

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

aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin III  
des Universitätsklinikums Halle (Saale)  
(Direktor: Prof. Dr. med. habil. Karl Werdan)

**Systematische Übersichtsarbeit zum 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**

**Dissertation  
zur Erlangung des akademischen Grades  
Doktor der Medizin (Dr. med.)  
vorgelegt  
der Medizinischen Fakultät  
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg**

von Anna-Maria Burgdorff  
geboren am 07.02.1987 in Nordhausen

Gutachter:

Prof. Dr. med. M. Bucher  
Prof. Dr. rer. nat. habil. J. Haerting  
Prof. Dr. med. U. Laufs (Homburg)

Eröffnungsdatum:

14.01.2014

Datum der Verteidigung:

01.07.2014

## Referat

Intubation und Extubation im Rahmen operativer Eingriffe bei kardialen Risikopatienten, wie auch bei Gesunden, verursachen durch einen starken Sympathikusreiz einen Anstieg von Herzfrequenz und Blutdruck. Verbunden damit steigt, vor allem beim bereits vorbelasteten Patienten, das Risiko peri- oder postoperativer Komplikationen wie beispielsweise einer Myokardischämie. Aus diesem Grund untersucht die nachfolgende Meta-Analyse die Effektivität des kurzwirksamen Betablockers Esmolol zur Abschwächung von Blutdruck- und Herzfrequenz-Anstieg sowie des Herzfrequenz-Blutdruck-Produkts während der Intubation und Extubation. Hierfür erfolgte der Einschluss von 49 randomisierten kontrollierten Studien mit insgesamt 3386 Patienten der ASA-Klassifikation (American Society of Anesthesiologists) I–IV, zwischen 15 und 85 Jahren, welche sich einer Allgemeinanästhesie während eines operativen Eingriffes unterzogen. Der Vergleich von Esmolol erfolgte gegen ein Placebo oder ein anderes wirksames Medikament (Lidocain, Propofol, Alfentanil, Clonidin, Nicardipin). Während der Intubation oder Extubation wurden dabei als Hauptzielkriterien die maximale Änderung des systolischen Blutdrucks oder des mittleren arteriellen Blutdrucks und als Nebenzielkriterien die maximale Änderung der Herzfrequenz, des diastolischen sowie des mittleren arteriellen Blutdrucks (wenn nicht Hauptzielkriterium) und des Herzfrequenz-Blutdruck-Produkts bewertet. Weiterhin wurden auftretende Nebenwirkungen beschrieben. Durch die Gabe von Esmolol im Vergleich zur Gabe eines Placebomedikaments zeigte sich insgesamt ein signifikanter Vorteil von Esmolol in allen Haupt- und Nebenzielkriterien und somit ein deutlicher Nutzen und eine kardioprotektive Wirkung während der nachfolgenden Intubation oder Extubation. Verglichen mit anderen wirksamen Medikamenten (siehe oben) konnte dieser signifikante Vorteil von Esmolol nicht bestätigt werden. Esmolol hat dabei einen größeren Einfluss auf die Senkung der Herzfrequenz und des Herzfrequenz-Blutdruck-Produkts als auf die Reduktion des Blutdrucks. Bei Betrachtung der auftretenden Nebenwirkungen führt Esmolol, gegenüber einem Placebomedikament, deutlich häufiger zu Hypotension, Bradykardie und Bronchospasmus. Im Vergleich mit anderen wirksamen Medikamenten (oben genannt) bewirken diese ebenso häufig die beschriebenen Nebenwirkungen und lassen gegenüber Esmolol keinen Vorteil erkennen. Entsprechend der vorliegenden Ergebnisse führt die Gabe von Esmolol bei kardialen Risikopatienten zu einer effektiven Senkung von Herzfrequenz sowie Blutdruck und damit zu einer Reduktion der Gefahr einer kardialen Ischämie. Bei gesunden Patienten ist aufgrund der häufig auftretenden Nebenwirkungen der Einsatz sowohl von Esmolol als auch von anderen kardioaktiven Medikamenten kritisch zu sehen und bedarf weiterer differenzierter Studien.

## Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis . . . . .	IV
Tabellenverzeichnis . . . . .	V
Abkürzungsverzeichnis . . . . .	VII
<b>1 Einleitung</b>	<b>1</b>
<b>2 Methoden</b>	<b>3</b>
2.1 Kriterien zum Einschluss einer Studie in die systematische Übersichtsarbeit . .	3
2.1.1 Studientypen . . . . .	3
2.1.2 Patiententypen . . . . .	3
2.1.3 Interventionstypen . . . . .	3
2.1.4 Zielkriterien . . . . .	4
2.2 Suchstrategie für die Identifikation der Studien . . . . .	4
2.2.1 Elektronische Suche . . . . .	4
2.2.2 Weitere Quellen . . . . .	5
2.3 Datensammlung und Analyse . . . . .	5
2.3.1 Studienauswahl . . . . .	5
2.3.2 Datenextraktion und Management . . . . .	6
2.3.3 Einschätzung der methodischen Qualität der auszuwertenden Studien . . . . .	6
2.3.4 Maße zur Einschätzung des Behandlungseffekts . . . . .	7
2.3.5 Umgang mit fehlenden Daten . . . . .	7
2.3.6 Bewertung der Heterogenität . . . . .	7
2.3.7 Bewertung des Veröffentlichungsbias . . . . .	8
2.3.8 Datensynthese . . . . .	8
2.3.9 Subgruppenanalyse und Sensitivitätsanalyse . . . . .	8
<b>3 Ergebnisse</b>	<b>10</b>
3.1 Beschreibung der Studien . . . . .	10
3.1.1 Suchergebnisse . . . . .	10
3.1.2 Eingeschlossene Studien . . . . .	11
3.1.3 Ausgeschlossene Studien . . . . .	13
3.2 Einschätzung der methodischen Qualität der eingeschlossenen Studien . . . . .	15
3.2.1 Generierung der Zufallsfolge . . . . .	16
3.2.2 Verdeckte Therapiezuweisung . . . . .	16
3.2.3 Verblindung . . . . .	16
3.2.4 Beschreibung von Studienabbrüchen . . . . .	16
3.2.5 Selektive Auswertung der Endpunkte . . . . .	17
3.2.6 Weitere Biasquellen . . . . .	17
3.3 Interventionseffekte . . . . .	18
3.3.1 Hauptzielkriterium „maximaler systolischer Blutdruck nach Intubation“ . . . . .	19
3.3.2 Hauptzielkriterium „maximaler systolischer Blutdruck nach Extubation“ . . . . .	19
3.3.3 Hauptzielkriterium „maximaler arterieller Blutdruck nach Intubation“ . . . . .	20
3.3.4 Hauptzielkriterium „maximaler arterieller Blutdruck nach Extubation“ . . . . .	21

3.3.5 Nebenzielkriterium „maximale Herzfrequenz nach Intubation und Extubation“ .	22
3.3.6 Nebenzielkriterium „maximaler diastolischer Blutdruck nach Intubation und Extubation“ . . . . .	24
3.3.7 Nebenzielkriterium „maximales Herzfrequenz-Blutdruck-Produkt nach Intubation und Extubation“ . . . . .	25
3.3.8 Nebenzielkriterium „maximaler mittlerer arterieller Blutdruck nach Intubation und Extubation“ . . . . .	26
3.3.9 Nebenwirkungen . . . . .	27
3.4 Subgruppen-und Sensitivitätsanalyse . . . . .	28
<b>4 Diskussion</b>	<b>34</b>
4.1 Qualität der Evidenz . . . . .	34
4.2 Übereinstimmungen und Unterschiede zu anderen systematischen Übersichtsarbeiten . . . . .	39
4.3 Implikationen für die Praxis . . . . .	41
4.4 Implikationen für die Forschung . . . . .	41
<b>5 Zusammenfassung der Hauptergebnisse</b>	<b>43</b>
<b>6 Literaturverzeichnis</b>	<b>45</b>
<b>7 Tabellen</b>	<b>52</b>
<b>8 Anlagen</b>	<b>76</b>
<b>9 Thesen</b>	<b>79</b>

## Abbildungsverzeichnis

1	Flussdiagramm nach dem Prisma Statement mit Ergebnissen der Suche aus 2009/2012 . . . . .	10
2	Funnel plot des Hauptzielkriteriums SBP nach Intubation von Esmolol vs. Placebo. . . . .	18
3	Forest plot und Auswertung des Hauptzielkriteriums „maximaler SBP nach Intubation“ beim Vergleich „Esmolol vs. Placebo“ und „Esmolol vs. andere wirksame Medikamente“. . . . .	20
4	Forest plot und Auswertung des Hauptzielkriteriums „maximaler SBP nach Extubation“ beim Vergleich „Esmolol vs. Placebo“. . . . .	21
5	Forest plot und Auswertung des Hauptzielkriteriums „maximaler SBP nach Extubation“ beim Vergleich „Esmolol vs. andere wirksame Medikamente“. . . . .	21
6	Forest plot und Auswertung des Hauptzielkriteriums „maximaler MAP nach Intubation“ beim Vergleich „Esmolol vs. Placebo“ und „Esmolol vs. andere wirksame Medikamente“. . . . .	22
7	Forest plot und Auswertung des Hauptzielkriteriums „maximaler MAP nach Extubation“ beim Vergleich „Esmolol vs. Placebo“. . . . .	22
8	Forest plot und Auswertung des Nebenzielkriteriums „maximale HF nach Intubation und Extubation“ beim Vergleich „Esmolol vs. Placebo“. . . . .	23
9	Forest plot und Auswertung des Nebenzielkriteriums „maximale HF nach Intubation und Extubation“ beim Vergleich „Esmolol vs. andere wirksame Medikamente“. . . . .	24
10	Forest plot und Auswertung des Nebenzielkriteriums „maximaler DBP nach Intubation und Extubation“ beim Vergleich „Esmolol vs. Placebo“. . . . .	25
11	Forest plot und Auswertung des Nebenzielkriteriums „maximaler DBP nach Intubation und Extubation“ beim Vergleich „Esmolol vs. andere wirksame Medikamente“. . . . .	25
12	Forest plot und Auswertung des Nebenzielkriteriums „maximales RPP nach Intubation und Extubation“ beim Vergleich „Esmolol vs. Placebo“ und „Esmolol vs. andere wirksame Medikamente“. . . . .	26
13	Forest plot und Auswertung des Nebenzielkriteriums „maximaler MAP nach Intubation und Extubation“ beim Vergleich „Esmolol vs. Placebo“. . . . .	26
14	Forest plot und Auswertung des Nebenzielkriteriums „maximaler MAP nach Intubation und Extubation“ beim Vergleich „Esmolol vs. anderes wirksames Medikament“. . . . .	27
15	Sensitivitätsanalyse des Hauptzielkriteriums „maximaler SBP nach Intubation“ beim Vergleich gesunder Patienten und Risikopatienten in der Gruppe „Esmolol vs. Placebo“. . . . .	29
16	Sensitivitätsanalyse Nebenzielkriterium „maximale HF nach Intubation und Extubation“ beim Vergleich gesunder Patienten und Risikopatienten in den Gruppen „Esmolol vs. Placebo“. . . . .	30

17	Sensitivitätsanalyse des Hauptzielkriteriums „maximaler SBP nach Intubation“ im Vergleich „Esmolol vs. Placebo“ nach Ausschluss Atlee et al. (2000) und Harrison et al. (1987). .....	31
18	Sensitivitätsanalyse des Nebenzielkriteriums „maximale HF nach Intubation und Extubation“ im Vergleich zwischen „Esmolol vs. anderes wirksames Medikament“ nach Ausschluss Smith et al. (1991). . . . .	32
19	Sensitivitätsanalyse des Nebenzielkriteriums „maximaler DBP nach Intubation und Extubation“ im Vergleich zwischen „Esmolol vs. Placebo“ nach Ausschluss Korpinen et al. (1995), Campagni et al. (1999) und Atlee et al. (2000). . . . .	33
20	Sensitivitätsanalyse des Nebenzielkriteriums „maximaler MAP nach Intubation und Extubation“ im Vergleich zwischen „Esmolol vs. Placebo“ nach Ausschluss Campagni et al. (1999) und Atlee et al. (2000). . . . .	33

## Tabellenverzeichnis

1	ASA-Risikogruppen . . . . .	52
2	Patientenkollektiv . . . . .	52
3	Operationsart, Medikamentendosis und Zeitpunkt der Applikation von Es- molol vs. Placebo . . . . .	57
4	Operationsart, Medikamentendosis und Zeitpunkt der Applikation von Es- molol und den Vergleichsmedikamenten . . . . .	60
5	Beschriebene Nebenwirkungen der eingeschlossenen Studien . . . . .	61
6	Behandlung der Nebenwirkungen . . . . .	64
8	Methodische Qualität der eingeschlossenen Studien . . . . .	65
9	Studien mit Sponsoren . . . . .	74
7	Ausgeschlossene Studie . . . . .	75

## Abkürzungsverzeichnis

A	Alfentanil
Abb.	Abbildung
ACE	Angiotensin-Converting-Enzym
AMSTAR	A measurement tool for the assessment of multiple systematic reviews
AV-Knoten	Atrioventrikularknoten
bpm	beats per minute (Schläge/Minute)
bzw.	beziehungsweise
CABG	coronary artery bypass graft (Koronararterien-Bypass)
CCE	Cholezystektomie
cCT	kraniale Computertomografie
COPD	chronic obstructive pulmonary disease (chronisch obstruktive Lungenerkrankung)
DBP	diastolic blood pressure (diastolischer Blutdruck)
E	Esmolol
E100	Esmolol 100 mg
E200	Esmolol 200 mg
EKG	Elektrokardiogramm
ET	Extubation
F	Fentanyl
HF	Herzfrequenz
HNO	Hals-Nasen-Ohren
HZK	Hauptzielkriterium
i. v.	intravenös
IT	Intubation
K	Kontrolle
KI	Konfidenzintervall
MAC	mittlere alveoläre Konzentration
MAP	mittlerer arterieller Blutdruck
MD	mittlere Differenz
NaCl	Natriumchlorid
NW	Nebenwirkung(en)
NZK	Nebenzielkriterium
OCEBM	Oxford Centre for Evidence-Based Medicine
P	Placebo
PICO	Participants, Interventions, Comparisons, Outcomes
PONV	postoperativ nausea and vomiting (postoperative Übelkeit und Erbrechen)
RPP	rate-pressure-product (Herzfrequenz-Blutdruck-Produkt)
RR	Blutdruck
SBP	systolic blood pressure (systolischer Blutdruck)
SHT	Schädelhirntrauma
SVT	supraventrikuläre Tachykardien



Tab.	Tabelle
VES	ventrikuläre Extrasystole
vs.	versus (gegen)
VT	ventrikuläre Tachykardie
WS	Wirbelsäule

## 1 Einleitung

Die vorliegende Arbeit untersucht die Wirkung von Esmolol (E) zur Kontrolle und Prävention von im Rahmen der Anästhesie auftretender Hypertension und Tachykardie bei Gesunden und Risikopatienten. Dabei sollen die Wirksamkeit und Vorteile von Esmolol im Vergleich mit anderen wirksamen Medikamenten (Propofol, Alfentanil, Lidocain, Clonidin, Nicardipin) dargestellt, seine Nachteile kritisch diskutiert und eine mögliche Handlungsempfehlung für dessen Einsatz formuliert werden. Grundlage dieser Dissertation war ein für die Pharmafirma „Baxter“ verfasster Bericht (Unverzagt et al., 2010) zur Wirksamkeit von Esmolol, welcher unter der Betreuung von Herrn Prof. Dr. med. habil. K. Werdan (Klinik für Innere Medizin III des Universitätsklinikums Halle) und Frau Dr. rer. nat. S. Unverzagt (Institut für Medizinische Epidemiologie, Biometrie und Informatik der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg) von Frau Ann-Kristin Feutlinske, Frau Astrid Förster und mir (Anna-Maria Burgdorff) angefertigt wurde. Daraus resultierten drei eigenständige Doktorarbeiten zum Thema Esmolol, wobei eine gemeinsame Literatursuche und Beurteilung durch uns drei Doktorandinnen vorgenommen wurde. Die Literatursuche von 2009, auf welche sich der Bericht bezieht (Unverzagt et al., 2010), wurde im Januar 2012 aktualisiert und floss in die vorliegende Arbeit ein. Die genauere Beschreibung folgt im Methodenteil der Arbeit.

Grund für die Entwicklung von Blutdruck- und Herzfrequenzanstiegen ist der im Rahmen von Laryngoskopie mit anschließender Intubation (IT) und ebenso bei später erfolgreicher Extubation (ET) beschriebene Sympathikusreiz (Unverzagt et al., 2010). Durch den häufig beobachteten Anstieg von Blutdruck (RR) und Herzfrequenz (HF) kommt es zu einem erhöhten Sauerstoffverbrauch des Herzens. Dieser stellt gerade für Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen ein Risiko für das Auftreten von Myokardischämien und kardialer Dekompensation sowie anderer vitaler Komplikationen dar (Unverzagt et al., 2010). Um jene Komplikationen zu vermeiden bzw. einzudämmen, besteht die Möglichkeit der Verwendung eines gut steuerbaren  $\beta$ -Blockers mit kurzer Halbwertszeit, um die Zunahme des RR und der HF, besonders bei kardialen Risikopatienten, während der IT und ET zu begrenzen. Ein hierfür geeignetes Medikament ist der  $\beta$ -Blocker Esmolol. Es handelt sich hierbei um einen  $\beta_1$ -selektiven-Blocker mit einer ultra-kurzen Halbwertszeit von im Durchschnitt neuneinhalb Minuten (Barbier et al., 1995). Er inhibiert den  $\beta_1$ -Rezeptor (überwiegend im Herzmuskel) durch Konkurrenz mit den Katecholamin-bindenden Stellen und hemmt erst bei 40–100fach höherer Dosis die  $\beta_2$ -Rezeptoren im bronchialen und vaskulären System (Barbier et al., 1995). Barbier et al. (1995) beschreiben, dass Esmolol bei einer Dosis von 100 – 300  $\mu\text{g}/(\text{kg min})$   $\beta_1$ -selektiv bleibt und zu keinem klinisch relevanten Anstieg des Atemwegwiderstandes oder einem Bronchospasmus bei Patienten mit milder bis moderater chronisch obstruktiver Atemwegkrankung (COPD) führt.

Zur ergänzenden Untersuchung der oben genannten Fragestellung wurde die Anfertigung einer systematischen Übersichtsarbeit gewählt. Diese kann entsprechend der Oxfordkriterien der höchsten Evidenzklasse zugeordnet werden (Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (OCEBM) - Levels of Evidence; [www.cebm.net/index.aspx?o=5653](http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653)). Die Erstellung einer solchen bietet einen großen Vorteil im Vergleich zur Betrachtung einzelner bereits vorliegender Studien. Es erleichtert nicht nur dem praktizierenden Arzt eine optimale

Behandlungsfindung, sondern erhöht ebenso die Sicherheit für den Patienten sowie dessen bestmögliche individuelle Behandlung.

Ziegler et al. (2007) und ebenfalls Ressing et al. (2009) beschreiben den Nutzen und die Anwendung von systematischen Übersichtsarbeiten und Metaanalysen und zeigen damit sehr gut die Vorteile der Erstellung systemischer Übersichtsarbeiten zur Klärung bestimmter Fragestellungen, wie es ebenfalls in der vorliegenden Arbeit der Fall ist.

Bei der Betrachtung einzelner Studien zeigen sich häufig widersprüchliche Ergebnisse. Ziegler et al. (2007) beschreibt in seiner Arbeit, dass sich eine Therapie in einer Studie als wirksam und nützlich erweisen kann und in einer anderen Studie als schädlich beschrieben wird. Häufig führen auch geringe Fallzahlen dazu, dass kleine Effekte nicht signifikant sind. Mit Hilfe einer systematischen Übersichtsarbeit besteht die Möglichkeit, die unterschiedlichen Effekte einzelner Studien in einer gemeinsamen Arbeit zu analysieren und deren Vor- und Nachteile qualifiziert zu bewerten. Ein entscheidender Faktor ist dabei die Auswertung der Qualität aller Einzelstudien, die im Rahmen solcher Übersichtsarbeiten untersucht werden. Die Bedeutung eines Behandlungseffektes in einer Einzelstudie wird immer auch durch die Qualität beeinflusst und muss daher in deren Bewertung eingeschlossen werden (Ziegler et al., 2007). Um jene hohe Qualität einer systemischen Übersichtsarbeit zu gewährleisten und zu messen, kann eine Bewertung anhand des AMSTAR („A measurement tool for the assessment of multiple systematic reviews“) (Shea et al., 2009) vorgenommen werden. Auch in der hier vorliegenden Arbeit haben wir versucht, den Qualitätskriterien von AMSTAR zu entsprechen.

Systematische Übersichtsarbeiten geben einen Überblick über den aktuellen Stand der Forschung zu einer bestimmten Thematik und betrachten die gesamte Evidenz. Ziel der Arbeit ist es, an Hand einer vorab festgelegten Vorgehensweise alle zum Thema publizierten Studien mit möglichst hoher methodischer Qualität ausfindig zu machen, gegenüberzustellen und deren Ergebnisse unter Beachtung der statistischen und klinischen Heterogenität und möglicher Störgrößen zu analysieren. Die Metaanalyse stellt die Behandlungseffekte der eingeschlossenen Studien zusammenfassend dar, bei geringer Heterogenität ist eine Zusammenfassung zu einem gepoolten Effektschätzer möglich. Dadurch ist es möglich, einen Gesamtüberblick über einzelne Studien zu erhalten, diese besser zu bewerten und letztlich eine am Patienten orientierte Entscheidung über den Einsatz bestimmter Therapiemöglichkeiten zu finden (Ressing et al., 2009).

Aus den genannten Gründen handelt es sich bei der hier vorliegenden Arbeit um eine systematische Übersichtsarbeit. Bei der Erstellung wurde zunächst eine Fragestellung formuliert und entsprechend dieser eine Art Leitfaden mit Hilfe eines Studienprotokolls, welches die PICO-Kriterien (Patient, Intervention, Control, Outcome) (Higgins und Green, 2008, p. 84, Kapitel 5.1.1) beinhaltet (siehe unten), angefertigt. Im Ergebnisteil wurden die wichtigsten Merkmale der einzelnen Studien zusammengefasst und die Studienqualität bewertet. Anschließend erfolgte die Erfassung der Effektschätzer aller Einzelstudien und deren Visualisierung mittels Forest plots. Weiterhin wurde die methodische Heterogenität untersucht und diskutiert sowie in diesem Rahmen neben einer Sensibilitätsanalyse auch die Auswertung von Funnel plots durchgeführt. Abschließend wurden die Ergebnisse besprochen und bewertet und eine Schlussfolgerung im Sinne einer Handlungsempfehlung formuliert.

## 2 Methoden

Vor Beginn der Erstellung dieser systematischen Übersichtsarbeit erfolgte zunächst die Festlegung einer klinischen Fragestellung, welche gleichzeitig das Ziel der Studie darstellt. Diese wurde mit Hilfe der sogenannten PICO-Kriterien (Teilnehmer, Intervention, Vergleich, Endpunkt) definiert (Higgins und Green, 2008, p. 84, Kapitel 5.1.1), die im Rahmen eines prospektiv erstellten Protokolls festgehalten wurden. Dieses Studienprotokoll diente als Leitfaden für das gesamte Review. Es formuliert vorab die zu untersuchende Fragestellung und beschreibt die einzelnen Vorgehensweisen (Literaturrecherche, Ein- und Ausschlusskriterien, Auswertungsstrategien) genauer (Ressing et al., 2009). Es wurde durch die drei Doktorandinnen (Ann-Kristin Feutlinske, Astrid Förster und Anna-Maria Burgdorff) gemeinsam mit Frau Dr. rer. nat. Unverzagt erstellt und spiegelt sich inhaltlich im Methodenteil wider. Die entsprechende Methodik ist auch dem Bericht zu Esmolol zu entnehmen (Unverzagt et al., 2010). Die PICO-Kriterien selbst dienen gemeinsam mit der Festlegung des Studiendesigns einzuschließender Studien der Formulierung der klinischen Fragestellung und sind somit ein wichtiger Parameter zur Planung der systematischen Suche und zur Auswahl geeigneter Studien nach erfolgter Suche.

