermehrt Nebenwirkungen auf.

Tabellarischer Lebenslauf

Persönliche Daten

Vor- und Zuname: Ann-Kristin Feutlinske
Familienstand: ledig
Nationalität: deutsch
Geburtsdatum: 22.03.1987
Geburtsort: Wippra
Wohnhaft: Langenbergstraße 37a, 06484 Quedlinburg

Schulische Ausbildung

1993 - 1997 Grundschole Königerode
1997 - 1999 Sekundarschole Königerode
1999 – 2004 Gymnasium Harzgerode
2004 – 2006 Wolterstorff-Gymnasium Ballenstedt,
Abschluss: Allgemeine Hochschulreife (1.5)

Studium

10/2006 – 11/2012 Studium der Humanmedizin, Martin-Luther-Universität Halle
Wittenberg
09/2008 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
11/2012 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung, Approbation

Praktisches Jahr

08/2011 – 12/2011 Unfall-, Allgemein- und Viszeralchirurgie, Spital Saanen,
Schweiz
12/2011 – 03/2012 Medizinische Klinik II, Kardiologie und Diabetologie,
Krankenhaus St. Elisabeth und St. Barbara, Halle
03/2012 – 07/2012 Kinder- und Jugendmedizin, Krankenhaus St. Elisabeth und St.
Barbara, Halle

Beruflicher Werdegang

seit 04/2013 Ärztin in Weiterbildung, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin,
Harzklirikum Dorothea Christiane Erxleben, Quedlinburg

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 Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Quedlinburg, 02.09.2014

Ann-Kristin Feutlinske

Erklärung über frühere Promotionsversuche

Hiermit erkläre ich, dass ich bisher keine früheren Promotionsversuche mit dieser oder einer anderen Dissertation unternommen habe. Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Quedlinburg, 02.09.2014

Ann-Kristin Feutlinske

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei einigen Personen bedanken, die mich bei der Erstellung der Arbeit sehr unterstützt haben.

Zunächst danke ich Prof. Dr. rer. nat. habil. Johannes Haerting und Prof. Dr. med. Karl Werdan für die Bereitstellung des Themas. Sie waren in jeder Phase für Fragen und Diskussionen bereit und am Ende durch schnelles Korrekturlesen der Entwürfe mit kritischen Anmerkungen und Verbesserungsvorschlägen eine große Hilfe.

Ein besonderer Dank für die hilfreiche Unterstützung geht vor allem an Frau Dr. rer. nat. Susanne Unverzagt. Sie war jederzeit eine geduldige Ansprechpartnerin und trug durch wertvolle Ratschläge maßgeblich zum Gelingen der Arbeit bei.

Auch die Zusammenarbeit mit Astrid Förster und Anna-Maria Burgdorff hat mir sehr geholfen und mich motiviert. Vor allem zu Beginn haben wir oft zusammengesessen und gemeinsam Probleme und Fragen geklärt.

Weiterhin danke ich Susanne Bölke und Chantal Puffe für das sehr detaillierte Korrekturlesen der Arbeit.

Zuletzt ein Dankeschön an meine Eltern und Großeltern, die mich in den Jahren des Studiums nicht nur in finanzieller Hinsicht unterstützt haben.