### 2.1 Kriterien zum Einschluss einer Studie in die systematische Übersichtsarbeit

#### 2.1.1 Studientypen

Eingeschlossen wurden randomisierte kontrollierte Studien, da sie ebenfalls das höchste Evidenzlevel besitzen (OCEBM - Levels of Evidence; [www.cebm.net/index.aspx?o=5653](http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653)). Mit Hilfe der Randomisierung werden die Patienten zufällig den jeweiligen Vergleichsgruppen zugeteilt. Damit soll gewährleistet werden, dass die Merkmale der einzelnen Probanden in allen zu untersuchenden Vergleichsgruppen möglichst gleich verteilt sind (Kabisch et al., 2011). Diese Studien mussten die Wirksamkeit einer Behandlung mit Esmolol im Vergleich zu einer Behandlung mit anderen Medikamenten untersuchen. Zulässige Studiendesigns hierfür waren Parallel-Gruppen oder ein faktorielles Design. Beobachtungsstudien wurden nur eingeschlossen, wenn aufgrund einer Propensity-Score Analyse die Strukturgleichheit der Behandlungsgruppen gewährleistet war.

Ausgeschlossen wurden alle nicht randomisierten Studien, wie Fall-Kontroll-Studien und Kohortenstudien, Beobachtungsstudien ohne Propensity-Score-Analyse als auch alle nicht deutsch- oder englischsprachig publizierten Studien.

#### 2.1.2 Patiententypen

Einbezogen wurden Studien mit Männern, Frauen und Kindern, bei denen im Rahmen eines ambulanten oder stationären operativen Eingriffs unter Allgemeinanästhesie eine Blutdruckerhöhung erwartet wurde oder ein akut behandlungsbedürftiger RR- Anstieg erfolgte.

#### 2.1.3 Interventionstypen

Es wurden Studien ausgewählt, welche die Behandlung mit Esmolol im Vergleich zu einem Placebo (P) oder einem anderen wirksamen Medikament untersuchten. Zu den mögli-

chen Medikamenten der Vergleichsgruppe zählen Opioide (Alfentanil), Lokalanästhetika (Lidocain), Hypnotika (Propofol), Calciumkanalblocker (Nicardipine), andere  $\beta$ -Blocker, Clonidin, Nitroglycerin und Magnesiumsulfat

#### 2.1.4 Zielkriterien

Der primäre Endpunkt (Hauptzielkriterium (HZK)) wurde definiert als Veränderung des systolischen Blutdrucks (SBP) zwischen der Baseline-Messung und dem maximalen Wert während der IT oder ET. Bei fehlender Angabe des SBP wurde der mittlere arterielle Blutdruck (MAP) verwendet.

Folgende sekundäre Endpunkte (Nebenzielkriterium (NZK)) wurden als Veränderungen zwischen Baseline und Intubation oder Extubation in folgenden hämodynamischen Parametern festgelegt:

- Herzfrequenz-Blutdruck-Produkt (RPP)
- HF
- Diastolischer Blutdruck (DBP)
- MAP (wenn nicht primärer Endpunkt).

Zusätzlich erfasst wurden:

- Letalität (jeglicher Ursache)
- Auftreten weiterer Nebenwirkungen (NW) (Hypotension, Bradykardie, Asthma, allerg. Reaktionen, weitere Komplikationen)
- Wechsel zu einem anderen blutdrucksenkenden Medikament.

## 2.2 Suchstrategie für die Identifikation der Studien

Die Suche wurde auf deutsch- und englischsprachige Studien begrenzt und beinhaltet den Zeitraum der 80er Jahre bis Januar 2012. Das genaue Jahr der Markteinführung von Esmolol konnte selbst durch erfolgte Nachfrage bei der Firma „Baxter“ und den stattgefundenen Literaturrecherchen nicht eindeutig ermittelt werden. Entsprechend eines Auszugs aus dem Deutschen Ärzteblatt von 1993 muss Esmolol zwischen 1987 und 1992 eingeführt worden sein (<http://www.aerzteblatt.de/pdf/90/18/a1361.pdf>). Erste Veröffentlichungen zu Esmolol, die auffindbar waren, stammen aus den 80er Jahren (Zaroslinski et al., 1982).

### 2.2.1 Elektronische Suche

Die Suche erfolgte am 03.06.2009 im Institut für Medizinische Epidemiologie, Biometrie und Informatik der Martin-Luther Universität Halle-Wittenberg gemeinsam mit Frau Dr. rer. nat. Unverzagt und den beiden anderen Doktorandinnen (Ann-Kristin Feutlinske und Astrid Förster), welche eine ähnliche Thematik zu Esmolol untersucht haben (Unverzagt et al., 2010). Gesucht wurde im Cochrane Register of Controlled Trials (The Cochrane Library Issue 1, 2009) sowie in den Datenbanken CENTRAL, EMBASE und MEDLINE. Die hierbei verwendete Suchstrategie (siehe Anlage 1) beinhaltete die Suchbegriffe Intervention (Esmolol), Indikation („Tachyarrythmias“; „hypertensive crisis“; „hypertension“) und Studiendesign („randomized trial“ or „randomized cross-over trial“). Weiterhin erfolgte die Suche nach dem Outcome „rate-pressure-product“. Nach durchgeführter Suche wurden die erhaltenen Literaturstellen durch die drei Doktorandinnen (Ann-Kristin Feutlinske, Astrid Förster und Anna-Maria Burgdorff) unabhängig voneinander auf ihren möglichen Einschluss in die Metaanalyse begutachtet.

Am 23.01.2012 erfolgte eine Aktualisierung der Suche aus dem Jahr 2009, um alle neueren Publikationen zwischen Juni 2009 und Januar 2012 ebenfalls in die hier vorliegende Arbeit einzubeziehen. Die Suchstrategie entsprach derjenigen, die bei der Erstsuche im Jahr 2009 angewendet wurde.

### 2.2.2 Weitere Quellen

Die Handsuche in den Referenzlisten eingeschlossener Studien bei der Herstellerfirma und in den Konferenzbänden (2000 – 2012) der unten aufgeführten Gesellschaften erfolgte ebenfalls durch alle drei Doktorandinnen (Ann-Kristin Feutlinske, Astrid Förster und Anna-Maria Burgdorff) direkt im Anschluss an die elektronische Suche. Sie ergab keine zusätzlichen potentiell relevanten Literaturstellen.

- American Heart Association (AHA) [Supplement-Bände von Circulation (<http://circ.ahajournals.org/misc/supplindex.shtml>)]
- American College of Cardiology (ACC) (<http://content.onlinejacc.org/supplements.dtl>)
- European Society of Cardiology (ESC), [European Heart Journal (EHJ)]
- European Society of Intensive Care (ESICM) [Intensive Care Medicine (<http://www.springerlink.com/content/100428/?sortorder=asc&v=condensed>)]
- Deutsche Gesellschaft für Kardiologie [Zeitschrift für Kardiologie (<http://www.springerlink.com/content/101585/>), Clinical Research in Cardiology (<http://www.springer.com/medicine/cardiology/journal/392>), Deutsche Gesellschaft für Kardiologie]
- Canadian Journal of Anesthesia
- International Anesthesia Research Society (<http://www.anesthesia-analgesia.org>)

## 2.3 Datensammlung und Analyse

### 2.3.1 Studienauswahl

Nach abgeschlossener Suche erfolgte eine Selektion der Studien anhand der Titel und Zusammenfassungen durch alle drei Doktorandinnen (Ann-Kristin Feutlinske, Astrid Förster und Anna-Maria Burgdorff) entsprechend der definierten Ein- und Ausschlusskriterien. Mit Hilfe dieser unabhängigen Bewertung sollten eine fehlerhafte Selektion vermieden und entsprechend der Themen keine Studien übersehen werden (Buscemi et al., 2006). Außerdem wurden eventuell noch notwendige und nicht vorhandene Veröffentlichungen angefordert. Die Einschätzung dieser wurde anschließend von jeweils zwei unabhängigen Doktorandinnen vorgenommen (die beiden des jeweils anderen Themas). Stellte sich dabei heraus, dass die Studie die Einschlusskriterien erfüllen könnte, erfolgte eine Bestellung des Volltextes. Dieser wurde dann von der Doktorandin des jeweiligen Themas gesichtet. Nach entsprechender Beurteilung der Informationen und erneuter Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien wurde die Auswahl zur Aufnahme in standardisierte Datenextraktionsformblätter getroffen. Gab es bezüglich der Beurteilung einzelner Studien Unsicherheiten, so wurden diese mit den zwei verbleibenden unabhängigen Doktorandinnen sowie Frau Dr. rer. nat. Unverzagt diskutiert. Nach definitiver Auswahl der Studien nahmen wir eine erneute Prüfung vor, um Sekundärpublikationen einer Studie zu erkennen.

### 2.3.2 Datenextraktion und Management

Die Daten wurden durch jeweils einen Reviewer (Ann-Kristin Feutlinske, Astrid Förster oder Anna-Maria Burgdorff) anhand eines Datenextraktionsformulars, welches entsprechend der Fragestellung und dem Ziel des Reviews entworfen wurde, erhoben und im Review Manager 5.0.24 verarbeitet. Im Falle von Informationslücken wurden die Autoren betreffender Studien, die ab 2000 veröffentlicht wurden, kontaktiert, um die fehlenden Daten zu erhalten. Bei zweifelhaften oder schwer auswertbaren Daten wurden auch hier die zwei übrigen Doktorandinnen (Ann-Kristin Feutlinske, Astrid Förster oder Anna-Maria Burgdorff) und Frau Dr. rer. nat. Unverzagt hinzugezogen, um nach Diskussion im gemeinsamen Konsens eine Lösung zu finden.

Die extrahierten Daten enthielten folgende Informationen:

1. Allgemein: Titel, Autor, Quelle, Kontaktdaten, Land, Sprache, Publikationsjahr und Förderung der Studie;
2. Studiencharakteristik mit Studiendesign, Studienprotokoll und Studiendauer;
3. Patientencharakteristiken beinhaltete Einschlusskriterien, Ausschlusskriterien, Stichprobenumfang, Altersbegrenzung und allgemeine Baseline-Daten (Alter, Gewicht, Größe, ASA, Einnahme anderer Medikamente, RPP, Herzfrequenz, SBP, DBP, MAP);
4. Interventionen mit Art der Behandlung, Dosierung der Medikamente und Applikation der Medikamente;
5. primäre und sekundäre Endpunkte.

### 2.3.3 Einschätzung der methodischen Qualität der auszuwertenden Studien

Die Einschätzung der Qualität erfolgte durch die Doktorandin des jeweiligen Themas (in diesem Fall Anna-Maria Burgdorff) anhand von sechs auf den veröffentlichten Studienberichten basierenden speziellen Fragestellungen.

War die Einschätzung nur schwer möglich, wurden Unsicherheiten durch Diskussion mit einer der anderen beiden Doktorandinnen (Ann-Kristin Feutlinske oder Astrid Förster) oder Frau Dr. rer. nat. Unverzagt ausgeräumt. Folgende Fragestellungen (Higgins und Green, 2011, Kapitel 8.5) wurden bewertet:

1. Wie wurden die Randomisierungslisten erstellt?
2. Wie wird die Geheimhaltung der Randomisierungszuweisung des nächsten Patienten gewährleistet?
3. Erfolgte die Verblindung der Teilnehmer, Ärzte und der Endpunktermittler des primären Endpunktes?
4. Liegt eine unvollständige Ermittlung des primären Endpunktes vor? (Wurden plausible Gründe für fehlende Werte in der Auswertung angegeben?)
5. Wird über alle im Protokoll festgelegten Endpunkte berichtet?
6. Existieren weitere Fehlerquellen (z. B. cross-over Effekte)?

Im Rahmen der Einschätzungen wurden folgende Beurteilungen (Higgins und Green, 2011, Kapitel 8.6) verwendet:

- „Ja“ (geringes Risiko von Bias)
- „Nein“ (hohes Risiko von Bias)
- „Unklar“ (unbekanntes Risiko von Bias oder nicht relevante Daten)

### 2.3.4 Maße zur Einschätzung des Behandlungseffekts

Zur Einschätzung der HZK erfolgte die Auswertung des maximalen Anstiegs des SBP nach Gabe von Esmolol in den Behandlungsgruppen im Vergleich zum maximalen SBP der jeweiligen Kontrollgruppe. Bei Studien ohne Angabe des SBP erfolgte der Vergleich des maximalen MAP beider Gruppen. Gab es Studien mit verschiedenen Esmolol- bzw. Vergleichsgruppen, wurden deren Werte als gepoolte Mittelwerte und Standardabweichungen ausgewertet. Die Untersuchungen erfolgten getrennt für den Zeitraum der IT und ET. Der Behandlungseffekt wurde anhand der maximalen RR-Werte beider Gruppen beurteilt. Im Rahmen der NZK wurden die maximale HF, der maximale diastolische und, wenn nicht als primärer Endpunkt verwendet, der maximale MAP sowie das maximale RPP und alle aufgetretenen NW ausgewertet.

Untersucht werden sollte, ob Esmolol den RR- und HF-Anstieg im Rahmen der IT oder ET abschwächt und somit den vermeintlich erhöhten Sauerstoffverbrauch des Herzens vermindert. Die Maximalwerte beider Behandlungsgruppen wurden mit deren Standardabweichungen extrahiert und damit in jeder Studie die mittlere Differenz (MD) und das jeweilige 95% Konfidenzintervall (KI) ermittelt. Mit Hilfe der Konfidenzintervalle ist eine Einschätzung der statistischen Signifikanz möglich. D. h., enthält das KI nicht den „Wert 0“, so liegt ein signifikantes Ergebnis vor (Bender und Lange, 2007). Die Bewertung der aufgetretenen NW erfolgte durch deskriptive Beschreibung und Angabe der Häufigkeiten ihres Auftretens.

### 2.3.5 Umgang mit fehlenden Daten

Die Übersichtsarbeit beurteilt die veröffentlichten Messergebnisse. Dabei gilt zunächst für alle Studien, die ab dem Jahr 2000 publiziert wurden, dass im Falle fehlender Daten der Autor mit der Bitte nach der Übermittlung eben dieser Daten kontaktiert wurde. Unterblieb eine solche Übermittlung, wurden diese Studien nicht in die Metaanalyse mit einbezogen, sondern einzeln beschrieben und mit den Ergebnissen der Metaanalyse verglichen. Gleiches galt für Studien, bei denen aufgrund der frühen Veröffentlichung (vor 2000) eine Kontaktaufnahme mit dem Autor nicht möglich war.

### 2.3.6 Bewertung der Heterogenität

Die Beurteilung der Heterogenität erfolgte sowohl aus klinischer als auch statistischer Sicht. Zum einen wurde die Heterogenität der Therapieeffekte mit Hilfe eines Chi-Quadrat-Tests analysiert und anhand des zugehörigen  $p$ -Wertes beurteilt. Zum anderen wurde der  $I^2$ -Test zur Quantifizierung der Heterogenität verwendet. Mit dessen Hilfe wurde ermittelt, zu welchem Anteil die Variabilität der Effekte auf die Heterogenität zwischen den Studien zurückzuführen ist und nicht auf Zufälle. Dieser wird wie folgt ausgewertet (Higgins und Green, 2011, Kap. 9.5.2):

- 0% – 40% : geringe Heterogenität;
- 30% – 60% : zeigt eine moderate oder mäßige Heterogenität;
- 50% – 90% : zeigt eine wesentliche Heterogenität;
- 75% – 100% : es liegt eine beträchtliche Heterogenität vor.

Gibt es zwischen den einzelnen Studien eine beträchtliche klinische oder statistische vor allem auf die Studienqualität bezogene Heterogenität, wurde von einer Metaanalyse abgesehen.



Die möglichen Ursachen dieser Heterogenität wurden diskutiert und in Sensibilitätsanalysen untersucht.

### 2.3.7 *Bewertung des Veröffentlichungsbias*

Die Beurteilung des Verzerrungsrisikos durch Veröffentlichung erfolgte mittels Funnel plots. Es wurde jedoch im Rahmen der Suche versucht, alle unveröffentlichten Studien durch eine Suche in verschiedenen Quellen (mehrere elektronische Datenbanken, Referenzlisten, Konferenzbände) zu finden. Im sogenannten Funnel plot entsteht eine Punktwolke. Diese repräsentiert die individuellen Effekte aller einzelnen eingeschlossenen Studien gegen die Studiengröße. Bildlich ergibt sich bei fehlendem Veröffentlichungsbias eine Trichterform. Grund hierfür ist, dass die Effekte kleinerer Studien ein größeres Streupotential haben als die größerer Studien. Ist der Trichter symmetrisch, kann davon ausgegangen werden, dass eine Publikationsbias ausgeschlossen ist. Handelt es sich jedoch um einen asymmetrischen Trichter, das heißt, dass dieser an einer Seite abgeschnitten ist, fehlen sehr wahrscheinlich ein Teil der Studien. Sollte Letzteres eintreffen, sind die Ergebnisse des Reviews anzuzweifeln (Kahn et al., 2004, S. 56–58).

### 2.3.8 *Datensynthese*

Alle Daten wurden mit der aktuellen Version des Review Managers 5.1 analysiert. Aufgrund der zu erwartenden Heterogenität und Variabilität zwischen den einzelnen Studien wurden alle veröffentlichten Studienergebnisse anhand des Random-Effect-Modells zusammengefasst. Dieses Modell geht davon aus, dass die Verteilung der Effekte von der einzelnen Studiencharakteristik abhängt (Higgins und Green, 2011, Kapitel 9.5.4). Stetige Zielkriterien wurden mit Hilfe der inversen Varianzmethode ausgewertet. In diesem Fall haben größere Studien mit genaueren Effektschätzern ein größeres Gewicht als jene kleinen Studien mit ungenaueren Effektschätzern. Die Folge dieser Methode ist, dass der Vorteil der Randomisierung auch bei gepoolten Werten nicht verloren geht (Kahn et al., 2004, S. 65–66). Die Darstellung der zusammengefassten Effektmaße und Ergebnisse der Einzelstudien erfolgte mit ihren 95% KI in Forest plots.

### 2.3.9 *Subgruppenanalyse und Sensitivitätsanalyse*

Die Subgruppenanalyse erfolgte anhand der Auswertung folgender Kontrollgruppen:

1. Esmolol (E) vs. Placebo (P);
2. Esmolol vs. anderes Medikament.

Mit Hilfe der Sensitivitätsanalyse soll ermittelt werden, ob die Ergebnisse von willkürlichen oder unklaren Entscheidungen abhängen (z.B. der Wahl der Einschlusskriterien) (Higgins und Green, 2011 Kapitel 9.7). Nicht alle Einflussfaktoren müssen schon zu Beginn der Erstellung einer Übersichtsarbeit bekannt sein. Einige können möglicherweise erst im Entstehungsprozess als relevant identifiziert werden (Higgins und Green, 2011 Kapitel 9.7). Dabei wurden folgende Heterogenitätsquellen beachtet und diskutiert:

1. Studienpopulationsgröße,
2. Vor- bzw. Begleiterkrankungen,
3. Art des Eingriffes,
4. Dauermedikation und Prämedikation,

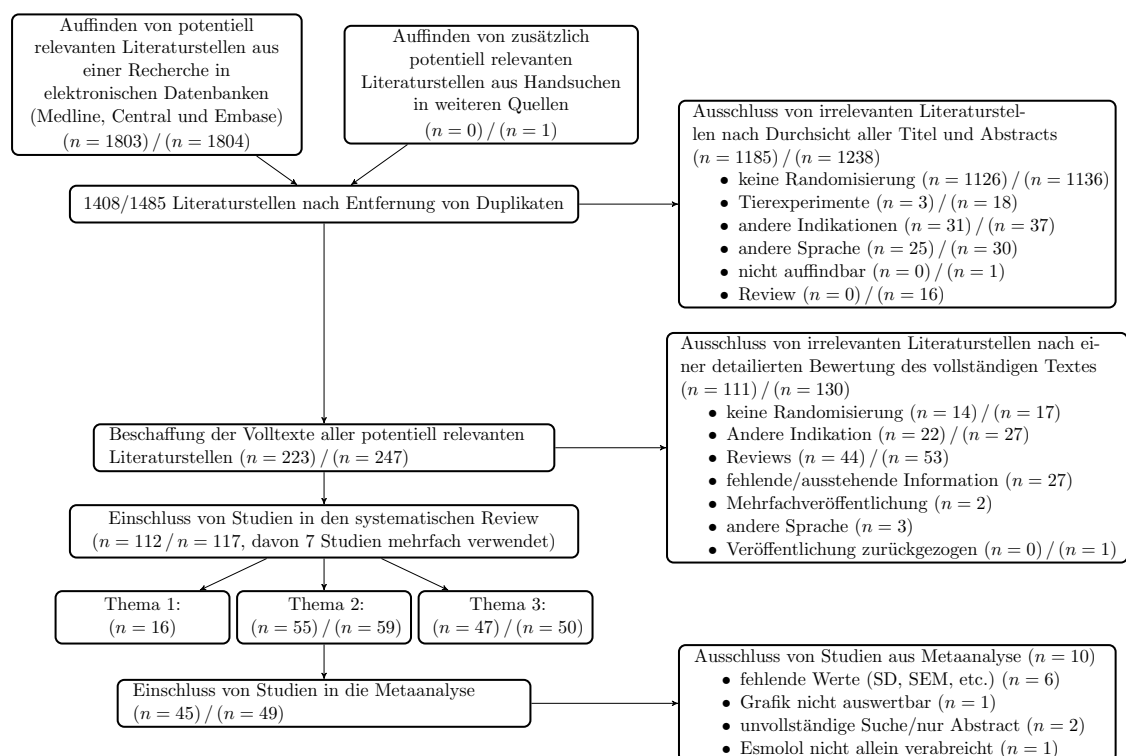
5. Charakteristika der Esmololgabe,
6. zusätzliche Medikamente (Therapie der Nebenwirkungen),
7. risk of bias (=Verzerrungsrisiko) in den Studien.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Beschreibung der Studien

##### 3.1.1 Suchergebnisse

Die Suche in allen drei Datenbanken ergab 1803 Studien. Nach Entfernen der Duplikationen umfasste das Suchergebnis noch 1408 Studien. Jeder Titel und, falls vorhanden, jedes Abstract wurde von zwei voneinander unabhängigen Reviewern gelesen und bewertet. Jede Publikation, die möglicherweise die im Protokoll festgelegten Einschlusskriterien erfüllte, wurde angefordert. Aufgrund fehlender Randomisierung, Tierexperimenten, anderer Sprache und Indikation erfolgte die Beschaffung von 223 Volltexten, die nach Themen gesichtet und dem jeweiligen Doktoranden zum Lesen zugeteilt wurden. Von diesen wurden abermals 111 aufgrund fehlender Randomisierung, anderer Indikation und Sprache, fehlender Informationen, Mehrfachveröffentlichung oder, weil es sich um Reviews handelte, ausgeschlossen. Daraus ergab sich der Einschluss von 55 Studien in das systematische Review, von denen wiederum 45 Studien in die Metaanalyse eingingen. Alle anderen kamen wegen fehlender Angaben, nicht auswertbarer Grafiken oder dem Fehlen eines Volltextes nicht für die Metaanalyse in Betracht.



**Abb. 1:** Flussdiagramm nach dem Prisma Statement mit Ergebnissen der Suche aus 2009/2012

Im Januar 2012 führten wir eine Aktualisierung der Suchergebnisse mit identischem Vorgehen und der oben beschriebenen Suchstrategie durch. Dabei wurden anhand der elektronischen Suche 77 neue Studien und nach Durchsicht der Referenzlisten eine weitere relevante Studie gefunden. Das neue Suchergebnis umfasste somit 1485 potentielle

Literaturstellen, von denen 247 Volltexte beschafft wurden und letzten Endes 49 Studien in die Metaanalyse eingeschlossen werden konnten. Abbildung 1 zeigt ein Flussdiagramm nach den Kriterien des Prisma-Statements (Moher et al., 2009). Anhand dessen lassen sich die einzelnen Schritte bis zum Auffinden der endgültig eingeschlossenen Studien gut nachvollziehen. Der bei der Firma „Baxter“ vorliegende Bericht (Unverzagt et al., 2010) berücksichtigt nur die Erstsuche und beinhaltet auch Studien, die nach erneuter Diskussion (gemeinsam mit Frau Dr. rer. nat. Unverzagt) und versuchter Auswertung der Ergebnisse aus den später genannten Gründen ausgeschlossen werden mussten.

#### 3.1.2 Eingeschlossene Studien

Die 49 für die Metaanalyse geeigneten Studien wurden in 16 verschiedenen Ländern durchgeführt und umfassten 3386 Patienten. Zu den beteiligten Ländern zählten die USA (13 Studien), Indien (9 Studien), UK (6 Studien), Türkei (4 Studien), Kanada (3 Studien) Taiwan, Finnland und die Schweiz (jeweils 2 Studien pro Land) sowie Spanien, China, Frankreich, Griechenland, Japan, Deutschland, Malaysia (jeweils eine Studie pro Land) und eine Studie, die in Österreich, den USA und Frankreich parallel durchgeführt worden ist. Die Anzahl der Probanden schwankte in den einzelnen Studien zwischen 14 Patienten (O'Dwyer et al., 1993) und 548 Patienten (Miller et al., 1991).

Alle eingeschlossenen Studien waren randomisiert und bei 39 der 49 Studien (80%) wurde die Gabe der Studienmedikamente im doppel-blind Design durchgeführt. In zwei Studien (Ebert et al., 1989; O'Dwyer et al., 1993) waren sowohl der Beobachter als auch der Verabreicher der Studienmedikamente verblindet, in einer weiteren (Unal et al., 2008) lediglich der Beobachter. Bei allen drei genannten war nicht ersichtlich, ob die Patienten ebenfalls verblindet worden waren. Das Design von Feng et al. (1996) entsprach einer Einfachverblindung, während Atlee et al. (2000) und Kurian et al. (2001) ohne Verblindung arbeiteten. In vier Studien (Sharma et al., 1995; Gong und Luo, 1999; Sharma et al., 2006; Gupta et al., 2009) fehlten weitere Angabe bezüglich der Verblindung.

Nach Betrachtung des Patientenkollektives ergaben sich die hier nachfolgenden Ergebnisse. Das Alter der an den Studien beteiligten Probanden lag zwischen 15 und 85 Jahren. Lediglich in zwei Studien wurden unter 18-jährige Probanden eingeschlossen. Hierbei handelte es sich um die Studien von Venkatesha et al. (2002) mit einer Altersspanne von 15 – 40 Jahren und Kindler et al. (1996) mit Probanden zwischen 17 und 70 Jahren. In beiden Studien erfolgte keine gesonderte Auswertung oder Beachtung der Patienten unter 18 Jahren. Die meisten der eingeschlossenen Studien betrachteten Probanden im Alter von 40 bis 60 Jahren. In den Studien von Ebert et al. (1989) und Vucevic et al. (1992) fehlten die Angaben zum Alter der Patienten. In 34 von 49 eingeschlossenen Studien (69%) fanden sich Angaben zum Geschlecht. Diese bezogen sich auf 2596 Patienten, von denen 49% weiblich und 51% männlich waren. Kovac et al. (1992) und Kindler et al. (1996) untersuchten nur Frauen, wohingegen Gold et al. (1989) und Singh et al. (1995) lediglich Männer einschlossen. Levitt und Dresden (2001) hatten ebenfalls zu 93% männliche Probanden in ihrer Studie. Die Beurteilung des körperlichen Zustandes der Probanden und somit ein Einschlusskriterium war in 88% (43/49) der Studien die Einteilung nach der American Society of Anesthesiologists-Klassifikation (Tab. 1). 30 Studien schlossen Patienten mit ASA I/II ein. In fünf weiteren Studien wurden Patienten mit ASA II/III und in den Studien von Ebert et al. (1989) und von Harrison et al. (1987) mit ASA III/IV betrachtet. Drei

Studien bezogen sich auf Patienten mit ASA I–III, eine Studie auf ASA II–IV (Helfman et al., 1991) und zwei Studien schlossen sogar Patienten der Klassen ASA I–IV (Parnass et al., 1990; Miller et al., 1991) ein. Daraus ergaben sich auch die wichtigsten Unterschiede in den Gruppenmerkmalen zwischen den einzelnen Studien (Tab. 2). In sechs Studien lagen bei den eingeschlossenen Probanden unterschiedliche Grunderkrankungen vor und in zehn Studien erhielten die Patienten bis zum Operationstag ihre Dauermedikation (Tab. 8). Dies traf in allen übrigen Studien nicht zu oder Erläuterungen hierzu fehlten. Einige definierten eine bestehende Dauermedikation sogar als Ausschlusskriterium. Weiterhin gab es eine Studie (Louizoz et al., 2007), in der nur Raucher eingeschlossen wurden und eine weitere (Levitt und Dresden, 2001), in der alle Patienten an einem Schädeltrauma litten. Die Gruppenmerkmale (Charakteristik der Esmolol- und Vergleichsgruppe, wie beispielsweise Verteilung von Vorerkrankungen oder Dauermedikation) innerhalb der einzelnen Studien wiesen keine signifikanten Unterschiede auf. Eine Ausnahme war die Studie von Atlee et al. (2000). Die Patienten der Esmololgruppe litten mit 11 von 34 signifikant häufiger an Hypertension (32%,  $p \leq 0,05$ ) als jene der Vergleichsgruppen (Nicardipingruppe 16%; 5/31, Nicardipin-Esmolol-Kombinationsgruppe 19%; 6/32). Entscheidend war für uns der Anteil im Vergleich mit der Placebogruppe. Hier hatte lediglich einer von 35 Probanden eine Hypertension (3%).

Von insgesamt 3386 Patienten gingen nach Ausschluss von 54 aus insgesamt 12 Studien nur 3332 in die Analyse ein. Die genauen Angaben zum Patientenkollektiv können der Tab. 2 entnommen werden. Bei Auswertung der einzelnen Interventionen zeigte sich, dass 35 Studien Patienten verschiedener elektiver Eingriffe in ihre Untersuchungen einschlossen (Tab. 3 und 4). Dabei gab es in 14 Studien keine näheren Angaben zur Art des Eingriffes. Zehn der 35 (29%) Studien führten nicht-kardiale Eingriffe durch. Die verbleibenden elf Studien waren unterschiedlichen Fachgebieten zugeordnet (Tab. 3 und 4). In fünf Studien erhielten die Patienten einen Koronararterienbypass bzw. wurden einem Eingriff an den Koronararterien unterzogen (Harrison et al. 1987, O'Dwyern et al., 1993; Kurian et al., 2001; Arar et al., 2007; Erdil et al., 2009). Sechs weitere Studien schlossen Patienten mit Bandscheibenoperation (Unal et al., 2008), Allgemeinanästhesie (Bensky et al., 2000), Sinus- und Septoplastik (Campagni et al. 1999), Kolektomie (Gong und Luo, 1999), einer Kombination aus HNO (Hals-Nasen-Ohren)-, Augen-, und WS-Operationen (Schäffer et al., 1994) und Karotisendarterektomie (Cucchiara et al., 1986) ein. Levitt und Dresden (2001) betrachteten lediglich Patienten mit Schädeltraumen nach Unfall oder Sturz, welche teilweise pathologische Veränderungen in der kranialen Computertomographie aufwiesen. Bei zwei Studien fehlten jegliche Angaben zur Art des Eingriffes (Korpien et al., 1995, 1995a). Der Vergleich Esmolol vs. Placebo erfolgte in 42 Studien (Tab. 3). Davon wurden in 14 Studien unterschiedliche Esmololkonzentrationen gegen ein Placebo getestet. Hier fand Esmolol in 13 Studien als Bolus und einmal als Kombination aus Bolus und Infusion seine Anwendung. Die restlichen 28 Studien verwendeten nur eine Esmololkonzentration im Vergleich mit der Kontrollgruppe (Placebo). Esmolol wurde in diesen Fällen fünfzehnmal als Bolus, siebenmal als Infusion und sechsmal in Kombination verwendet. Weitere sieben Studien untersuchten Esmolol gegen mindestens ein weiteres wirksames Medikament (Tab. 4). Als Bolus wurde das Medikament hier viermal, als Infusion zweimal und als Kombination einmal verwendet. Unterschiede zwischen den Studien gab es bei den verabreichten Medikamenten im Rahmen der Anästhesie. In der Studie von Feng et al. (1996) war die Gabe von Thiopental in der

Esmololgruppe 21% höher als in den Vergleichsgruppen. Grillo et al. (2003) verabreichten der Placebogruppe eine signifikant höhere Dosis an Fentanyl, während bei Smith et al. (1991) die Esmololgruppe gegenüber der Vergleichsgruppe signifikant mehr Propofol erhielt. Die Beschreibung der gewählten Endpunkte ergab, dass als primärer Endpunkt in 76% (37/49) der Studien der SBP und in 24% (12/49) der MAP ausgewertet wurde. Die sekundären Endpunkte HF, DBP, MAP und RPP wurden in 98% (48/49), 43% (21/49), 25% (12/49) und 20% (10/49) aller Studien bewertet. Nebenwirkungen traten in 53% (26/49) der eingeschlossenen Studien auf. Hierunter zählten Hypotension, Hypertension, Bradykardie, Tachykardie, Myokardischämie, EKG (Elektrokardiogramm)-Veränderungen (z. B. Rhythmusstörungen, ST-Streckenveränderungen), pulmonale Nebengeräusche, Bronchospasmus, Agitation, Schmerzen, Übelkeit und Blutungen. Angaben zur Letalität fanden sich nur bei Miller et al., (1991). Hier blieben Todesfälle aus. Die einzelnen Nebenwirkungen in den Studien sind der Tab. 5 zu entnehmen. Die Verwendung zusätzlicher Medikamente zur Therapie von im Rahmen der Behandlung aufgetretener Hyper- oder Hypotension wurde in 15 Studien beschrieben. Bei diesen handelte es sich in acht Studien um zusätzliche blutdrucksenkende Medikamente (Tab. 6).

### 3.1.3 Ausgeschlossene Studien

Zehn Studien wurden von der Metaanalyse ausgeschlossen. Die Ausschlussgründe sind der Tab. 7 zu entnehmen. Die hier folgende Beschreibung gibt einen kurzen Überblick über die einzelnen Studien.

Oxorn et al. (1990) untersuchten an 48 Patientinnen der Klasse ASA I und II die mögliche Prävention durch Esmolol bei perioperativer Hypertension und Tachykardie. Dabei verglichen die Autoren in einer randomisierten doppel-blind Studie Esmolol gegen ein Placebo. Esmolol wurde hierbei in zwei unterschiedlichen Dosen verabreicht. Erfasst wurden HF, SBP, DBP, MAP und NW. Im Rahmen der Auswertung waren lediglich zur HF und zum SBP (ohne Angabe von Standardfehler/-abweichung) Angaben für den gesamten Beobachtungszeitraum zu entnehmen. Die Studie zeigt, dass Esmolol keinen signifikanten präventiven Einfluss auf eine perioperative Hypertonie besitzt, jedoch im Vergleich zum Placebo durch beide Esmololdosen ventrikulären Arrhythmien signifikant vorgebeugt werden konnte (ventrikuläre Extrasystolen E:  $n = 3$ ; P:  $n = 8$ ).

Chung et al. (1992) verglichen in ihrer Studie Fentanyl in zwei unterschiedlichen Dosen (2 oder 5  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) gegen Esmolol (2  $\text{mg}/\text{kg}$ ). Bei der durchgeführten Studie verwendeten die Autoren ein randomisiertes doppel-blind Design. Eingeschlossen wurden 102 Probanden der ASA I und II Klassifikation. Es wurden HF und RR erfasst. Es waren nach erfolgter IT lediglich zwei Werte zu den Endpunkten aus der Grafik ermittelbar. Die Autoren beschreiben in allen Gruppen nach erfolgter Intubation einen Anstieg der HF. Dieser war innerhalb der 5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  Fentanylgruppe geringer als in der Esmololgruppe. Gleiches galt im Bezug auf den Anstieg des RR. Abgesehen von einem Patienten (Fentanylgruppe) mit Apnoe kam es zu keinen weiteren NW.

In der Studie von Wang et al. (1994) wurde im Vergleich gegen ein Placebo der Einfluss von Esmolol auf die hämodynamischen Parameter untersucht. Eingeschlossen wurden 200 Erwachsene mit ASA I und II. Endpunkte waren HF, SBP, DBP und MAP. Die Angabe des Standardfehlers war lediglich einer Grafik zu entnehmen, die aufgrund unterschiedlicher Ausschläge um den maximalen Wert nicht ohne erheblichen Bias zu verwenden war. Von

den in der Studie festgelegten Endpunkten waren aus der Grafik nur Werte für HF und SBP zu allen Beobachtungszeitpunkten zu entnehmen. Die Autoren beschreiben in allen Gruppen einen deutlichen Anstieg der hämodynamischen Parameter im Rahmen der IT. Bei Betrachtung der Ergebnisse lässt sich bei Gabe von 40 mg bzw. 60 mg Esmolol gegenüber dem Placebo ein signifikant geringerer Anstieg von HF, SBP, MAP und DBP erkennen. Die häufigsten NW waren Tachykardie und Hypertension. In der Placebogruppe kam es bei 26% der Patienten zu einer Tachykardie. In den Esmololgruppen sank die Zahl der Nebenwirkungen mit steigender Dosis des Testmedikaments (20 mg 20%, 40 mg 14%, 60 mg 4%). Eine Hypertension entwickelten 36% der Patienten in der Placebogruppe. Im Vergleich dazu entwickelten die Patienten der Esmololgruppe bei 20 mg in 38%, bei 40 mg in 18% und bei 60 mg in 6% der Fälle eine Hypertension. In beiden Vergleichsgruppen entwickelte je ein Patient eine bradykarde Rhythmusstörung.

Eine weitere Studie, die nicht in die Metaanalyse einging, ist Johansen et al. (1998). Die Autoren untersuchten die Fähigkeit von Esmolol, die minimal alveoläre Isofluran-Konzentration mit und ohne Anwesenheit von Alfentanil zu reduzieren. Dabei wurden 100 Patienten der ASA I–III Klassifikation in fünf Gruppen randomisiert. Die Studie ergab eine signifikante Senkung der MAC (minimale alveoläre Konzentration) für Isofluran durch Alfentanil allein oder in Kombination mit einer hohen Dosis an Esmolol. Sowohl Esmolol als auch Alfentanil führten im Rahmen von Laryngoskopie und IT zu einer signifikanten Senkung von HF und RR.

Fuhrman et al. (1992) randomisierten 42 ASA I–II Patienten in einem doppel-blind Design. Es fand ein Vergleich des Einflusses von Esmolol und Alfentanil auf die hämodynamischen Parameter im Rahmen der ET und im Notfall statt. Der Vergleich beider Medikamente erfolgte gegen ein Placebo. HF als auch RR sowie das Auftreten von Übelkeit und Erbrechen wurden registriert. Die Ergebnisse zeigten ein selteneres Auftreten von Übelkeit und Erbrechen in der Placebogruppe (P: 0/14; A: 3/14; E 5/14). Sowohl die ET als auch die Notfälle führten zu einem signifikanten Anstieg von HF und RR in der Placebogruppe. Innerhalb der Alfentanilgruppe konnte eine signifikante Kontrolle der Parameter während auftretender Notfälle festgestellt werden. Dennoch bestand ein signifikanter Anstieg von HF und RR während der ET, welcher in der Esmololgruppe nicht zu beobachten war. Die Esmololgruppe zeigte sowohl während der ET als auch im Notfall stabilere Parameter. Da innerhalb der Grafiken keine Angaben zur Standardabweichung gemacht wurden, war eine Metaanalyse nicht möglich. Selbiges Problem fand sich bei Dyson et al. (1990). In der vorliegenden Studie wurde Esmolol in drei unterschiedlichen Dosen (1, 1,5 und 2 mg/kg) gegen ein Placebo verglichen und dessen Auswirkung auf das kardiovaskuläre System während der ET beobachtet. Hierfür wurden 40 ASA I+II Patienten in vier Gruppen randomisiert. Für die Auswertung wurden RR und HF bestimmt. Die Ergebnisse zeigten einen signifikant höheren Anstieg der HF innerhalb der Placebogruppe. Dies galt auch für den RR-Anstieg und das RPP. Alle Esmololgruppen wiesen eine signifikant geringere HF auf. Mit Ausnahme von lebendigen Träumen bei einem Patienten der Esmololgruppe traten keine NW auf.

In der Studie von Taneja et al. (2003) wurde der Effekt von Lidocain und Esmolol auf die kardiovaskuläre Antwort nach IT verglichen. Dafür wurden 60 Patienten der ASA I Klassifikation in drei Gruppen randomisiert (Placebo, Esmolol, Lidocain). RR und HF waren die zu untersuchenden Endpunkte. Esmolol wies einen signifikanten Vorteil bei der

Reduktion von HF und SBP gegenüber Lidocain oder einem Placebo auf. Bei Betrachtung des DBP und des MAP war diese Signifikanz jedoch nicht nachweisbar. Keiner der Patienten entwickelte eine Hypotension, Bradykardie oder andere NW. Insgesamt konnte die Studie nicht in die Metaanalyse aufgenommen werden, da jegliche Angaben zu Maximalwerten fehlten.

Auch Shree et al. (2003) untersuchten die Wirkung von Esmolol in unterschiedlichen Dosen gegenüber Lidocain auf kardiovaskuläre Reaktionen im Rahmen der IT. Vierzig ASA I und II Patienten wurden in vier Gruppen randomisiert. Dabei wurde Esmolol als 3 mg/kg Bolus sechs Minuten vor IT, als 0,5 mg/(kg min) per Infusion ebenfalls sechs Minuten vor IT, als 3 mg/kg Bolus drei Minuten vor IT und Lidocain als 1,5 mg/kg Bolus drei Minuten vor IT verabreicht. HF, SBP, DBP und MAP wurden minütlich gemessen. Die Ergebnisse zeigten zum Zeitpunkt der IT in der Lidocaingruppe signifikant höhere Werte von SBP, MAP und RPP im Vergleich zu den ersten beiden Esmololgruppen. Auch der Anstieg der HF und des RPP war signifikant höher als in den verbleibenden Gruppen. Innerhalb der Esmololgruppen zeigte die Gabe von 3 mg/kg als Bolus sechs Minuten vor IT deutliche Vorteile gegenüber den anderen beiden Esmololgruppen im Bezug auf HF und RPP. Auftretende Hypotensionen in der Esmololgruppe korrelierten mit dem Alter der Patienten. Die Studie konnte aufgrund aus der Grafik nicht entnehmbarer Standardabweichungen nicht in die Metaanalyse eingehen.

Eine weitere Studie von Diker et al. (1996) bewertete den Effekt einer Single-Bolus-Dosis von Esmolol auf die hämodynamischen Parameter während der IT. Aufgrund der Unvollständigkeit der Studie war eine Metaanalyse nicht möglich. Die Autoren schlossen 21 ASA I und II Patienten in ihre Beobachtung ein. Die Esmololgruppe erhielt einen Bolus von 150 mg im Vergleich zur Placebogruppe. Die Ergebnisse zeigten einen signifikant geringeren Anstieg des MAP innerhalb der Esmololgruppe. Die HF stieg in beiden Gruppen während der IT an, wobei die Esmololgruppe eine geringere Reduktion aufwies.

Kapnoudhis et al. (1982) untersuchten ebenfalls die Wirkung von Esmolol gegenüber Fentanyl auf die hämodynamische Reaktion bei kardialen Risikopatienten im Rahmen der IT. Hierfür schlossen die Autoren 66 ASA II–IV Patienten mit chronisch stabiler Hypertension oder Angina ein. Es erfolgte eine Randomisierung nach doppel-blind und doppel-Attrappen Design in drei Gruppen (Fentanyl 500 µg; Esmolol 100 mg (E 100) und Esmolol 200 mg (E 200)). RR und HF wurden aufgezeichnet. Nach IT zeigten sich in der E200 Gruppe stabile Werte im Vergleich zum Baseline für den MAP, DBP und SBP. In der E100 Gruppe kam es bezüglich dieser Parameter zu einem Anstieg und in der Fentanylgruppe zu einer Reduktion. Als NW beschrieben die Autoren ein signifikant höheres Vorkommen einer Hypotension in der Fentanylgruppe. Eine Myokardischämie wurde nicht beobachtet. Die vorliegenden Grafiken der Studie waren nicht auswertbar und somit eine Metaanalyse nicht möglich.

### **3.2 Einschätzung der methodischen Qualität der eingeschlossenen Studien**

Die methodische Qualität wurde ebenfalls im Bericht von Unverzagt et al. (2010) ausgewertet und in Tabellenform aufgeführt.



### 3.2.1 Generierung der Zufallsfolge

In 42 (Tab. 8) von 49 (86%) der eingeschlossenen Studien fehlte jede Angabe zur Generierung der Zahlenfolgen. Bei 7/49 (14%) Studien fanden sich adäquate Angaben zur Erzeugung der Zahlenfolge. Fünf Studien (Helfman et al., 1991; Singh et al., 1995; Kindler et al., 1996; Ugur et al., 2007; Singh et al., 2010) benutzten Computer-generierte Listen. Fernandez-Galinski et al. (2004) verwendeten eine vordefinierte Liste und Gupta et al. (2009) eine vertauschte Blockrandomisation.

### 3.2.2 Verdeckte Therapiezuweisung

Lediglich in elf von 49 (22%) eingeschlossenen Studien beschrieben die Verfasser die Therapiezuweisung (Tab. 8). In den verbliebenen 38 Studien wurden keine Angaben gemacht. Die elf erwähnten Studien haben somit ein geringes Risiko für eine Verzerrung, da die verdeckte Therapiezuweisung adäquat erfolgte. Hierbei wurden dreimal (Kurian et al., 2001; Maguire et al., 2001; Singh et al., 2010) nummerierte, undurchsichtige und verschlossene Umschläge genutzt. Weiterhin wurden viermal Computer-generierte Randomisations-Codes (Levit und Dresden, 2001; Menigaux et al., 2002; Fernandez-Galinski et al., 2004; Erdil et al., 2009) und jeweils einmal eine kodierte Aufschrift (Miller et al., 1991), eine kodierte Flasche (Ebert et al., 1989), das Ziehen von Nummern aus einem Hut (Kovac und Masiongale, 2007) und das Ziehen von Zetteln aus einer Box (Chhabra et al., 2003) verwendet.

### 3.2.3 Verblindung

Ein doppel-blind Design wurde in 38 von 49 (76%) Studien (Tab. 8) durchgeführt. Dieses Design gewährleistet, dass weder Patient noch Arzt wissen, welche Art der Behandlung der jeweilige Proband erhält (Kabisch et al., 2011). Somit liegt für jene Studien ein geringes Risiko für einen Beobachtungsbias vor. Von den übrigen 11 Studien erfolgte in zwei (Ebert et al., 1989; O'Dwyer et al., 1993) die Gabe und die Beobachtung verblindet, wodurch sich ebenfalls ein geringes Risiko ergab. Chhabra et al. (2003) führten die Medikamentengabe ebenfalls verdeckt durch, wohingegen Feng et al. (1996) und Unal et al. (2008) eine einfache Verblindung des Beobachters wählten. Weitere zwei Studien (Atlee et al., 2000; Kurian et al., 2001) hatten ein hohes Risiko durch die Verwendung eines offenen Designs. Im Falle von vier Studien fehlten jegliche Angaben zur Verblindung.

### 3.2.4 Beschreibung von Studienabbrüchen

In 31/49 (63%) eingeschlossenen Studien liegt ein geringes Risiko für eine Verzerrung vor. Bei 27/49 (55%) der genannten Studien wurden alle eingeschlossenen Patienten analysiert und deren Daten ausgewertet. In vier Studien kam es zum Ausschluss von Probanden vor Gabe der Studienmedikamente, sodass hier ein geringeres Risiko für einen Bias besteht. Neun Studien wiesen ein hohes Verzerrungsrisiko auf. Grund waren die zusätzliche Gabe von Blutdruckmedikamenten, Abbruch der Gabe des Studienmedikaments, fehlende Daten oder unerwartete Komplikationen (schwere Intubation, postoperative Nachbeatmung) sowie andere Gründe, die nicht näher beschrieben wurden. In neun Studien fehlte jede Angabe zu Studienabbrüchen, und das Verzerrungsrisiko war nicht einzuschätzen. Die Einzelheiten sind der Tab. 8 zu entnehmen.

### 3.2.5 Selektive Auswertung der Endpunkte

In 5/49 (10%) Studien (Tab. 8) wurden alle im Methodenteil beschriebenen Endpunkte untersucht und ausgewertet, wodurch ein geringes Risiko der Verzerrung besteht. 36 von 49 Studien (73%) waren gegenüber dem Risiko nicht genau bewertbar. In diesen Fällen fehlte häufig die Angabe der Messwerte oder, bei vorhandenen Messwerten, die entsprechende Analyse und Diskussion der Daten. Von den genannten 36 Studien konnte das Risiko in 29 Studien (81%) lediglich wegen fehlender Mortalitätsangaben nicht genau bewertet werden. Ein hohes Risiko für einen Bias zeigten acht Studien. Davon fehlten in zwei Studien (O'Dwyer et al., 1993; Sharma et al., 1995) die Angaben über die Verwendung des Standardfehlers oder der Standardabweichung. In drei weiteren Studien (Gold et al., 1989; Vucevic et al., 1992; Zalunardo et al., 2001) existierten die Messwerte nicht für alle Zeitpunkte. Bei Schäffer et al. (1994) waren die Grafiken teilweise schwer auswertbar, was das Risiko für eine Verzerrung hier besonders groß machte. Die übrigen zwei Studien (Parnass et al., 1990; Sheppard et al., 1990) waren im Bezug auf die Angaben bzw. Auswertung einzelner Endpunkte unvollständig.

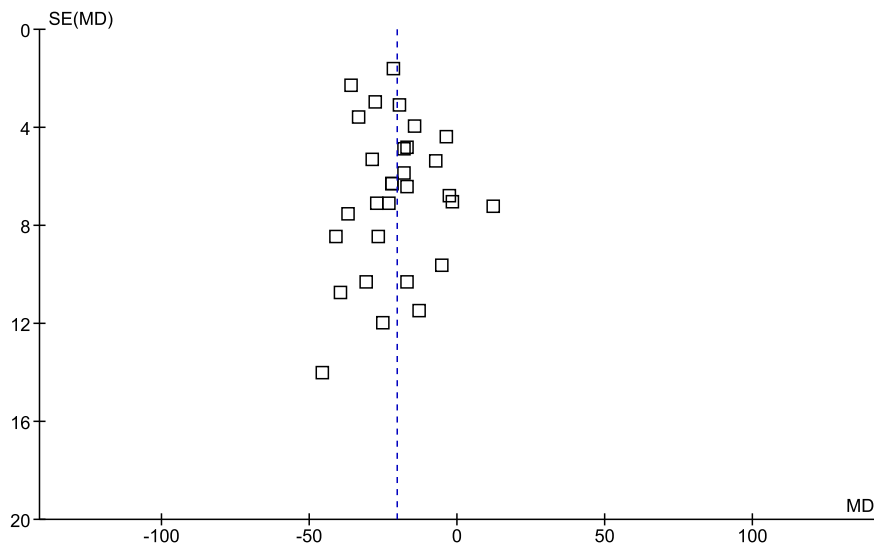
### 3.2.6 Weitere Biasquellen

Zusätzliche Biasquellen und damit ein hohes Risiko für eine Verzerrung des Behandlungseffektes fanden sich in 26/49 (53%) der eingeschlossenen Studien. Besonders häufig (80%; 20/25) handelte es sich um die Beeinflussung durch die Einnahme oder Gabe eines zusätzlichen Medikaments. Am häufigsten (58%; 11/19) kamen hier Antihypertensiva zum Einsatz. Diese wurden meist zur Therapie von aufgetretenen Nebenwirkungen, wie Hypertension und Tachykardie, verabreicht. Sechs Studien untersuchten Risikopatienten mit unterschiedlich schweren Grunderkrankungen innerhalb der einzelnen Studien und teilweise unbekannter Dauermedikation (Ebert et al., 1989; Gold et al., 1989; Parnass et al., 1990; Miller et al., 1991; Atlee et al., 2000; Levitt und Dresden, 2001). Die im Rahmen der Anästhesieeinleitung verwendeten Anästhetika führten in acht Studien aus unterschiedlichen Gründen zu einem hohen Risiko an Verzerrung. In drei dieser Studien war der Einfluss der Narkotika und deren Auswirkung auf die Ergebnisse bzw. mögliche Wechselwirkung mit den verwendeten Studienmedikamenten nicht sicher einschätzbar (Fernandez-Galinski et al., 2004; Ugur et al., 2007; Erdil et al., 2010). Fernandez-Galinski et al. (2004) diskutierten dabei eine mögliche Interaktion von Clonidin und Alfentanil mit dem verwendeten Thiopental. Außerdem erhielt die Esmololgruppe in dieser Studie eine deutlich höhere Dosis an Thiopental. In den sechs verbleibenden Studien lagen ebenfalls unterschiedlich hohe Dosen der Anästhetika zwischen den Studiengruppen vor (Cucchiara et al., 1986; Harrison et al., 1987; Miller et al., 1991; Smith et al., 1991; Atlee et al., 2000; Grillo et al., 2003). Bei den dabei verwendeten Medikamenten handelte es sich um Isofluran, Fentanyl, Sufentanyl, Propofol und ebenfalls Thiopental. Diesbezüglich sei besonders die Studie von Harrison et al. (1987) erwähnt. Dort erhielten in beiden Vergleichsgruppen (E vs. P) jeweils 11 von 15 Probanden (73%) zusätzlich Isofluran. Jeweils drei dieser elf Patienten pro Gruppe bekamen Isofluran zur Therapie einer aufgetretenen Hypertension (Tab. 6). Einen weiteren Grund für eine zusätzliche Verzerrung liefern drei Studien, in denen die einzelnen Gruppen zusätzlich zum Studienmedikament eine Vorbehandlung mit Alfentanil (Kovac et al., 1992), Ephedrin (Singh et al., 1995) oder Adrenalin (Epinephrin)

(Campagni et al., 1999) erhielten. Die Studie Gold et al. (1989) fiel durch unterschiedliche Operationsarten und dementsprechend unterschiedlich durchgeführter Anästhesie zwischen den einzelnen Patienten auf. Levitt und Dresden (2001) untersuchten Patienten mit Schädelhirntrauma und teilweise positivem Nachweis auf Kokain, welches zu einer möglichen Interaktion mit den verwendeten Studienmedikamenten geführt haben kann. Korpinen et al. (1995, 1995a) verwendeten zur Prämedikation Oxycodon und Atropin, durch deren Anwendung von den Autoren eine mögliche Wechselwirkung nicht ausgeschlossen werden konnte. Die zur Prämedikation verwendeten Medikamente in elf Studien lassen ebenfalls eine Beeinflussung der Ergebnisse der entsprechenden Studien vermuten (Tab. 8). Bei den verwendeten Substanzen handelte es sich um Glykopyrrolat, Tramadol, Fentanyl, Morphin, Scopolamin und  $\beta$ -Blocker.

In den verbleibenden 13 Studien waren keine zusätzlichen Quellen für eine Verzerrung erkennbar und somit das Risiko eher als gering zu beurteilen.

An dieser Stelle soll ebenfalls der Publikationsbias mittels Funnel plot beurteilt werden. Zu dessen Bewertung wurde eine Analyse des Hautzielkriteriums „SBP nach IT“ (E vs. P) durchgeführt. Aufgrund der kleinen Anzahl der Studien ( $< 10$ ) konnte keine Auswertung für die Vergleichsgruppe „E vs. andere wirksame Medikamente“ erfolgen. Die Abb. 2 zeigt eine symmetrische Verteilung und daher ist von einem eher geringen Publikationsbias auszugehen. Die Studie im linken unteren Quadranten ist ziemlich klein und weist deshalb einen höheren Standardfehler auf.



**Abb. 2:** Funnel plot des Hauptzielkriteriums SBP nach Intubation von Esmolol vs. Placebo.

### 3.3 Interventionseffekte

Betrachtet man den Bericht (Unverzagt et al., 2010) zu Esmolol unter dem vorliegendem Thema, so wurden dort ebenfalls die selben HZK und NZK untersucht. Es ist zu beachten, dass aufgrund der aktualisierten Suche die Dissertation 49 statt 40 Studien in die Metaanalyse einschließt. Damit ergaben sich leichte Abweichungen der errechneten Werte, womit die Ergebnisse des Berichts in die gleiche Richtung weisen, allerdings nicht in allen Teilen übereinstimmen.

### 3.3.1 Hauptzielkriterium „maximaler systolischer Blutdruck nach Intubation“

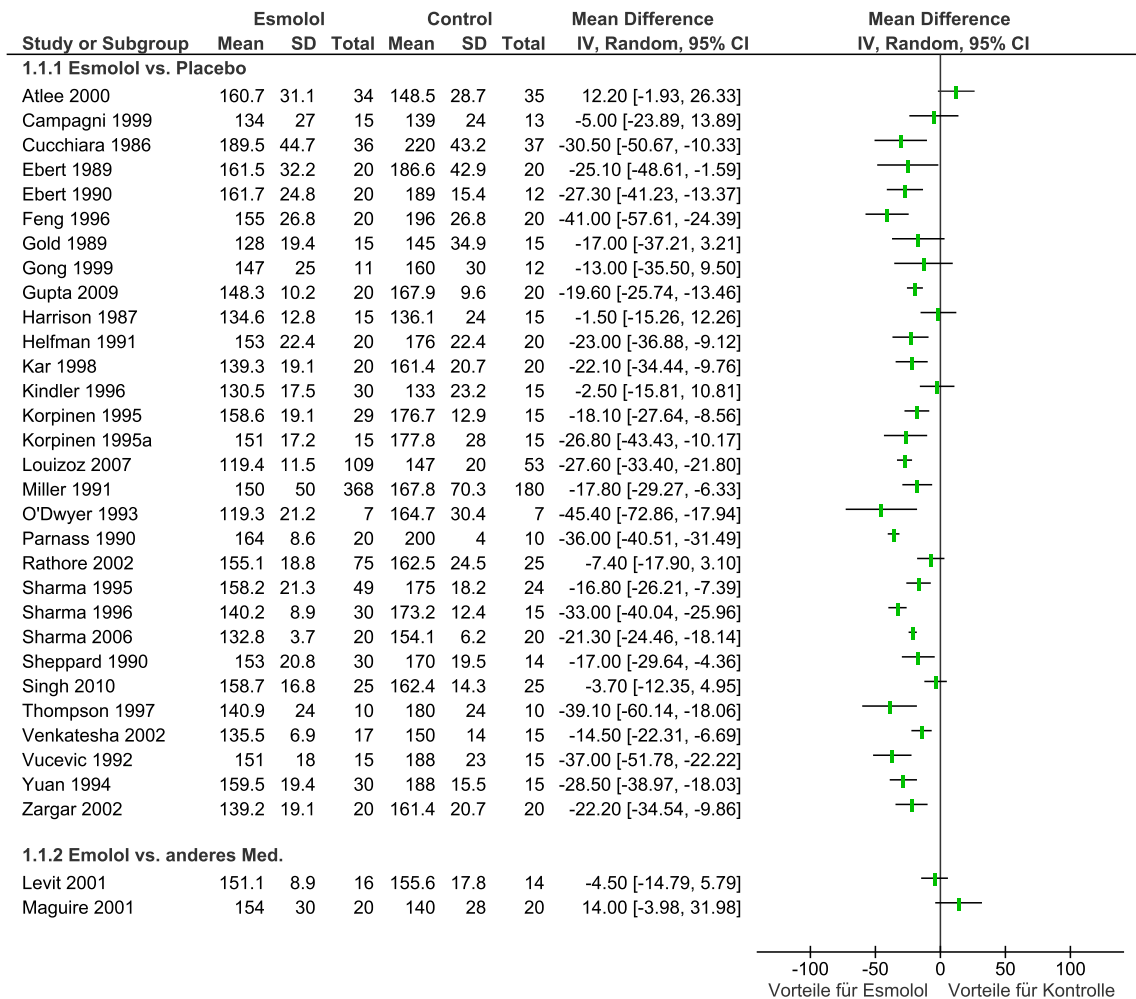
Der SBP nach IT konnte aus 32 von 49 (65%) Studien als Maximalwert extrahiert werden. Er wurde bei 1947 Patienten, von denen 1181 in der Esmololgruppe und 766 in der Kontrollgruppe behandelt wurden, erhoben (Abb. 3). In zwei der vorliegenden Studien erfolgte der Vergleich von Esmolol nicht gegen ein Placebo, sondern gegen ein anderes wirksames Medikament (Abb. 3). Die Kontrollgruppe erhielt in einer der beiden Studien Lidocain (Levitt und Dresden, 2001) und in der anderen Alfentanil (Maguire et al., 2001). Im Vergleich „Esmolol gegenüber einem Placebo“ wiesen die Patienten unter Esmololbehandlung in 73% (22/30) der Studien nach der IT signifikant niedrigere maximale SBP-Werte gegenüber den placebokontrollierten Patienten auf. Bei acht Studien (27%) konnte trotz niedriger maximaler SPB-Werte in der Esmololgruppe kein statistisch signifikanter Vorteil von Esmolol ermittelt werden. An dieser Stelle sei besonders die Studie von Atlee et al. (2000) erwähnt. Hier zeigte die Placebogruppe niedrigere maximale SBP-Werte im Vergleich zu den Patienten unter Esmolol, sodass in dieser Studie weder ein klinisch noch statistisch relevanter Vorteil von Esmolol bestand (MD 12,20 mmHg [95% KI -1,93 bis 26,33]). Weiterhin wiesen die Behandlungseffekte eine beträchtliche statistische ( $I^2 = 80\%$ ,  $p < 0,00001$ ) als auch klinisch relevante Heterogenität auf. Aus den aufgeführten Gründen wurde auf eine Zusammenfassung der Behandlungseffekte verzichtet.

In der Vergleichsgruppe „Esmolol gegen ein anderes wirksames Medikament“, in diesem Fall Lidocain bzw. Alfentanil (Levitt und Dresden, 2001; Maguire et al., 2001), konnte kein statistisch signifikanter oder relevanter Unterschied zwischen Esmolol und einem der genannten Medikamente (Lidocain, Alfentanil) nachgewiesen werden. Die Ergebnisse der beiden Studien zeigen in unterschiedliche Richtungen, sodass unterschiedliche klinische Schlussfolgerungen gezogen werden können. Zusätzlich besteht eine wesentliche statistische Heterogenität zwischen den einzelnen Studien ( $I^2 = 67\%$ ,  $p = 0,08$ ). Aus diesen Gründen wurde auch hier auf eine Zusammenfassung der Effektmaße verzichtet.

### 3.3.2 Hauptzielkriterium „maximaler systolischer Blutdruck nach Extubation“

Der SBP nach ET konnte in 5 von 48 (10%) Studien als Maximalwert extrahiert werden. Dabei handelte es sich um insgesamt 322 Patienten, von denen 152 der Esmololgruppe und 170 der Kontrollgruppe zugeordnet werden konnten (Abb. 4 und 5). Innerhalb der Kontrollgruppe waren drei Studien placebokontrolliert (Schäffer et al., 1994; Kurian et al., 2001; Arar et al., 2007). Eine Studie verglich Esmolol gegenüber Lidocain und Propofol (Chhabra et al., 2003) und eine weitere gegenüber Nicardipin (Kovac und Masiongale, 2007).

Im Vergleich „Esmolol gegenüber Placebo“ zeigten sich bei den Patienten der Esmololgruppe signifikant niedrigere maximale systolische Blutdruckwerte als in der Gruppe der Patienten mit Placebo (MD -14,71 mmHg [95% KI -29,25 bis -0,17],  $p < 0,05$ ). Esmolol bewirkte demnach in allen drei Studien dieser Gruppe (Schäffer et al., 1994; Kurian et al., 2001; Arar et al., 2007) eine klinisch relevante Senkung des maximalen RR-Anstiegs, welche im Vergleich zu einem Placebo durchschnittlich 15 mmHg (von 0,2 mmHg bis 29 mmHg) betrug. Zwischen den Einzelstudien bestand zwar eine beträchtliche Heterogenität der Effekte ( $I^2 = 92\%$ ,  $p < 0,00001$ ), trotzdem konnten die einzelnen Effektmaße entsprechend der beschriebenen klinischen Schlussfolgerungen, die in die gleiche Richtung zeigen,



**Abb. 3:** Forest plot und Auswertung des Hauptzielkriteriums „maximaler SBP nach Intubation“ beim Vergleich „Esmolol vs. Placebo“ und „Esmolol vs. andere wirksame Medikamente“.

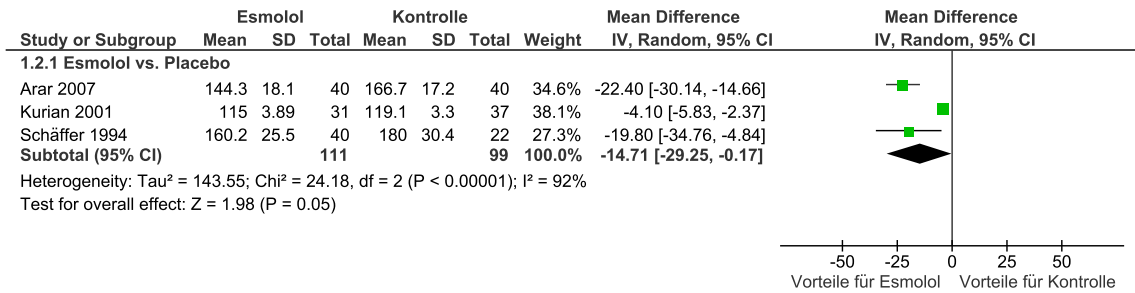
zusammengefasst werden.

Beim Vergleich der „Esmololgruppe mit einem anderen wirksamen Medikament“ (oben genannt) waren keine Unterschiede hinsichtlich der Maximalwerte nach ET nachweisbar (Abb. 5). Da sich weder ein klinischer noch ein statistischer Vorteil für eine der Vergleichsgruppen zeigte und die Behandlungseffekte in unterschiedliche Richtungen gingen, wurde auf deren Zusammenfassung verzichtet. Es lag hierbei eine mäßige Heterogenität der Effekte zwischen den Einzelstudien vor ( $I^2 = 42\%$ ,  $p < 0,19$ ).

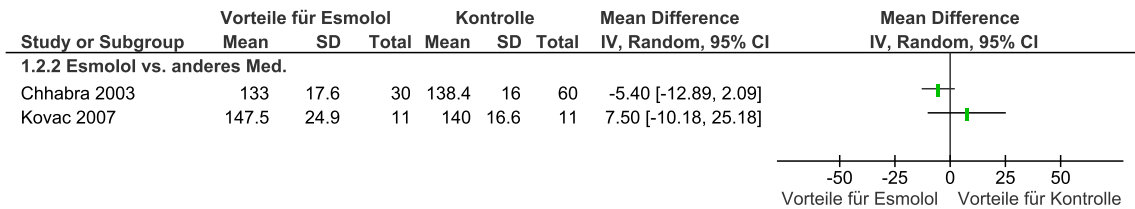
### 3.3.3 Hauptzielkriterium „maximaler arterieller Blutdruck nach Intubation“

Der Maximalwert des MAP nach IT war in zehn Studien mit insgesamt 483 Patienten das HZK. Von den genannten Patienten befanden sich 244 in der Esmololgruppe und 239 in der Vergleichsgruppe (Abb. 6). Sieben der zehn Studien waren placebokontrolliert. Die übrigen verglichen Esmolol gegen ein anderes wirksames Medikament. Zu diesen zählten zum einen Alfentanil und Clonidin (Fernandez-Galinsky et al., 2004), Alfentanil (Smith et al., 1991) oder Clonidin (Zalunardo et al., 2001).

In der Vergleichsgruppe „Esmolol gegen Placebo“ wiesen die Patienten der Esmololgruppe



**Abb. 4:** Forest plot und Auswertung des Hauptzielkriteriums „maximaler SBP nach Extubation“ beim Vergleich „Esmolol vs. Placebo“.



**Abb. 5:** Forest plot und Auswertung des Hauptzielkriteriums „maximaler SBP nach Extubation“ beim Vergleich „Esmolol vs. andere wirksame Medikamente“.

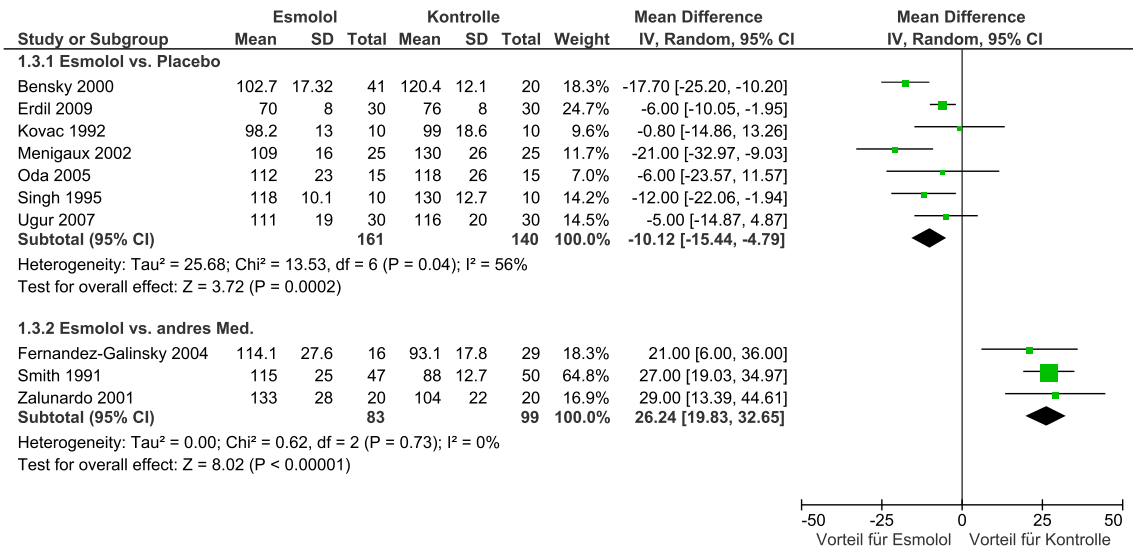
insgesamt signifikant niedrigere RR-Werte auf (MD  $-10,12$  mmHg [95% KI  $-15,44$  bis  $-4,79$ ],  $p < 0,0002$ ), d. h. innerhalb der Esmololgruppe konnte der MAP um durchschnittlich 10 mmHg (von 5 mmHg bis 15 mmHg) gesenkt werden. Allerdings war bei Betrachtung der Einzelstudien diese Senkung des MAP nur in vier Studien (Singh et al., 1995; Bensky et al., 2000; Menigaux et al., 2002; Erdil et al., 2009) als klinisch sowie statistisch signifikant zu bewerten.

Die Heterogenität der Effekte zwischen den einzelnen Studienergebnissen dieser Gruppe war mit  $I^2 = 56\%$ ,  $p < 0,04$  als mäßig bis wesentlich einzustufen.

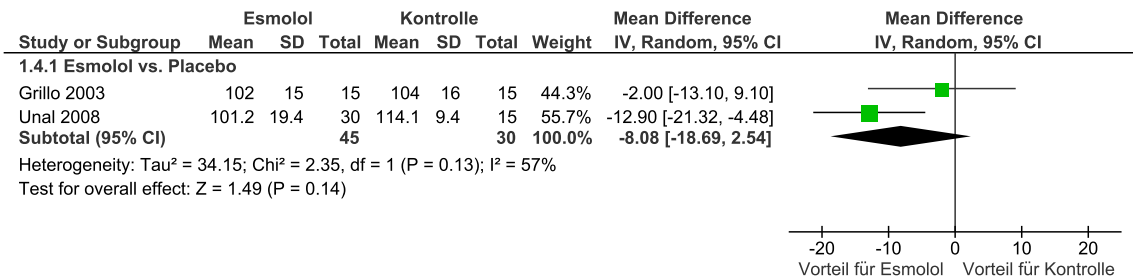
Beim Vergleich der Esmololgruppe gegenüber den zuvor beschriebenen anderen wirksamen Blutdruckmedikamenten zeigte sich ein deutlicher Vorteil der Vergleichsgruppe (Abb. 6). Hier war der MAP nach IT in allen drei Studien (Smith et al., 1991; Zalunardo et al., 2001; Fernandez-Galinsky et al., 2004) signifikant geringer als in der Esmololgruppe (MD 26,24 mmHg [95% KI 19,83 bis 32,65],  $p < 0,0001$ ). Dies bedeutet, dass es durch Alfentanil und Clonidin zu einer wirkungsvollen Senkung des MAP um bis zu 26 mmHg (von 20 bis 33 mmHg) innerhalb der Kontrollgruppe kam. Die Heterogenität in dieser Gruppe war sehr gering ( $I^2 = 0\%$ ,  $p < 0,73$ ).

### 3.3.4 Hauptzielkriterium „maximaler arterieller Blutdruck nach Extubation“

Der Maximalwert des MAP nach ET konnte in zwei Studien als HZK extrahiert werden. Insgesamt umfassten die beiden Studien 75 Patienten, von denen 45 der Esmololgruppe und 30 der Vergleichsgruppe angehörten (Abb. 7). Beide Studien waren placebokontrolliert. Die Esmololgruppe wies in beiden Studien keine signifikant niedrigeren Maximalwerte des MAP nach ET auf (MD  $-8,08$  mmHg [95% KI  $-18,69$  bis  $3,54$ ],  $p < 0,14$ ). Die Heterogenität der Effekte zwischen den beiden Studien war als wesentlich einzustufen ( $I^2 = 57\%$ ,  $p < 0,13$ ).



**Abb. 6:** Forest plot und Auswertung des Hauptzielkriteriums „maximaler MAP nach Intubation“ beim Vergleich „Esmolol vs. Placebo“ und „Esmolol vs. andere wirksame Medikamente“.

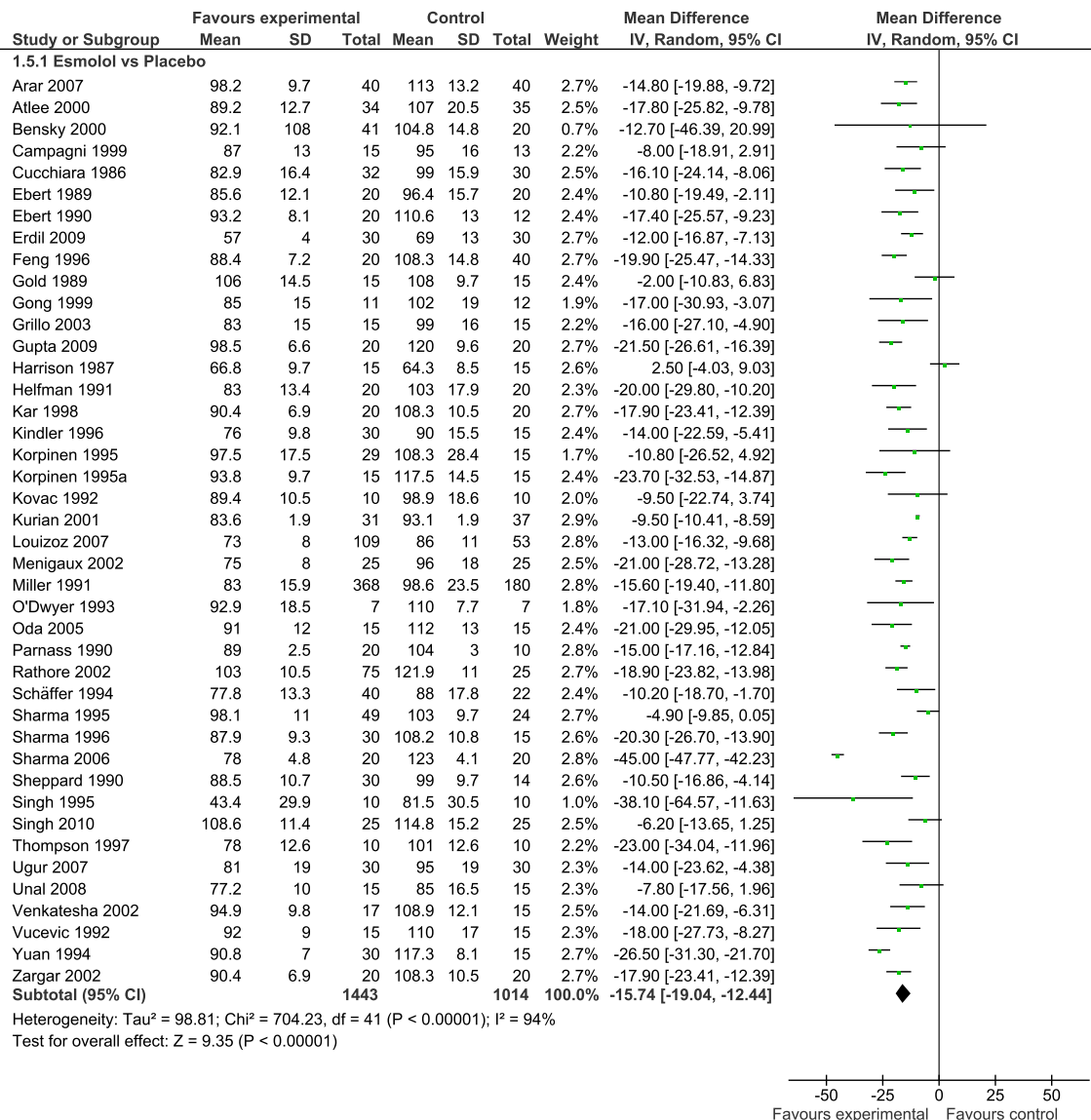


**Abb. 7:** Forest plot und Auswertung des Hauptzielkriteriums „maximaler MAP nach Extubation“ beim Vergleich „Esmolol vs. Placebo“.

### 3.3.5 Nebenzielkriterium „maximale Herzfrequenz nach Intubation und Extubation“

Die HF als NZK konnte in allen 49 Studien als Maximalwert nach IT oder ET extrahiert werden. Dabei wurden 2836 Patienten ausgewertet, von denen 1632 der Esmolol- und 1204 der Kontrollgruppe angehörten. Im Rahmen der Kontrollgruppe erfolgte in 42 Studien der Vergleich gegen ein Placebo (Abb. 8). In den restlichen sieben Studien bestand die Vergleichsgruppe aus Lidocain und Propofol (Chhabra et al., 2003), Alfentanil und Clonidin (Fernandez-Galinsky et al., 2004), Nicardipin (Kovac und Masiongale, 2007), Lidocain (Levitt und Dresden, 2001), Alfentanil (Smith et al., 1991; Maguire et al., 2001) oder Clonidin (Zalunardo et al., 2001).

Die Maximalwerte der HF waren in der Esmololgruppe signifikant niedriger als jene in der Vergleichsgruppe mit Placebo (MD -15,74 bpm [9% KI -19,04 bis -12,44],  $p < 0,00001$ ). Innerhalb der Esmololgruppe konnte die maximale Herzfrequenz somit um bis zu 16 mmHg (zwischen 13 – 19 mmHg) gesenkt werden. Eine Ausnahme bildete die Studie von Harrison et al. (1987). Hier zeigte sich kein Vorteil der Esmololgruppe gegenüber dem Placebo (MD 2,50 bpm [95% KI -4,03 bis 9,03]), sondern innerhalb der Placebogruppe eine niedrigere HF. Trotz einer beträchtlichen statistischen Heterogenität ( $I^2 = 94\%$ ,  $p < 0,00001$ ) zwischen den Einzelstudien weisen die Effekte aller Studien, ausschließlich jene von Harrison et al.

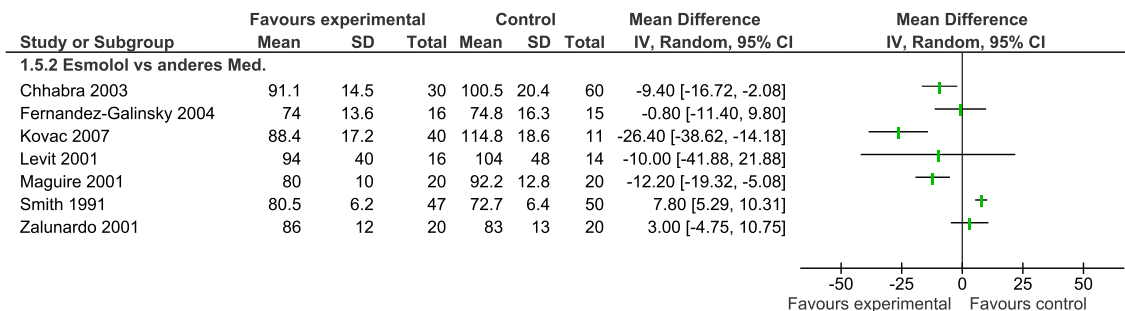


**Abb. 8:** Forest plot und Auswertung des Nebenzielkriteriums „maximale HF nach Intubation und Extubation“ beim Vergleich „Esmolol vs. Placebo“.

(1987) in dieselbe Richtung. Da letztgenannte eine sehr kleine Studienpopulation umfasst und Unterschiede zwischen den Vergleichsgruppen bestehen, wurden die Behandlungseffekte zusammengefasst und das Ergebnis der Studie (Harrison et al., 1987) wird anschließend diskutiert (siehe Kapitel 4).

Im Vergleich der „Esmololgruppe gegen andere wirksame Medikamente“ (Abb. 9) bestand ebenfalls eine beträchtliche statistische Heterogenität ( $I^2 = 91\%$ ,  $p < 0,00001$ ). Zwei Studien zeigten hierbei einen Vorteil des anderen wirksamen Medikaments (Alfentanil bzw. Clonidin) durch niedrigere Maximalwerte der Herzfrequenz gegenüber der Esmololgruppe (Smith et al., 1991; Zalunardo et al., 2001). Lediglich bei Smith et al. (1991) war diese Senkung der HF als statistisch signifikant zu sehen (MD 7,80 bpm [95% KI 5,29 bis 10,31]). Es wurde entsprechend der unterschiedlich beschriebenen klinischen Schlussfolgerung von einer Zusammenfassung der Behandlungseffekte abgesehen.





**Abb. 9:** Forest plot und Auswertung des Nebenzielkriteriums „maximale HF nach Intubation und Extubation“ beim Vergleich „Esmolol vs. andere wirksame Medikamente“.

### 3.3.6 Nebenzielkriterium „maximaler diastolischer Blutdruck nach Intubation und Extubation“

Der maximale DBP nach IT oder ET konnte in 22 Studien mit insgesamt 1023 Patienten extrahiert werden. Davon befanden sich 554 in der Esmolol- und 469 in der Kontrollgruppe (Abb. 10 und 11). Innerhalb der Kontrollgruppen erfolgte in drei Studien der Vergleich mit Lidocain und Propofol (Chhabra et al., 2003), Nicardipin (Kovac und Masiongale, 2007) oder Lidocain (Levitt und Dresden, 2001). Die Patienten der verbleibenden Studien erhielten ein Placebo.

In der Esmololgruppe wiesen die Patienten in neun der 19 Studien signifikant niedrigere Maximalwerte des DBP auf als jene in der Placebogruppe. Die Studie Atlee et al. (2007) zeigt, neben deutlich niedrigeren SBP-Werten, auch hier auf Seiten der Placebogruppe signifikant niedrigerer DBP-Werte. Dies wird anschließend diskutiert (siehe Kapitel 4). Auch bei Campagni et al. (1999) und Korpinen et al. (1995) werden auf Seite der Placebogruppe niedrigere nicht-statistisch signifikante DBP-Werte beobachtet. Die möglichen Ursachen in Form der kleinen Studienpopulation und des Einflusses zusätzlich verwendeter Medikamente werden in Kapitel 4 diskutiert.

Bei einer beträchtlichen statistischen Heterogenität ( $I^2 = 81\%$ ,  $p < 0,00001$ ) der Ergebnisse zwischen den Einzelstudien und unterschiedlicher Richtung der Behandlungseffekte wurde auch hier von einer Zusammenfassung der Effektmaße abgesehen.

Beim Vergleich der Patienten mit „Esmolol gegenüber einem anderen wirksamen Medikament“ (Abb. 11) konnte bezüglich der Maximalwerte des DBP kein statistisch oder klinisch signifikanter Unterschied festgestellt werden (MD 1,27 mmHg [95% KI -6,42 bis 8,97],  $p < 0,75$ ). Die Effekte zwischen den Einzelstudien wiesen eine wesentliche Heterogenität auf ( $I^2 = 71\%$ ,  $p < 0,03$ ).

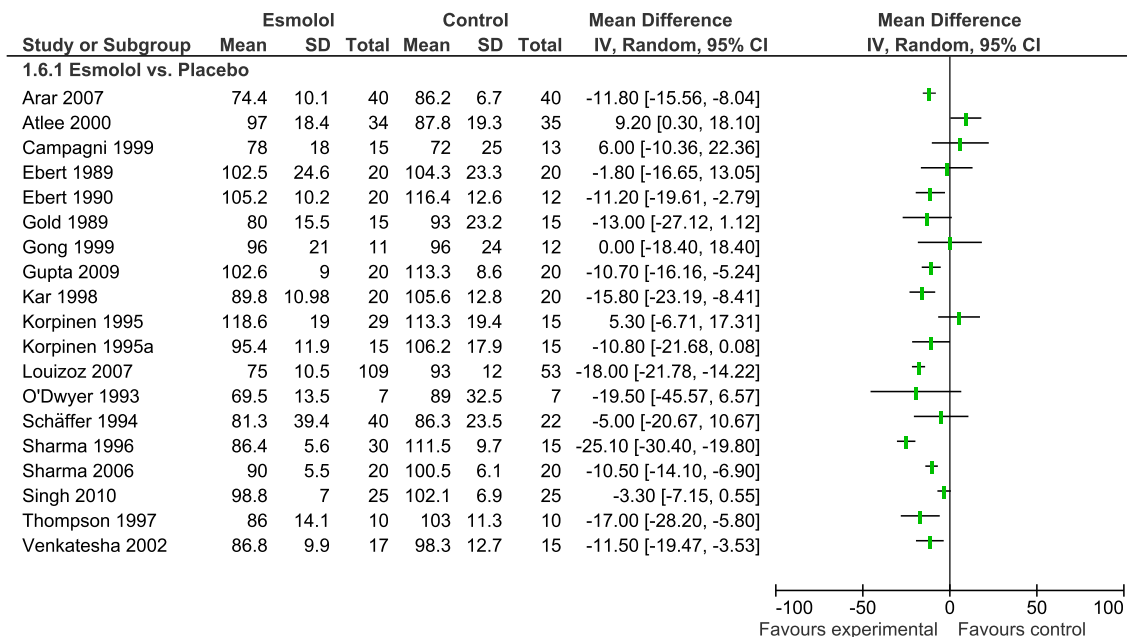


Abb. 10: Forest plot und Auswertung des Nebenzielkriteriums „maximaler DBP nach Intubation und Extubation“ beim Vergleich „Esmolol vs. Placebo“.

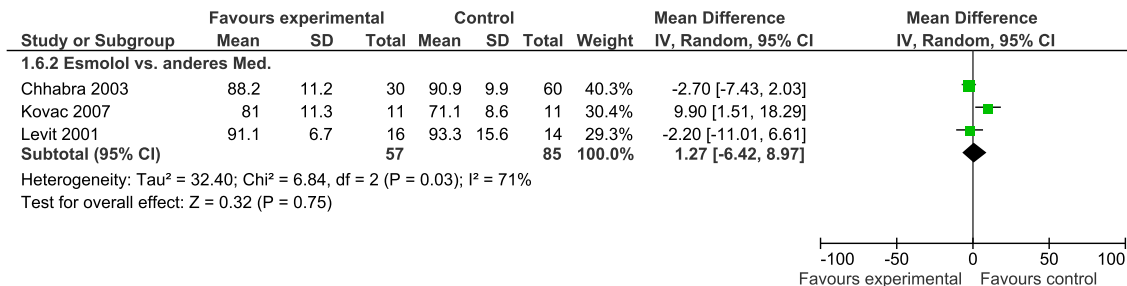
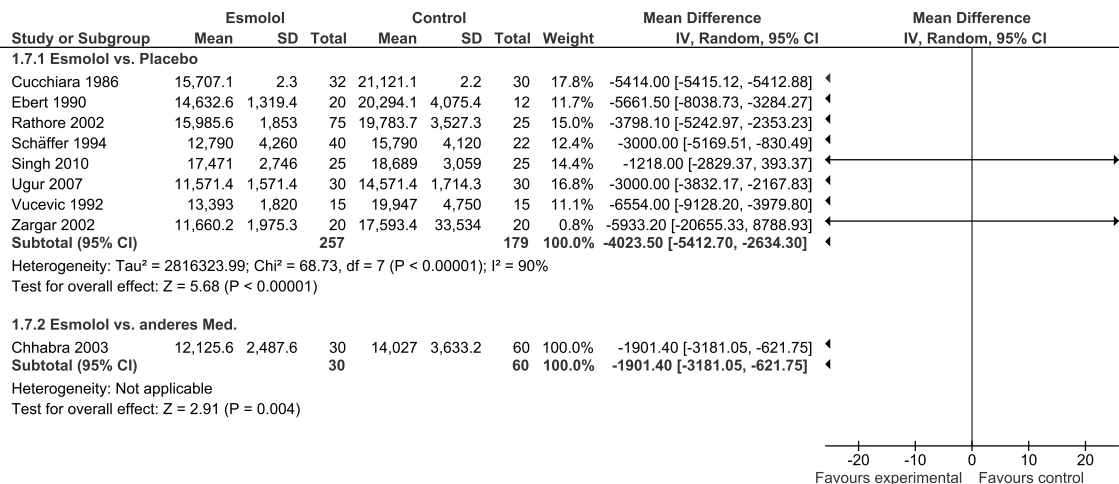


Abb. 11: Forest plot und Auswertung des Nebenzielkriteriums „maximaler DBP nach Intubation und Extubation“ beim Vergleich „Esmolol vs. andere wirksame Medikamente“.

### 3.3.7 Nebenzielkriterium „maximales Herzfrequenz-Blutdruck-Produkt nach Intubation und Extubation“

Der Maximalwert des RPP konnte in neun Studien bei insgesamt 526 Patienten erfasst werden. Davon gehörten 287 der Esmolol- und 239 der Kontrollgruppe an (Abb. 12). In einer Studie erfolgte der Vergleich gegen Lidocain und Propofol (Chhabra et al., 2003), während alle anderen Studien placebokontrolliert waren.

Die Esmololgruppe zeigte signifikant niedrigere Werte des RPP im Vergleich zur Placebogruppe (MD -4023,50 bpm × mmHg [95% KI -5412, 70 bis -2634, 30],  $p < 0,00001$ ) bei bestehender beträchtlicher statistischer Heterogenität ( $I^2 = 90\%$ ,  $p < 0,00001$ ). Da die Effekte der Einzelstudien in dieselbe Richtung wiesen, war eine Zusammenfassung sinnvoll. Chhabra et al. (2003) zeigten ebenfalls einen signifikanten Vorteil von Esmolol gegenüber Lidocain und Propofol (MD -1901,40 bpm × mmHg [95% KI -3181,05 bis -621,75],  $p < 0,004$ ).

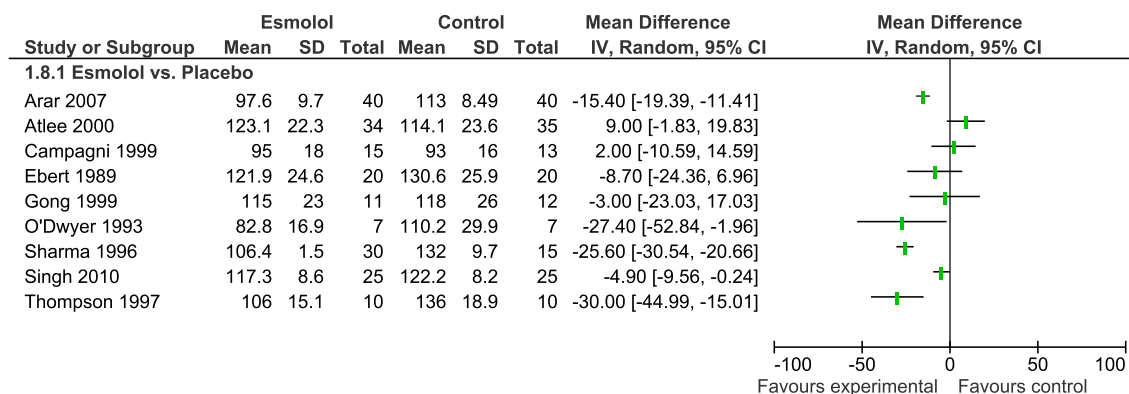


**Abb. 12:** Forest plot und Auswertung des Nebenzielkriteriums „maximales RPP nach Intubation und Extubation“ beim Vergleich „Esmolol vs. Placebo“ und „Esmolol vs. andere wirksame Medikamente“.

### 3.3.8 Nebenzielkriterium „maximaler mittlerer arterieller Blutdruck nach Intubation und Extubation“

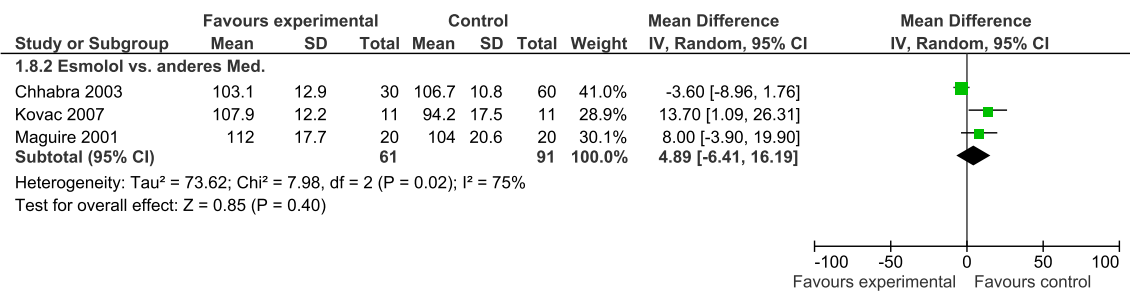
Angaben zum MAP nach IT oder ET lagen in zwölf Studien mit 521 Patienten vor, von denen 253 der Esmolol- und 268 der Kontrollgruppe angehörten (Abb. 13 und 14). In drei Studien wurde der Vergleich gegen ein ebenfalls wirksames Medikament durchgeführt (Abb. 14). Hierbei handelte es sich um Lidocain und Propofol (Chhabra et al., 2003), Nicardipin (Kovac und Masiongale, 2007) oder Alfentanil (Maguire et al., 2001).

Die Esmololgruppe zeigte in fünf der neun Studien gegenüber den placebokontrollierten Patienten signifikant geringere Maximalwerte des MAP (Abb. 13). In Zwei der neun Studien (Campagni et al., 1999; Atlee et al., 2000) ist jedoch eine nicht-signifikante Reduktion des MAP auf Seite der Placebogruppe zu sehen. Entsprechende Gründe für diese Abweichungen wurden bereits aufgezeigt (siehe 3.3.6) und werden erneut in Kapitel 4 besprochen. Die Heterogenität der Effekte zwischen den Einzelstudien war als beträchtlich ( $I^2 = 88\%$ ,  $p < 0,00001$ ) einzuschätzen. Aus diesem Grund und bei unterschiedlicher Richtung der Behandlungseffekte wurde von einer Zusammenfassung der Werte der Einzelstudien abgesehen.



**Abb. 13:** Forest plot und Auswertung des Nebenzielkriteriums „maximaler MAP nach Intubation und Extubation“ beim Vergleich „Esmolol vs. Placebo“.

Innerhalb des Vergleichs von „Esmolol gegenüber einem anderen wirksamen Medikament“ (Abb. 14) konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt werden (MD 4,89 mmHg [95% KI -6,41 bis 16,19],  $p < 0,40$ ). Die Effekte zwischen den Einzelstudien zeigten eine wesentliche Heterogenität ( $I^2 = 75\%$ ,  $p < 0,02$ ).



**Abb. 14:** Forest plot und Auswertung des Nebenzielkriteriums „maximaler MAP nach Intubation und Extubation“ beim Vergleich „Esmolol vs. anderes wirksames Medikament“.

### 3.3.9 Nebenwirkungen

Genauere Angaben über mögliche NW wurden in 39 der 49 (80%) eingeschlossenen Studien aufgeführt (Tab. 5). Die häufigste NW in der Esmololgruppe war mit 119 von 647 (18%) Patienten die Hypotonie. Diese betraf innerhalb der Placebogruppe lediglich 34 von 399 (9%) und unter Einsatz anderer wirksamer Medikamente, in diesem Fall Alfentanil, 2 von 20 (10%) Probanden. Weitere häufige NW in der Esmololgruppen waren die Hypertonie (26/435) und Tachykardie (18/290) mit jeweils 6% der Patienten. Schaut man sich das Vorkommen der Hypertonie in der Kontrollgruppe an, so ist festzustellen, dass diese hier weitaus häufiger auftrat (Placebo 104/320 (32,5%); Alfentanil 2/20 (10%)). Gleiches galt für das Auftreten von Tachykardien unter Verwendung eines Placebo (79/321 (25%)). Über eine mögliche Myokardischämie berichteten vier der eingeschlossenen Studien (Cucchiara et al., 1986; Harrison et al., 1987, Ebert et al. 1989, Kurian et al., 2001). Unter deren Probanden entwickelten 5 von 98 (5%) Patienten in der Esmololgruppe gegenüber 15 von 94 (16%) in der Placebogruppe eine Myokardischämie. Die betroffenen Probanden gehörten drei der vorliegenden Studien an (Cucchiara et al., 1986; Harrison et al., 1987, Kurian et al., 2001). Dabei zeigte sich bei Kurian et al. (2001) in der Esmololgruppe ein signifikant niedrigeres Vorkommen einer Ischämie im Vergleich zu den Patienten der Placebogruppe ( $p = 0,05$ ). Cucchiara et al. (1986) wiesen auf einen Patienten mit Entstehung einer Myokardischämie innerhalb der Esmololgruppe hin. In der Studie von Ebert et al. (1989) kam es in keiner der Vergleichsgruppen zu Veränderungen im Sinne eine Myokardischämie.

Fünf der 49 (10%) eingeschlossenen Studien machten keinerlei Angaben über mögliche NW und fünf Weitere beschrieben das Ausbleiben von NW, wobei diese nicht näher bezeichnet wurden (Tab. 5).

Der Wechsel auf ein anderes blutdrucksenkendes Medikament erfolgte in neun Studien (Tab. 6), wobei eine Intervention in der Placebogruppe deutlich häufiger nötig war, da der Anteil an Hypertensionen und Tachykardien entsprechend höher lag. Zu der verwendeten „Escape-Medikation“ zählten Nitroglycerin, Glyceroltrinitrat, Clonidin, Nifedipin, Nicardipin,  $\beta$ -Blocker und Thiopental. Louizos et al. (2007) wechselten nicht auf ein anderes blutdrucksenkendes Medikament, sondern therapierten die auftretende Hypertension und

Tachykardie durch einen weiteren Bolus an Esmolol. Bei ausbleibender Wirkung wäre der Wechsel auf ein anderes Medikament erfolgt. Harrison et al. (1987) therapierten auftretende Hypertensionen durch eine zusätzliche Gabe mit Isofluran. Hier zeigte die Esmololgruppe eine signifikant niedrigere Gesamtmenge an verbrauchtem volatilem Anästhetikum ( $0,02 < P < 0,01$ ).

In fünf Studien war der Einsatz weiterer Medikamente zur Stabilisierung von Hypotension und Bradykardie notwendig (Tab. 6).

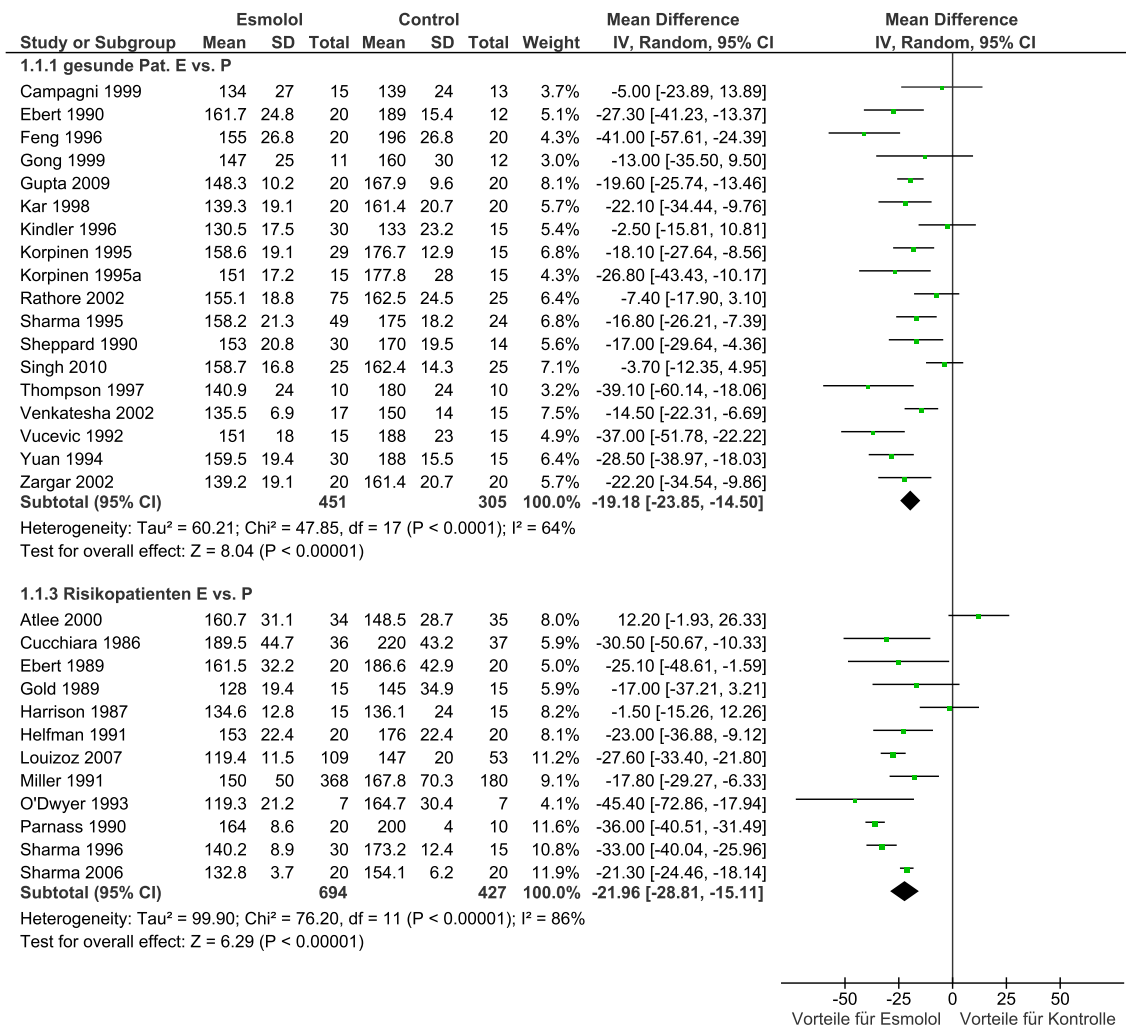
### 3.4 Subgruppen- und Sensitivitätsanalyse

Die Subgruppenanalyse innerhalb der vorliegenden Metaanalyse erfolgte entsprechend der verwendeten Patientengruppen. Bisher wurden die Schwere und Art der Grunderkrankung, somit auch eine Differenzierung nach dem jeweiligen kardialen Risiko, zusätzliche Dauermedikation, Art der Operation und Dosis der verabreichten Medikamente außer Acht gelassen. Betrachtet man die Ein- und Ausschlusskriterien der einzelnen Studien genauer, so wird deutlich, dass in einigen Studien gezielt kardial belastete Patienten mit entsprechenden Grunderkrankungen und der nötigen Dauermedikation eingeschlossen worden waren, während diese Merkmale in anderen Studien als Ausschlusskriterium galten (Tab. 2 und 8). Nur in wenigen Studien war die genaue Erkrankung, deren Schwere und medikamentöse Therapie im Einzelnen aufgeführt. Des Weiteren gab es einige Studien, die spezielle Risikogruppen untersuchten. Beispielsweise schlossen Louizos et al. (2007) nur Raucher in ihre Untersuchung ein. Levitt und Dresden (2001) untersuchten nur Patienten mit Schädelhirntrauma (SHT). Weiterhin gaben die Autoren an, dass einige der eingeschlossenen Probanden positiv auf Kokain gewesen seien und es durch dessen Auswirkung auf den RR zu einer Verzerrung der Werte gekommen sein könnte, wodurch auch deren Ergebnisse schwer auf die Allgemeinbevölkerung oder kardiale Risikopatienten zu übertragen sind. Auch Studien, in denen die Probanden nur einem Geschlecht angehörten (Tab. 2), lassen sich nur beschränkt auf das jeweilig andere Geschlecht anwenden.

Aufgrund der geschilderten Unterschiede für ein kardiales Risiko der eingeschlossenen Patienten wurde diesbezüglich eine Subgruppenanalyse durchgeführt. Dabei wurde innerhalb der bestehenden Zielgruppen nach kardialen Risikopatienten und nicht kardial vorbelasteten Patienten differenziert. Die Entscheidung der Zuteilung zur Risikogruppe erfolgte entweder entsprechend der Angabe anhand der ASA-Klassifikation bzw. der Ein- und Ausschlusskriterien, Grunderkrankungen und Dauermedikation oder, bei mangelnden Angaben, subjektiv, sodass auch hier ein gewisses Risiko der Verzerrung einkalkuliert werden muss. Die Beschreibung der Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse erfolgte hier nur für das Hauptzielkriterium „SBP nach IT“ (E vs. P) und das Nebenzielkriterium „HF“ (E vs. P), da diese beiden Gruppen die größte Anzahl an Studien umfassen.

Innerhalb des Hauptzielkriteriums „SBP nach IT“ konnten in der Vergleichsgruppe „Esmolol vs. Placebo“ 12 Studien der Risikogruppe und 18 Studien der Gruppe mit gering kardial vorbelasteten Patienten zugeordnet werden (Abb. 15).

Nach dieser Aufspaltung wies Esmolol in beiden Gruppen (Risikopatienten vs. gesunde Patienten) einen signifikanten Vorteil zur Senkung des SBP auf. Es zeigte sich, dass durch Esmolol in der Gruppe mit gesunden Patienten der SBP um 19,2 mmHg (von 14,5 mmHg bis 23,9 mmHg) gesenkt wurde (MD  $-19,18$  mmHg [95% KI  $-23,85$  bis  $-14,5$ ],  $p < 0,00001$ ).

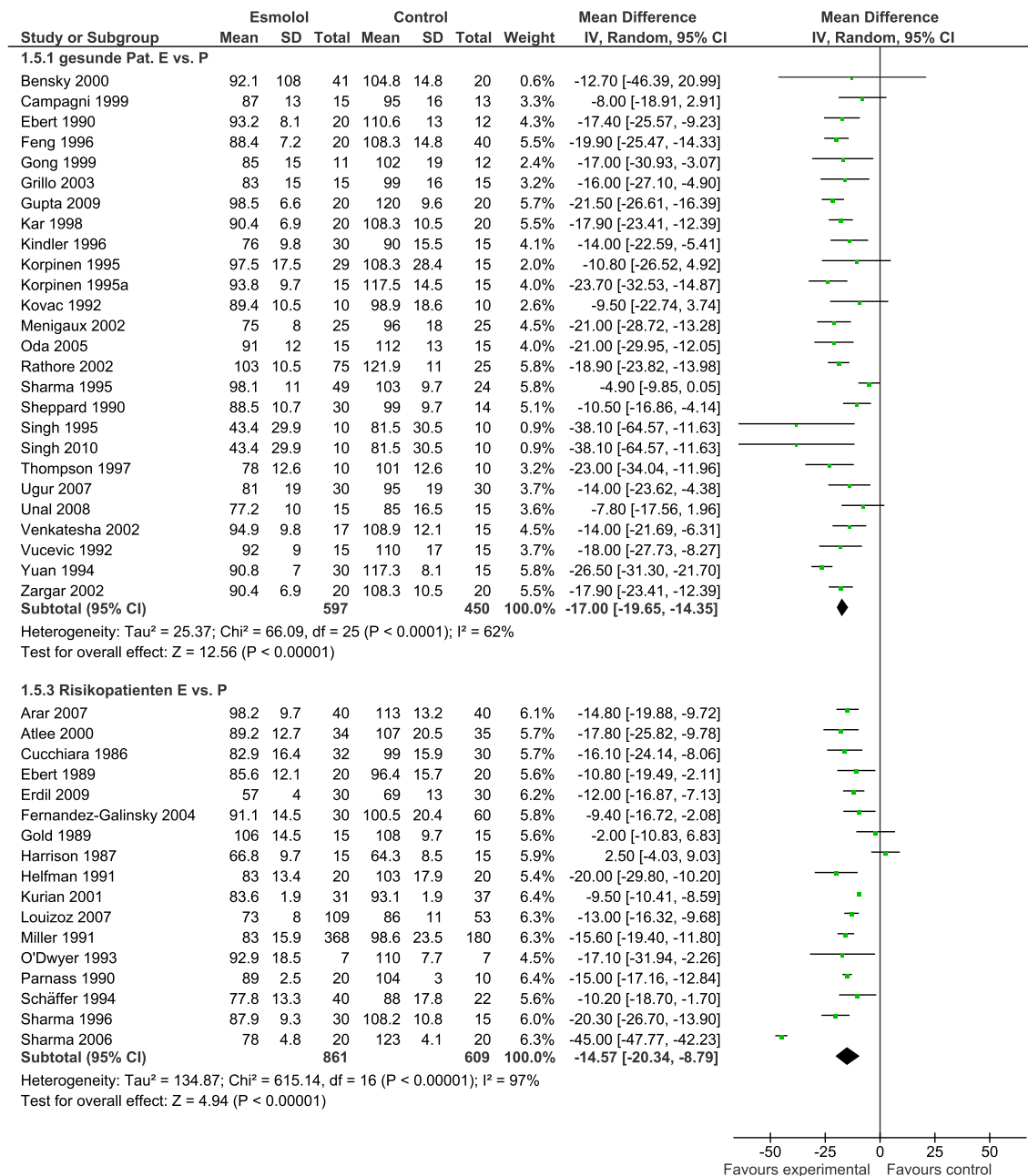


**Abb. 15:** Sensitivitätsanalyse des Hauptzielkriteriums „maximaler SBP nach Intubation“ beim Vergleich gesunder Patienten und Risikopatienten in der Gruppe „Esmolol vs. Placebo“.

Gleiches galt für die Intervention mit Esmolol bei Risikopatienten. Hier wurde der SBP durch Esmolol um 22 mmHg (von 15,1 mmHg bis 28,8 mmHg) gesenkt (MD -21,96 mmHg [95% KI -28, 81 bis -15, 11],  $p < 0,00001$ ). Zuvor war die Heterogenität innerhalb der Betrachtung des HZK maximaler SBP (E vs. P) beträchtlich ( $I^2 = 80\%$ ,  $p < 0,00001$ ). Die nun entstandene risikoarme Gruppe besitzt eine eher mäßige Heterogenität ( $I^2 = 64\%$ ,  $p < 0,0001$ ). Die Gruppe der kardialen Risikopatienten zeigt weiterhin eine beträchtliche Heterogenität ( $I^2 = 86\%$ ,  $p < 0,00001$ ). Grund hierfür ist vor allem die unterschiedliche Art und Schwere der bestehenden Grunderkrankung und deren Stabilität durch eventuelle Einnahme einer Dauermedikation. Ebenso spielt hier die jeweilige Studiengröße eine beeinflussende Rolle.

Die Sensitivitätsanalyse der Gruppe „Esmolol vs. Placebo“ für das NZK „maximale HF nach IT und ET“ ergab 17 Studien, die der Risikogruppe und 24 Studien die gesunden Patienten zugeordnet werden konnten (Abb. 16). Bei der Betrachtung der Effekte ergab sich für die Gruppe gesunder Patienten durch Esmolol eine signifikante Senkung der HF um 17,0 bpm (von 14,4 bpm bis 19,7 bpm) im Vergleich zu einem Placebo (MD -17,00 bpm [95% KI -19, 65 bis -14, 35],  $p < 0,00001$ ). Den gleichen Effekt hatte Esmolol in

der Risikogruppe. Die HF wurde hier um 14,6 bpm (von 8,8 bpm bis 20,3 bpm) gesenkt (MD -14,57 bpm [95% KI -20,34 bis -8,79],  $p < 0,00001$ ). Es zeigten sich, im Vergleich zum beträchtlichen Risiko der statistischen Heterogenität ( $I^2 = 94\%$ ,  $p < 0,00001$ ) zuvor, einerseits eine wesentliche Heterogenität ( $I^2 = 62\%$ ,  $p < 0,0001$ ) in der Gruppe mit gering belasteten Patienten und ein beträchtliches Risiko innerhalb der Patienten mit anamnestisch kardialer Vorbelastung ( $I^2 = 97\%$ ,  $p < 0,00001$ ) andererseits. Auch hier war die beträchtliche statistische Heterogenität der Risikogruppe mit der unterschiedlichen Studienpopulation und deren Eigenschaften zu begründen.



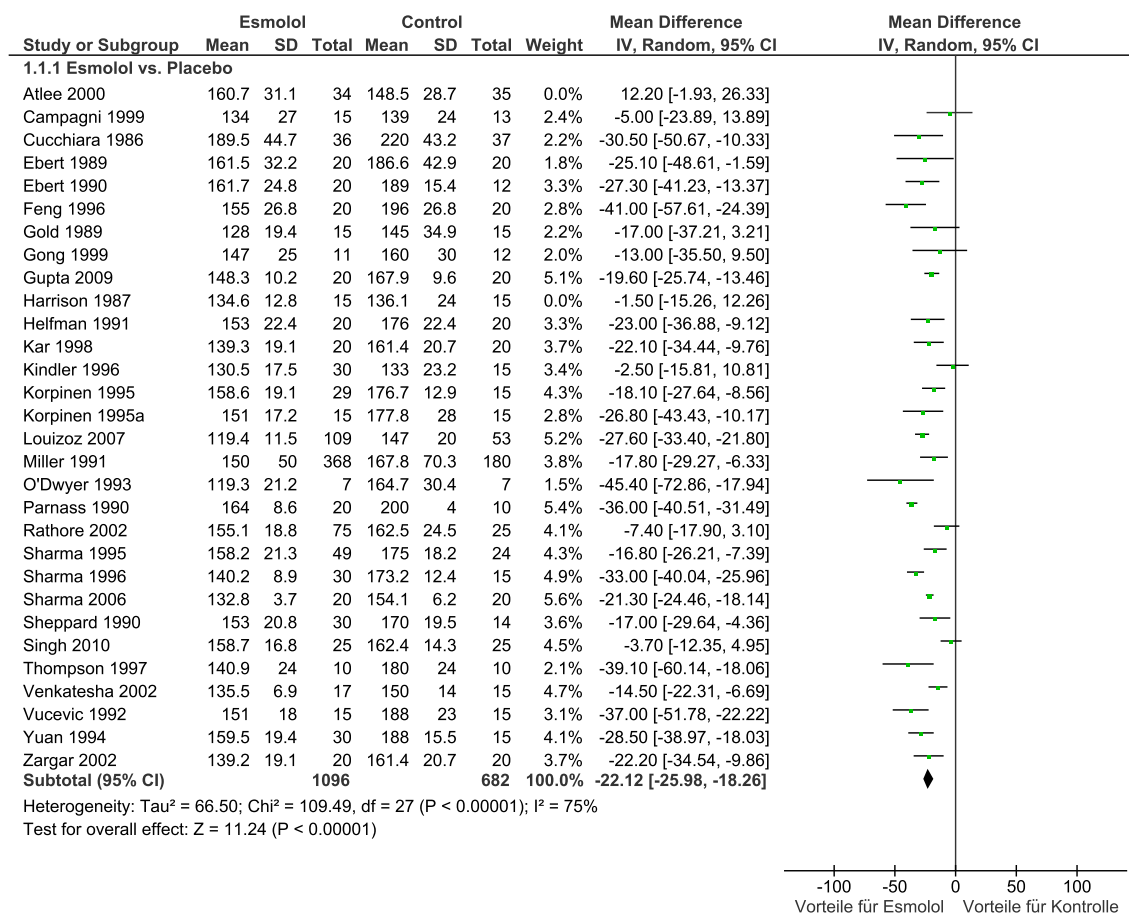
**Abb. 16:** Sensitivitätsanalyse Nebenzielkriterium „maximale HF nach Intubation und Extubation“ beim Vergleich gesunder Patienten und Risikopatienten in den Gruppen „Esmolol vs. Placebo“.

Eine weitere Möglichkeit einer Sensitivitätsanalyse besteht darin, Studien mit besonders großem Potential zur Verzerrung, mit geringer methodischer Qualität und Studien, bei

denen die Autoren beeinflussende Limitationen beschrieben haben, wie beispielsweise Atlee et al. (2000), aus der Metaanalyse auszuschließen und so deren Einfluss auf die ermittelte Heterogenität zu untersuchen.

Dies erfolgte für das HZK „maximaler SBP nach IT“ (E vs. P.), das NZK „maximale HF (E vs. andere wirksame Medikamente) nach IT und ET“ sowie „maximaler DPB und maximaler MAP (E vs. P) nach IT und ET“, da hier von einer Zusammenfassung der Behandlungseffekte abgesehen werden musste und zugleich eine hohe Heterogenität bestand.

Bei Betrachtung des HZK „maximaler SBP nach IT“ in der Vergleichsgruppe „Esmolol vs. Placebo“ (Abb. 17) kam es nach dem Ausschluss der Studie von Atlee et al. (2000) und Harrison et al. (1987) zu einer geringen Reduktion der Heterogenität ( $I^2 = 79\%$ ,  $p < 0,00001$  auf  $I^2 = 75\%$ ,  $p < 0,00001$ ). Die Behandlungseffekte zeigen jetzt alle in eine Richtung, wobei dies nicht in allen Studien signifikant ist. Hier ließe sich ein Zusammenfassen der Behandlungseffekte erwägen (MD  $-22,12$  mmHg [95% KI  $-25,98$  bis  $-18,26$ ],  $p < 0,00001$ ).

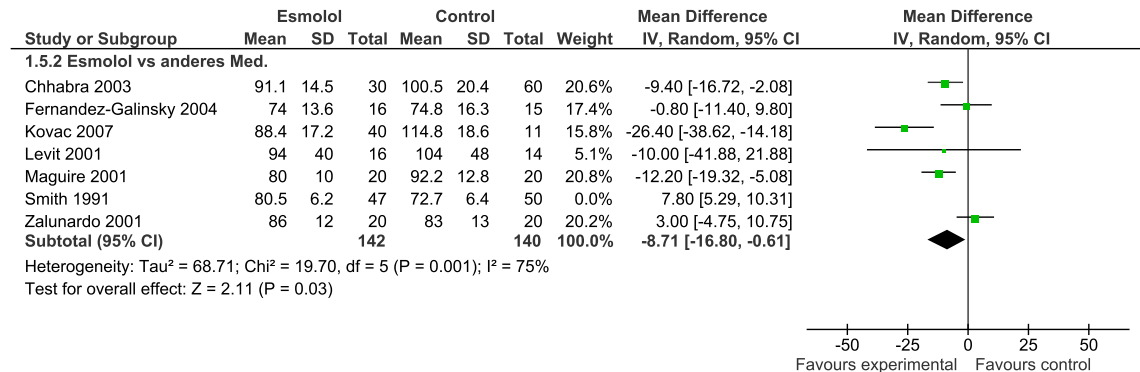


**Abb. 17:** Sensitivitätsanalyse des Hauptzielkriteriums „maximaler SBP nach Intubation“ im Vergleich „Esmolol vs. Placebo“ nach Ausschluss Atlee et al. (2000) und Harrison et al. (1987).

Auch in der Analyse des NZK „maximale HF nach IT und ET“ in der Gruppe „Esmolol vs. andere wirksame Medikamente“ (Abb. 18) musste von einer Zusammenfassung der



Behandlungseffekte abgesehen werden bei ebenso beträchtlicher Heterogenität ( $I^2 = 91\%$ ,  $p < 0,00001$ ). In dieser Gruppe zeigte die Studie von Smith et al. (1991) als Einzige einen signifikanten Vorteil des anderen wirksamen Medikaments (Alfentanil) gegenüber Esmolol (MD 7,80 bpm [95% KI 5,29 bis 10,31]). Hier wurden von den Autoren deutliche, teilweise signifikante Unterschiede zwischen den Interventionsgruppen beschrieben, die nachfolgend diskutiert werden. Nach Ausschluss der Studie zeigte sich ein signifikanter Vorteil von Esmolol im Vergleich zu Alfentanil, sodass die Behandlungseffekte zusammengefasst werden konnten (MD -8,71 bpm [95% KI -16,81 bis -0,61],  $p < 0,03$ ). Es trat eine Verringerung der Heterogenität von beträchtlich in Richtung wesentlich ein ( $I^2 = 75\%$ ,  $p < 0,001$ ).

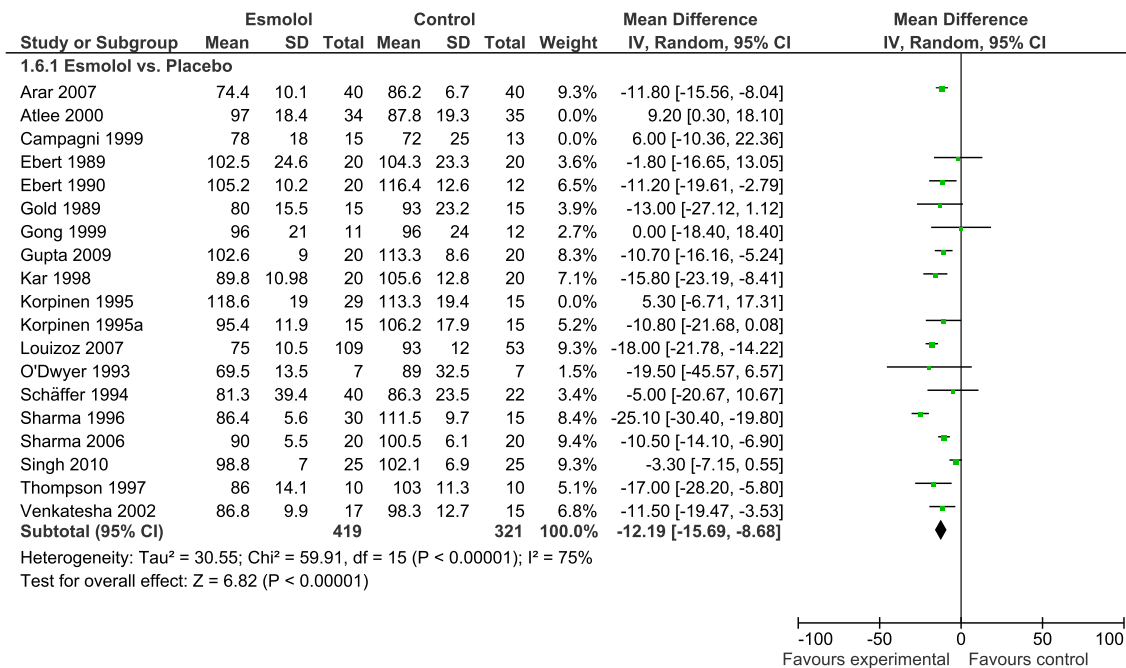


**Abb. 18:** Sensitivitätsanalyse des Nebenzielkriteriums „maximale HF nach Intubation und Extubation“ im Vergleich zwischen „Esmolol vs. anderes wirksames Medikament“ nach Ausschluss Smith et al. (1991).

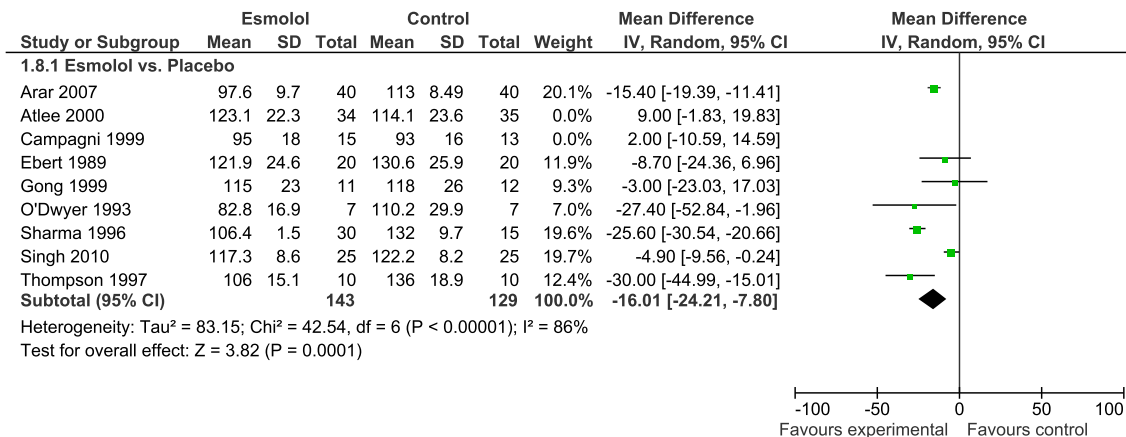
Im Rahmen der Analyse des maximalen DBP (E vs. P) nach IT und ET wiesen die Studien Korpinen et al. (1995), Campagni et al. (1999) und Atlee et al. (2000) einen niedrigeren maximalen DBP auf Seiten der Placebogruppe auf. Dieser Vorteil war lediglich in der Studie von Atlee et al. (2000) als signifikant (MD 9,20 mmHg [95% KI 0,30 bis 18,10]) zu verzeichnen. Nach Ausschluss der drei genannten Studien zeigten die Behandlungseffekte in eine Richtung und die zuvor beträchtliche statistische Heterogenität ( $I^2 = 81\%$ ,  $p < 0,00001$ ) konnte auf eine wesentliche Heterogenität reduziert werden ( $I^2 = 75\%$ ,  $p < 0,00001$ ). Damit kann eine Zusammenfassung der Effektmaße erfolgen (MD -12,19 mmHg [95% KI -15,69 bis -8,68],  $p < 0,00001$ ).

Auch bei der Auswertung des NZK „maximaler MAP (E vs. P) nach IT und ET zeigten zwei der genannten Studien (Campagni et al., (1999); Atlee et al., 2000) einen nicht signifikanten Vorteil der Placebogruppe zur Senkung des maximalen MAP. Die zuvor beträchtliche Heterogenität ( $I^2 = 88\%$ ,  $p < 0,00001$ ) konnte nach Ausschluss der beiden Studien kaum gesenkt werden ( $I^2 = 86\%$ ,  $p < 0,00001$ ). Da nun jedoch alle Effektmaße in eine Richtung weisen, lässt sich eine Zusammenfassung der Behandlungseffekte erwägen (MD -16,01 mmHg [95% KI -24,21 bis -7,80],  $p < 0,0001$ ).

Eine Sensitivitätsanalyse nach Einteilung der OP-Arten erfolgte nicht, da die Mehrzahl der vorgenommenen Eingriffe nicht näher bezeichnet wurde (38/49; 76%). Lediglich elf Studien machten eine genauere Angabe zu den vorgenommenen Eingriffen. Von diesen waren bis auf vier (Koronararterienbypass) alle verschieden. Aufgrund der fehlenden genauen



**Abb. 19:** Sensitivitätsanalyse des Nebenzielkriteriums „maximaler DBP nach Intubation und Extubation“ im Vergleich zwischen „Esmolol vs. Placebo“ nach Ausschluss Korpinen et al. (1995), Campagni et al. (1999) und Atlee et al. (2000).



**Abb. 20:** Sensitivitätsanalyse des Nebenzielkriteriums „maximaler MAP nach Intubation und Extubation“ im Vergleich zwischen „Esmolol vs. Placebo“ nach Ausschluss Campagni et al. (1999) und Atlee et al. (2000).

Beschreibung zu den vorgenommenen Operationen und damit weiterhin unvermeidbarer Biasquellen blieb eine Sensitivitätsanalyse für dieses Merkmal aus.

## 4 Diskussion

### 4.1 Qualität der Evidenz

Diese Übersichtsarbeit konnte aufgrund der großen Anzahl vorliegender randomisierter Studien auf diese beschränkt werden. Außerdem verfügten, bis auf wenige Ausnahmen (Tab. 8), nahezu alle Studien über ein doppel-blind Design.

In der Planung und Durchführung der systematischen Übersichtsarbeit wurde versucht, hohe Qualitätsstandards anzulegen (Shea et al., 2009). Limitationen basieren nach den GRADE-Kriterien (Gyatt et al., 2008) auf Limitationen in den eingeschlossenen Studien, einer hohen Heterogenität der Studienergebnissen, unpräzisen Studienergebnissen mit breiten Konfidenzintervallen durch den Einschluss kleiner Studien und den Publikationsbias. Vergleicht man die methodische Qualität der einzelnen Studien miteinander, bestehen deutliche Unterschiede. Aus diesem Grund findet sich in nahezu allen Ergebnisgruppen eine hohe Heterogenität der Effekte zwischen den Einzelstudien.

Es gibt unterschiedliche Ursachen für die vorliegenden Limitationen. Zunächst ist die unterschiedliche Studiengrößen zu nennen. Einige Autoren beschrieben die geringe Studienpopulation als Limitation, da mögliche Unterschiede zwischen den Gruppen nur erschwert aufzuspüren waren (Harrison et al., 1987; Helfman et al., 1991; Campagni et al., 1999; Levitt und Dresden, 2001).

Betrachtet man die Charakteristik der Probandengruppen innerhalb der einzelnen Studien, so findet man in fast allen Studien eine gleiche Verteilung der Merkmale zwischen den Interventionsgruppen. Es gab Ausnahmen, bei denen daher mit einer Verzerrung der Ergebnisse gerechnet werden musste. Bei Atlee et al. (2000) entstand diese durch das vorab beschriebene vermehrte Vorkommen einer Hypertonie in der Esmololgruppe. Der Einfluss dieser ungleichen Verteilung spiegelte sich in den Ergebnissen wieder. Die niedrigeren maximalen RR-Werte innerhalb der Placebogruppe, bei gleichzeitig höherer maximaler HF, sprechen für den Einsatz von Esmolol und den Einfluss der vorliegenden Hypertonie auf die Entwicklung der RR-Werte innerhalb der Esmololgruppe. Somit wird deutlich, dass Esmolol im Bezug auf die Maximalwerte der HF den größten prophylaktischen und therapeutischen Nutzen aufweist und hier eine besondere Signifikanz gegenüber einem Placebo zeigt. Weitere Limitationen dieser Studie waren laut den Autoren die schwankenden Dosen von Thiopental und Fentanyl zur Narkoseeinleitung zwischen den Testgruppen (allerdings nicht innerhalb einer Testgruppe), die fehlende Verblindung, welche durch einen unabhängigen Beobachter zur Dokumentation der Daten kompensiert werden sollte und fehlende Spitzenwerte von HF und RR, besonders bei den Patienten mit schwieriger IT. Auch die Einnahme der unterschiedlichen Dauermedikation der Patienten ist zu beachten und deren mögliche Interaktion mit dem Studienmedikament. Damit ist die Studie von Atlee et al. (2000) meines Erachtens nur beschränkt aussagekräftig. Es besteht demnach ein hohes Risiko einer Verzerrung und eine schwache methodische Qualität.

Es liegen weitere Studien mit Unterschieden zwischen den Interventionsgruppen vor. Zu diesen zählen auch Cucchiara et al. (1986). Das in dieser Studie im Rahmen der Anästhesie verwendete Isofluran lag zwischen den Gruppen in unterschiedlich hohen Konzentrationen vor. Eine nähere Beschreibung dieser Unterschiede durch die Autoren blieb aus. Damit ist

das genaue Ausmaß der möglichen Verzerrung ungewiss. Auch Harrison et al. (1987) wiesen neben der geringen Probandenanzahl (30 Patienten) eine unterschiedliche Konzentration an zusätzlich verabreichtem volatilen Anästhetikum in Form von Isofluran auf. Innerhalb der Esmololgruppe war eine signifikant niedrigere Menge an Isofluran notwendig, um eine inspiratorische Isofluran-Konzentration von 1% zu erreichen (E 11/15 vs. P 11/15:  $0,02 < p < 0,01$ ; E 8/15 vs. P 8/15:  $p < 0,01$ ). Weiterhin nahmen in der Placebogruppe alle Patienten ihre Dauermedikation an  $\beta$ -Blockern ein. In der Esmololgruppe befand sich ein Patient ohne  $\beta$ -Blocker-Einnahme. Betrachtet man die hier vorliegenden Unterschiede, so lässt sich erwähnen, dass Esmolol eine Einsparung des Isofluran bewirkte, wobei die genaue Wechselwirkung unklar ist. Somit ist nicht klar, welche Auswirkungen sich auf HF und SBP innerhalb der Esmololgruppe ergaben. Gerade in Bezug auf die Reduktion des RR hat Isofluran einen entscheidenden Einfluss. Möglicherweise führte dies innerhalb der Esmololgruppe zu einer Verzerrung der HF und des RR mit entsprechend höheren Werten. Zum anderen fällt bei einer dermaßen kleinen Patientengruppe (15 Probanden je Vergleichsmedikament) ein Patient ohne  $\beta$ -Blocker-Therapie weitaus mehr ins Gewicht. Dieser kann durch möglicherweise höhere RR-Werte und einen höheren Anstieg der Kreislaufparameter im Rahmen der Anästhesie die ermittelten Ergebnisse beeinflusst haben. Die Ergebnisse der Studie von Harrison et al. (1987) sind demnach kritisch zu sehen.

Bei Fernandez-Galinsky et al. (2004) erhielt die Esmololgruppe eine deutlich höhere Dosis an Thiopental. Dessen mögliche Interaktion mit einem der weiteren Testmedikamente (Alfentanil, Clonidin) konnte ebenfalls von den Autoren nicht sicher ausgeschlossen werden. In der Studie von Gold et al. (1989) unterzogen sich alle Patienten verschiedenen Operationen (Probeldarotomie, Cholezystektomie (CCE), Kolektomie, Leistenhernie, Nasenrekonstruktion, Mastoidektomie, Orchiektomie, verschiedene oral-chirurgische Eingriffe und Panendoskopie), sodass deren unterschiedliche Auswirkungen auf die Kreislaufparameter zu beachten sind. Auch die verwendeten Muskelrelaxantien waren unterschiedlich. Es lagen zwei weitere Limitationen dieser Studie vor: Erstens litten einige Patienten an einer bestehenden Hypertension und andere nicht. Genauere Angaben hierzu blieben von Seiten der Autoren aus. Zweitens die erfolgte Gabe von Glycopyrrrolaten als Prämedikation, welches eine Parasympathikolyse mit entsprechender Reaktion der HF bewirkt. Auch Gupta et al. (2009), Rathore et al. (2002) und Helfman et al. (1991) verwendeten das zuvor genannte Medikament bei all ihren Probanden zur Prämedikation. Letztere begründeten den Einsatz des Medikaments mit einer verbesserten Sicherheit für die nachfolgende Anästhesie und IT und hielten einen Verzicht zur Erhöhung der pharmakologischen Priorität ihrer Studie für unangebracht. Außerdem beschrieben die Autoren als weitere Schwäche die Gabe der Studienmedikamente in einer festen Dosis zu einem festen Zeitpunkt. Eine höhere Dosis und ein anderer Verabreichungszeitpunkt könnten nach ihrer Meinung eine bessere Effektivität der zusätzlichen Vergleichsmedikamente (Fentanyl und Lidocain) herbeiführen. Ähnliche Beschreibungen machten Ugur et al. (2007). Die Autoren bemängelten an ihrer Studie, dass sie lediglich eine Dosis jedes Studienmedikamentes in Kombination mit der entsprechenden Technik zur Anästhesieeinleitung testeten.

Grillo et al. (2003) verwendeten zur Anästhesie in der Placebogruppe eine höhere Dosis an Fentanyl als in der Esmololgruppe. Daher besteht die Möglichkeit, dass der HF-Anstieg in der Placebogruppe durch die von Fentanyl erzeugte Bradykardie zu einer Verzerrung des Spitzenwertes führte. Es sei weiterhin darauf hingewiesen, dass diese Studie nur Patienten

mit neurochirurgischen Eingriffen untersuchte und demnach besonderen Wert auf den mittleren cerebralen arteriellen Fluss sowie das kardiale Output gelegt hat.

Bei Kurian et al. (2001) erhielten die Patienten ihre antianginöse Medikation bis zum Operationstag. Des Weiteren bekamen alle Probanden in der Nacht vor der Operation als auch zur Operation je nach Bedarf einen Bolus an Morphin zur Analgesie. Die verantwortlichen Anästhesisten benutzten zur Aufrechterhaltung der Narkose entweder Isofluran, ein Narkosegas oder Propofol intravenös. Es gab keinen signifikanten Unterschied bei der Verteilung der Propofol sedation zwischen der Placebo- und der Esmololgruppe (P 15/37, 41%; E 10/31 32%,  $p = 0,651$ ). Die unterschiedliche Interaktion der beiden Hypnotika mit Esmolol bzw. deren unterschiedliche kardiodepressive Wirkung und damit der Einfluss auf die Ergebnisse ist nicht sicher beurteilbar und lässt eine mögliche Verzerrung nicht ausschließen. Hinzu kommt weiterhin, dass alle Patienten eine Infusion mit Glycerylnitrat erhielten, welches ebenfalls zu einer Beeinflussung der Spitzenwerte geführt haben kann. Den Patienten der Placebogruppe ist signifikant mehr Glycerylnitrat verabreicht worden (P 36/37, 97%; E 23/31, 74%,  $p = 0,009$ ) und dadurch ist ein hohes Risiko für eine Verzerrung der Ergebnisse dieser Studie gegeben. Eine andere Schwäche ist die fehlende Verblindung. Es gab weitere Studien, in denen die Patienten eine unterschiedliche Dauermedikation erhielten und diese bis zum OP-Tag verabreicht bekamen (Sharma et al., 1996, 2006; Arar et al., 2007; Erdil et al., 2009). Eine zusätzliche Gabe von Opiaten oder anderen Medikamenten, welche nicht Teil der bekannten Dreisäulenmedikation zur Einleitung der Narkose sind, erfolgte in mehreren Studien. Dabei verwendeten Korpinen et al. (1995, 1995a) Oxycodon und Atropin. Ersteres gehört zu den Opioiden und hat eine kreislaufdepressive Wirkung (hypoton und bradykard). Mit Atropin wiederum verwendeten die Untersucher ein Parasympathikolytikum mit gegenteiliger Wirkung im Sinne einer Steigerung der HF. Meiner Meinung nach wollten die Autoren damit eine ausreichende Analgesie erreichen und einen möglicherweise schmerzbedingten Anstieg der HF verhindern. Die zusätzliche Gabe von Atropin könnte die NW des Opioids reduziert und zusätzlich eine Verstärkung der möglichen NW (z. B. Hypotension und Bradykardie) von Esmolol in Kombination mit Oxycodon minimiert haben. Demzufolge dürfte die Gabe beider Medikamente eher einen Einfluss auf die NW gehabt haben und bei gleicher Verabreichung bei allen eingeschlossenen Patienten eine mögliche Verzerrung gering halten, wobei diese durch mögliche Wechselwirkungen nicht ausgeschlossen werden kann. In den Studien von Sharma et al. (1996), Arar et al. (2007), Gupta et al. (2009) und Singh et al. (2010) wurden ebenfalls Opiode verwendet (Morphin und Tramadol). Dabei gab es keine Unterschiede in der Verabreichung zwischen den Interventionsgruppen. Allerdings ist hierdurch eine Verzerrung denkbar, da Opiode in diesem Fall die kardiodepressive Wirkung von Esmolol verstärken könnten. Entsprechende NW wurden jedoch nur bei Singh et al. (2010), aber lediglich in der nicht analysierten dritten Vergleichsgruppe (Labetolol), beschrieben und könnten durch das Medikament selbst hervorgerufen sein. Bei Betrachtung der Studien von Kovac et al. (1992) und Campagni et al. (1999) fiel auf, dass die Probanden ein zusätzliches Medikament neben Esmolol erhielten. Kovac et al. (1992) verabreichten allen Patienten, unabhängig von dem zur Narkoseeinleitung verwendeten Opioid, Alfentanil. Die kreislaufdepressive Wirkung von Alfentanil kann die durch Esmolol bedingte Reduktion von RR und HF noch verstärkt haben. Die Ergebnisse dieser Studie wiesen auf einen leichten Vorteil von Esmolol hin. Dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant. Es ist nicht sicher, ob Esmolol allein einen

ähnlichen Effekt gehabt hätte oder die Reduktion der hämodynamischen Parameter geringer ausgefallen wäre. Es besteht auch die Möglichkeit, dass ohne die vorherige Anwendung von Alfentanil der Vorteil für Esmolol größer gewesen wäre, da die Placebogruppe kein zusätzliches kardiodepressives Medikament erhalten hätte und damit auch eine schwache Wirkung von Esmolol mehr ins Gewicht gefallen wäre. Campagni et al. (1999) hingegen verabreichten ihren Probanden zusätzlich ca. zwei Minuten nach Gabe der Studienmedikamente eine intranasale Injektion einer 10 ml Lösung aus 1% Lidocain und Adrenalin (1 : 100000). Die Autoren begründeten die Gabe mit einer Reduktion der durch die Studienmedikamente hervorgerufenen NW.

Auch bei Miller et al. (1991) gab es wesentliche Unterschiede. Zurückzuführen sind diese darauf, dass es sich um eine Multicenterstudie handelt und die Patienten aus 12 verschiedenen Zentren mit teilweise unterschiedlichen Protokollen rekrutiert wurden. Daher wurden auch verschiedene Ein- und Ausschlusskriterien definiert. Zu den bestehenden Unterschieden zählte zum einen die Prämedikation. Von 548 erhielten beispielsweise 413 Probanden (75,4%) Diazepam oder Lorazepam zur Prämedikation. Weitere 45 Patienten (8,2%) erhielten Diazepam, Morphin und Glycerolpyrrolat und 90 Patienten (16,4%) blieben ohne Prämedikation. Zum anderen bekamen in drei der zwölf Zentren die Patienten ihre Dauermedikation mit  $\beta$ -Blockern weiter. In den verbleibenden Zentren galt eine Einnahme bestimmter  $\beta$ -Blocker in den letzten 24 Stunden bzw. vier Tagen vor der Operation als Ausschlussgrund. Ebenso wechselten die verwendeten Narkotika Fentanyl und Sufentanyl in ihrer Dosierung zwischen schwach (33,6%) und moderat (11,9%) bis hin zu keiner Verabreichung (54,5%). Bis auf 45 Patienten erhielten alle die Studienmedikamente vor Anästhesieeinleitung. Auch die anschließenden Medikamente zur Aufrechterhaltung der Narkose variierten. Aufgrund der beschriebenen Unterschiede und den sich daraus ergebenden unterschiedlichen Einflüssen auf die Entwicklung von RR und HF ist mit einer Verzerrung zu rechnen. Die Autoren gaben an, dass die Verteilung der Merkmale innerhalb der Vergleichsgruppe gleich gewesen sei. Allerdings zeigte sich schon durch die unterschiedliche Konzentration an Opiaten ein deutlicher Einfluss auf die Ergebnisse. Während eine schwache Dosis zu einer Senkung des RR innerhalb der Esmololgruppen, jedoch nicht in der Placebogruppe führte ( $p < 0,001$ ), war bei einer moderaten Dosis in allen Gruppen eine Reduktion des RR zu beobachten ( $p < 0,001$ ).

In der Studie von Smith et al. (1991) erhielt die Esmololgruppe eine signifikant höhere Propofolmenge als die Vergleichsgruppe (A 19/50, 38%; E 41/47, 87%,  $p < 0,05$ ). Die Verabreichung von Propofol erfolgte in den beiden Studiengruppen zur Minimierung von Zeichen unzureichender Anästhesie. Folglich ist nicht sicher, inwieweit die Effekte auf das Hypnotikum oder auf die Studienmedikamente zurückzuführen sind, da das Medikament ebenfalls kardiodepressiv wirkt. Die Autoren sahen als zusätzliche Limitation die Art der ausgewählten Operation. Da das Vergleichsmedikament zum Esmolol in diesem Falle ein Opioid (Alfentanil) war und postoperativ der Schmerzscore ermittelt wurde, fiel die Auswahl der Operation auf einen möglichst schmerzarmen Eingriff, um das Outcome Schmerz gleichwertig beurteilen zu können.

Insgesamt ist als eine wesentliche Limitation bei der Zusammenfassung der Studien das unterschiedliche Patientengut zu sehen. Einige definierten die Hypertension und deren entsprechende Dauermedikation als klares Einschlusskriterium, wohingegen andere Studien nur gesunde Probanden ohne Hypertension und kardioaktive Medikamente einschlossen.

Weiterhin bleibt die unterschiedliche Prämedikation und deren Einfluss auf die vorliegenden Ergebnisse kritisch zu hinterfragen. Dies gilt vor allem für die zusätzliche Verwendung von Opioiden, den Einsatz von Parasympathikolytika, Sympathomimetika, dem unterschiedlichen Gebrauch zusätzlicher Benzodiazepine und der Gabe von Propofol als Hypnotikum, bis hin zum Ausbleiben der Prämedikation.

Bei Betrachtung der Ergebnisse der einzelnen Studien und deren Vergleich untereinander kamen die Autoren, entsprechend der gewählten Patienten- und Interventionsgruppen, auf übereinstimmende Ergebnisse. Die eingeschlossenen Studien und deren Untersuchungsergebnisse beinhalteten sowohl kardiale Risikopatienten als auch gesunde Probanden und decken damit die Patientengruppen unseres Interesses ab. Auch wenn einige der Studien Patienten in besonderen Situationen (z. B. nach SHT) untersuchten oder spezielle primäre Endpunkte wählten, die für uns nicht von vordergründigem Interesse waren, konnte eine Auswertung der für uns wichtigen Endpunkte erfolgen.

Zusammenfassend ergibt sich in allen Endpunkten insgesamt ein Vorteil von Esmolol gegenüber einem Placebo. Beim Vergleich mit einem anderen wirksamen Medikament lässt sich, gerade im Bereich der Blutdruckveränderungen, kein deutlicher Vorteil für Esmolol nachweisen. In der Kategorie des Hauptzielkriteriums „maximaler MAP nach IT“ (Abb. 6) stellt sich für die Vergleichsmedikamente Alfentanil und Clonidin ein klinisch und statistisch signifikanter Vorteil gegenüber Esmolol bei der Reduktion des RR dar (Smith et al., 1991; Zalunardo et al., 2001; Fernandez-Galinsky et al., 2004). In Bezug auf die maximale HF (Abb. 9) lässt sich insgesamt kein signifikanter Vorteil für Esmolol gegenüber anderen wirksamen Medikamenten erkennen. Blickt man jedoch auf die Einzelstudien, zeigten drei Studien einen signifikanten Vorteil von Esmolol gegenüber Alfentanil (Maguire et al., 2001), Lidocain und Propofol (Chhabra et al., 2003) und Nicardipin (Kovac und Masiongale, 2007). Eine weitere Studie (Fernandez-Galinsky et al., 2004) zeigte ebenfalls eine bessere Reduktion der HF durch Esmolol, welche allerdings nicht signifikant ist. Der Vergleich erfolgte hier gegen Clonidin und Alfentanil. Die Studie von Smith et al. (1991) wies hingegen eine signifikant geringere maximale HF unter Alfentanil auf.

Bei der Auswertung der NW lässt sich für die anderen wirksamen Medikamente kein signifikanter Vorteil gegenüber Esmolol ermitteln. Abschließend soll die Qualität der hier vorliegenden Übersichtsarbeit anhand des AMSTAR („A measurement tool for the assessment of multiple systematic reviews“) bewertet werden (Shea et al., 2009). Das AMSTAR bewertet die methodische Güte systematischer Übersichtsarbeiten anhand einer Elf-Item-Skala (Anlage 2), mit je vier Antwortmöglichkeiten („ja“, „nein“, „keine Antwort möglich“, „nicht anwendbar“) (Mehrhoiz, 2012). Der erste Punkt beinhaltet die vorherige Festlegung eines Designs. Dies erfolgte durch das Anlegen eines Studienprotokolls (Fragestellung, Ein- und Ausschlusskriterien, Endpunkte usw.), welches für diese Arbeit erstellt wurde. Wie bereits in der Methodik erläutert, wurden die Studien durch zwei unabhängige Personen gesichtet und bewertet, wodurch der zweite Punkt der Qualitätsbewertung erfüllt wird. Danach wird die Literaturrecherche betrachtet. Entsprechend des oben beschriebenen Vorgehens (drei elektronische Datenbanken, Handsuche, Referenzlisten, Schlüsselwörter) kann diese Frage mit „ja“ beantwortet werden. Die vierte Frage beschäftigt sich mit dem Einfluss des Publikationsstatus als Einschluss- bzw. Ausschlusskriterium. Auch hier möchte ich auf den Methodenteil verweisen. Daraus ergibt sich, dass die Suche auf deutsch- und englischsprachige Literatur beschränkt wurde und nach der Suche nur randomisierte Stu-

dien in die Metaanalyse eingingen. Ein- und ausgeschlossene Studien wurden aufgelistet und eine genaue Beschreibung der Charakteristik aller eingeschlossenen Studien (PICO-Kriterien) vorgenommen. Dies entspricht den Kriterien fünf und sechs. Es fand ebenso eine Qualitätsbewertung aller in die Analyse eingehenden Studien statt und deren Einfluss auf die Ergebnisse wurde diskutiert und in die Schlussfolgerungen einbezogen (Frage 7 und 8). Die Heterogenität wurde mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests und der Angabe von  $I^2$ -Statistiken analysiert und dementsprechend konnten die Effekte entweder durch das Random-Effect-Modell zusammengefasst werden oder es wurde von einer Metaanalyse abgesehen (Frage 9). Mit der Bewertung der Funnel plots wurde eine mögliche Verzerrung des Hauptzielkriteriums durch einen Publikationsbias untersucht (Frage 10). Der letzte Punkt des AMSTAR beinhaltet den Interessenkonflikt. Da einige der eingeschlossenen Studien durch Pharmaunternehmen gesponsert wurden, sind dort Interessenkonflikte nicht auszuschließen (Tab. 9). Betrachtet man nun die einzelnen Punkte, lässt sich insgesamt eine hohe methodische Güte für die vorliegende Arbeit ermitteln, denn neun von elf Kriterien konnten sicher mit „ja“ beantwortet werden.

## 4.2 Übereinstimmungen und Unterschiede zu anderen systematischen Übersichtsarbeiten

Die Empfehlungen zum perioperativen Management von Hypertensionen für 2010 (Manolis et al., 2011) sehen sowohl in der Hypertension als auch in der Hypotonie ein Risiko für die perioperative Phase. Die Autoren empfehlen daher die Erhaltung eines arteriellen Drucks während der Operation von 70–100% des Basiswertes und die Vermeidung perioperativer Tachykardien. Dabei wird für Patienten ohne orale Medikation der Einsatz parenteraler  $\beta$ -Blocker (perioperativ: Metoprolol, Propranolol, Atenolol) oder des transdermalen Clonidins (als Pflaster) vorgeschlagen. Auch die Therapie mit Enalapril, Verapamil, Diltiazem und bei schwerer Hypertension Labetalol, Nitroglycerin und Natrium-Nitroprusid wird als Alternative genannt. Weiterhin geben die Autoren an, dass zunächst eine Vertiefung der Sedierung sowie der Einsatz von Vasodilatoren, oder eine Kombination beider, möglich ist. Abgeraten wird vom Einsatz des Hydralazin bei ischämischer Herzkrankheit (gilt für Patienten ohne bisherige Dauermedikation mit  $\beta$ -Blockern) und als absolute Kontraindikation gilt die Gabe von Nifedipin sublingual, da hier ein Zusammenhang zu Schlaganfällen, Myokardinfarkt und Mortalität gesehen wird. Im Rahmen dieses Updates zum Management der perioperativen Hypertension wird Esmolol zwar als mögliches Antihypertensivum aufgeführt, spielt aber im derzeitigen klinischen Alltag eine eher untergeordnete Rolle. Die Autoren empfehlen eine initiale Dosis von 250 – 500  $\mu\text{g}/(\text{kg min})$  über eine Minute, gefolgt von 50 – 100  $\mu\text{g}/(\text{kg min})$  über vier Minuten und einer anschließenden Titration bis zum Ansprechen einer max. Dosis von 300  $\mu\text{g}/(\text{kg min})$  oder Toxizität.

Eine Arbeit zur klinischen Pharmakokinetik und therapeutischen Effektivität von Esmolol aus dem Jahr 2012 (Wiest und Haney, 2012) sieht Esmolol als Mittel zur effektiven Kontrolle von Hypertension und supraventrikulären Tachykardien bei Kindern mit kardialen Eingriffen. Sie beschreiben gleichzeitig einen sicheren Einsatz des Medikaments bei Herzinsuffizienz und Lungenerkrankungen, wenn die Gabe durch vorsichtige Titration und unter Monitoring stattfindet. Dadurch lässt sich auch das Auftreten einer unerwünschten Hypotension besser vermeiden. Die Autoren berichten weiterhin, dass Esmolol sowohl bei



kardialen Eingriffen als auch nicht-kardialen Operationen zu einer Senkung des Auftretens von Mykardischämien und Arrhythmien führt. Dabei wird der beste dämpfende Effekt auf HF und RR während der IT bei einer Initialdosis von  $500 \mu\text{g}/(\text{kg min})$  über vier Minuten, gefolgt von einer kontinuierlichen Infusion von  $200 - 300 \mu\text{g}/(\text{kg min})$  erreicht. Diese Konzentration wurde auch in unseren eingeschlossenen Studien (sofern eine Titration als Applikationsform gewählt wurde) häufig verwendet (Tab. 3 und 4). Wiest und Haney (2012) empfehlen keinen routinemäßigen Einsatz des Medikaments bei nicht-kardialen Operationen, sehen es jedoch bei Patienten mit hohem Risiko für eine Mykardischämie oder einen Hochrisikoeingriff als ideale perioperative Medikation mit geringem Risiko für Hypotension und Bradykardie bei titrierter Applikation.

Eine Metanalyse aus dem Jahr 2009 (Zangrillo et al., 2009) fasste die Senkung der perioperativen Ischämie durch Esmolol bei kardial-chirurgischen Eingriffen (Koronararterien-Bypass, kurz CABG) zusammen. Die Autoren schlossen 778 Patienten aus 80 randomisierten Studien in Ihre Metaanalyse ein. Dabei wurden 386 Probanden der Esmololgruppe und 392 der Kontrollgruppe (Placebo oder anderes Medikament) zugeteilt. Die Dosis von Esmolol betrug durchschnittlich  $500 \mu\text{g}/\text{kg}$  als Bolus, gefolgt von einer Infusion mit 100 bis hin zu  $300 \mu\text{g}/(\text{kg min})$ . Alle Studien besaßen jedoch ein single-center Design und eine zu geringe Studienpopulation, um wirklich signifikante relevante Ergebnisse zu liefern. Auch die methodische Qualität der eingeschlossenen Einzelstudien war durch fehlende Informationen vor allem in Bezug auf die Generierung der Zahlenfolge sowie die verdeckte Therapiezuteilung größtenteils suboptimal. Allerdings berichten die Autoren hier als primären Endpunkt über die Mykardischämie, welche als sekundärer Endpunkt in unseren Studien häufig nicht angegeben wurde. Die Autoren kamen zu dem Ergebnis, dass der Einsatz von Esmolol zu einer signifikanten Reduktion der Myokardischämie im Vergleich zur Kontrollgruppe führte (E 12,2% vs. Kontrolle (K) 25,7%;  $p = 0,007$ ). Dies galt ebenfalls für auftretende Arrhythmien nach Anlage eines kardiopulmonaren Bypasses (E 23,07% vs. K 35,9%;  $p = 0,05$ ). Eine Reduktion des Bedarfs an inotrop wirkenden Medikamenten durch den Einsatz von Esmolol konnte jedoch nicht nachgewiesen werden (E 18,9% vs. K 32,8%;  $p = 0,08$ ). Außerdem traten bei Patienten unter Esmolol häufiger Bradykardien (E 14,72% vs. K 2,25%;  $p = 0,0002$ ) und Hypotensionen (E 24,77% vs. K 11,76%;  $p = 0,10$ ) auf. Es gab keinen signifikanten Unterschied bei Betrachtung der Mortalität (E 1,29% vs. K 1,36%;  $p = 0,97$ ).

Ein weiteres neu publiziertes Review (Garnock-Jones, 2012) beschreibt den Einsatz von Esmolol zur kurzzeitigen Kontrolle von Tachykardien und Hypertensionen. Dabei wurde die Auswertung verschiedener Studien getrennt für kardial und nicht-kardial chirurgische Eingriffe betrachtet. Bei kardialen Eingriffen (größtenteils CABG) wurde eine Metaanalyse aus 20 randomisierten Studien mit 778 eingeschlossenen Patienten durchgeführt. Diese untersuchte den perioperativen Gebrauch von Esmolol und dessen präventiven Einfluss auf hämodynamische Effekte, wie Mykardischämie und Arrhythmien. Die Studien besaßen alle eine geringe Probandenzahl, waren single-center Studien und überwiegend von suboptimaler Qualität. Die Verabreichung von Esmolol erfolgte zunächst als Bolus von durchschnittlich  $500 \mu\text{g}/\text{kg}$  und nachfolgend per Infusion mit einer Dosis zwischen  $100 - 300 \mu\text{g}/(\text{kg min})$ . Das Ergebnis zeigte bei Patienten unter Esmolol ein signifikant geringeres Risiko ( $p < 0,05$ ) eine Mykardischämie zu erleiden. Demgegenüber gab es in Bezug auf die Mortalität durch Mykardischämie und mögliche Arrhythmien keinen signifikanten

Unterschied zwischen der Esmolol- und der Kontrollgruppe. Im Bereich der nicht-kardialen Eingriffe wurden zwei Metaanalysen (Landoni et al., 2010; Yu et al., 2011) durchgeführt. Eine (Landoni et al., 2010) beinhaltete 32 randomisierte Studien mit 1765 Probanden in denen Esmolol gegenüber einem Placebo und einem anderen Medikament verglichen wurde. Das Medikament wurde zunächst als einmaliger Bolus mit normalerweise 0,5 bis zu 1 mg/kg und dann als Infusion zwischen 100 – 300 µg/(kg min) verabreicht. In der zweiten Metaanalyse (Yu et al., 2011) befanden sich 3766 Patienten aus 67 Studien. Hier erfolgte der Vergleich von Esmolol gegen ein Placebo. Die Patienten erhielten Esmolol dabei in 33 Studien als Bolus zwischen 1 bis 4 mg/kg und in 34 Studien zunächst als Bolus (0,3 – 2,3 mg/kg) und nachfolgend als Infusion (keine durchschnittliche Dosis angegeben). Innerhalb beider Analysen wurde die Präventionsfähigkeit von Esmolol in Bezug auf die Vermeidung schädlicher hämodynamischer Effekte untersucht. Die Analyse von Landoni et al. (2010) ergab ein signifikant geringeres Risiko (E 1,76% vs. K 6,03%;  $p < 0,03$ ) einer Myokardischämie unter Esmolol gegenüber der Vergleichsgruppe, wobei im Bezug auf eine Neigung zu Arrhythmien kein Unterschied festgestellt werden konnte (E 3,38% vs. K 7,11%;  $p = 0,12$ ). Ebenso gab es keinen signifikanten Unterschied für das Vorkommen von Bradykardien (E 7,3% vs. 4,18%;  $p = 0,29$ ) und Hypotensionen (E 4,42% vs. K 8,65%;  $p = 0,41$ ) zwischen den Gruppen. Patienten der Esmololgruppe konnten jedoch signifikant eher aus dem Aufwachraum verlegt werden ( $p = 0,001$ ). Es wurden keine Todesfälle beobachtet. Yu et al. (2011) fanden in Bezug auf das Auftreten der Myokardischämie ebenfalls einen signifikanten Vorteil der Esmololgruppe ( $p < 0,001$ ).

### 4.3 Implikationen für die Praxis

Die Ergebnisse der Studien mit gesunden Patienten sind nicht auf jene mit kardialen Risikofaktoren und entsprechenden Grunderkrankungen übertragbar. Ordnet man jedoch seine Patienten entsprechend der Ein- und Ausschlusskriterien bestimmten Patientengruppen zu, so lassen sich deren Ergebnisse in die Praxis übertragen und die kardioprotektive Wirkung von Esmolol kann, entsprechend der Anwendung des Medikaments in den Studien, ausgenutzt werden.

Die intraoperative Gabe von Esmolol bei kardialen Risikopatienten ist gerade aufgrund der kurzen Halbwertszeit von 2,7 bis 4,8 Minuten (Wiest und Haney, 2012) und einem nicht größeren Spektrum an NW im Vergleich zu anderen wirksamen Medikamenten empfehlenswert.

Ein routinemäßiger Einsatz von Esmolol bei gesunden Patienten mit geringem operativen Risiko ist bei den aufgeführten NW nicht zu empfehlen. Weiterhin ist der Einsatz von Esmolol bei Lungenerkrankungen, wie beispielsweise Asthma und COPD, zu bedenken, da Esmolol hier in höheren Dosen zu Bronchospasmen und Lungenödemem führen könnte. Mögliche Alternativen sind in diesem Fall eine Vertiefung der Narkose oder der Einsatz von Clonidin.

### 4.4 Implikationen für die Forschung

Nach den Ergebnissen der vorliegenden systematischen Übersichtsarbeit ist eine gut geplante und durchgeführte Studie mit hoher methodischer Qualität und einer getrennten Betrachtung von Risikopatienten und gesunden Patienten notwendig. Dafür sind ebenfalls

randomisierte kontrollierte Studien durchzuführen. Gesunde Patienten mit niedriger ASA-Klassifikation und ohne kardiale Vorerkrankungen sowie Dauermedikation sollten hierbei getrennt von kardial vorbelasteten Patienten höherer ASA-Klassifikation mit entsprechender Dauermedikation untersucht werden. Weiterhin sollte die Art des Eingriffs nicht außer Acht gelassen werden. Eine Unterteilung in Eingriffe mit hoher Herz-Kreislaufbelastung (z. B. Thoraxchirurgie, Gefäßchirurgie) und weniger hämodynamisch relevanten Operationen ist nötig. Der Vergleich von Esmolol muss gegen eine ethisch vertretbare Vergleichsgruppe erfolgen, bevorzugt gegen ein Medikament der gleichen Klasse (z.B. Metoprolol). Dabei würde ich für Esmolol, wie in den neueren Metaanalysen beschrieben (siehe Kapitel 4.2), zunächst eine Bolusgabe von 500 µg/kg, gefolgt von einer Infusion mit 100 – 300 µg/(kg min), empfehlen. Da perioperativ gerade für Risikopatienten die Myokardischämie eine wesentliche Rolle spielt und diese intraoperativ häufig auf ein Sauerstoffdefizit zurückzuführen ist, würde ich dementsprechend die HZK definieren (EKG-Veränderungen, Sauerstoffsättigung, ggf. Herzzeitvolumen und Hämoglobin). Als sekundäre Endpunkte sollten die mögliche Fähigkeit von Esmolol zur Einsparung von Opioiden und Narkosegasen, die Veränderung von Aufwachzeiten und das Verhalten von Esmolol auf die postoperative Schmerzmedikation, selbst bei opioidfreier Narkose, untersucht werden.

## 5 Zusammenfassung der Hauptergebnisse

Im Rahmen dieser Übersichtsarbeit wurde untersucht, ob durch Esmolol eine klinisch relevante Abschwächung des Blutdruck- und Herzfrequenzanstieges während IT und ET bei Risikopatienten und nahezu gesunden Probanden erzielt werden kann.

Bei Betrachtung der aufgeführten Ergebnisse der Metaanalysen wird deutlich, dass in allen Haupt- und Nebenzielkriterien die Patienten der Esmololgruppen im Vergleich zu den Placebo-kontrollierten Probanden überwiegend niedrigere maximale RR-, HF- und RPP-Werte aufwiesen. Dies galt sowohl für gesunde als auch für kardial gefährdete Patienten. Es gab lediglich einige wenige Studien, bei denen dieser Vorteil nicht erkennbar war, wie beispielsweise bei Atlee et al. (2000) und Harrision et al. (1987) aufgeführt. Demnach zeigt Esmolol bei kardial vorbelasteten und gesunden Patienten im Vergleich zur Gabe eines Placebomedikaments einen deutlichen Nutzen und eine kardioprotektive Wirkung während der nachfolgenden IT oder ET.

Blickt man auf die Ergebnisse des Vergleichs zwischen Esmolol und einem anderen wirksamen Medikament, so werden diese Unterschiede geringer bis hin zu Vorteilen der Vergleichsgruppe gegenüber der Esmololgruppe. Dabei zeigten Smith et al. (1991), Zalunardo et al. (2001) und Fernandez-Galinsky et al. (2004) deutliche Vorteile der alternativ verwendeten Medikamente Alfentanil und Clonidin durch signifikant niedrigere maximale mittlere arterielle RR-Werte nach IT. Auch bei Maguire et al. (2001) sowie Kovac und Masiongale (2007) war kein signifikanter Vorteil der Esmololgruppe in Bezug auf die RR-Parameter (MAP und SBP nach IT/ET, DBP) nachweisbar. Hier fand der Vergleich gegen Alfentanil bzw. Nicardipin statt. Trotzdem erreichte Esmolol bei drei der vorliegenden Studien (Maguire et al., 2001; Chhabra et al., 2003; Kovac und Masiongale, 2007) eine signifikante Reduktion der HF im Vergleich zu den Alternativmedikamenten. Chhabra et al. (2003) und Maguire et al. (2001) lassen insgesamt keinen signifikanten Vorteil der Vergleichsgruppe erkennen. Erstere Studie zeigte nicht nur im Bezug auf die HF, sondern auch beim RPP signifikant niedrigere Werte innerhalb der Esmololgruppe. Bei den verwendeten Vergleichsmedikamenten handelte es sich um Anästhetika (Chhabra et al., 2003: Lidocain + Propofol; Maguire et al., 2001: Alfentanil). Insgesamt sei erwähnt, dass Esmolol seine größte Wirkung im Bereich der HF zeigte und hier die deutlichsten Vorteile sichtbar wurden. Mit Hilfe der vorliegenden Übersichtsarbeit konnte gezeigt werden, dass der Einsatz von Esmolol zu einer Reduktion von RR und HF führt. Daher treten bei den Patienten unter Esmolol häufiger eine Hypotension und Bradykardie auf. Im Gegenzug dazu litten die Patienten der Placebogruppen häufiger an einer Hypertension und Tachykardie, die eine zusätzliche Therapie nötig machte. Betrachtet man den Einsatz anderer wirksamer Medikamente gegenüber Esmolol, lässt sich hinsichtlich der NW kein deutlicher Unterschied erkennen. Das Vorliegen einer Myokardischämie wurde in drei Studien nachgewiesen, wobei hier häufiger die Probanden der Placebogruppe betroffen waren.

Fasst man die Ergebnisse der einzelnen Studien zusammen, so lässt sich sagen, dass Esmolol effektiv den Anstieg der HF im Rahmen der IT mit Laryngoskopie und ET senkt und so auch als Therapeutikum bei bereits bestehenden Tachykardien seinen berechtigten Einsatz findet. Ein Ausbleiben eines Anstiegs von HF und RR im Rahmen von IT und ET war durch keines der Studienmedikamente möglich.

Der maximale RR-Anstieg wird durch Esmolol ebenfalls reduziert, wobei hier gerade die Wirkungen des Clonidins und teilweise auch des Opioids Alfentanil besser einzuschätzen sind. Insgesamt führt Esmolol zu einer deutlich besseren hämodynamischen Stabilität und bei entsprechender Dosis sind die NW als gering einzustufen. Die bevorzugte Dosis lag bei 2 mg/kg KG als Kurzinfusion oder 100 mg als i. v. (intravenös) Bolus-Injektion. In Studien mit zwei unterschiedlichen Konzentrationen des Esmolols zeigte sich bei einer Dosis von 200 mg eine höhere Senkung der maximalen HF und des RR, jedoch bei oftmals erhöhter Nebenwirkungsrate. Deshalb sind hier die Vorteile gegen die entsprechenden NW abzuwägen. Der generelle Anstieg kardiovaskulärer Parameter konnte auch bei steigender Dosis der Studienmedikamente nicht generell verhindert werden.

## 6 Literaturverzeichnis

Arar C, Colak A, Alagol A, Uzer SS, Ege T, Turan N, Duran E, Pamukcu Z (2007) The use of esmolol and magnesium to prevent haemodynamic responses to extubation after coronary artery grafting. *European Journal of Anaesthesiology* 24(10):826–831.

Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (1993) Bundesgesundheitsamt Arzneimittel-Schnellinformation: Humanarzneimittel mit neuen Wirkstoffen (1987–1992). *Deutsches Ärzteblatt* 90(18):1361–1363. <http://www.aerzteblatt.de/pdf/90/18/a1361.pdf>, Abruf: 07.12.2013

Atlee JL, Dhamee MS, Olund TL, George V (2000) The use of esmolol, nicardipine, or their combination to blunt hemodynamic changes after laryngoscopy and tracheal intubation. *Anesthesia and analgesia* 90(2):280–285.

Barbier GH, Shettigar UR, Appunn DO (1995) Clinical rationale for use of an ultra-short acting beta-blocker: esmolol. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics* 33(4):212–218.

Bender R, Lange S (2007) Was ist ein Konfidenzintervall?. *Dtsch Med Wochenschr* 132:e17–e18.

Bensky KP, Donahue-Spencer L, Hertz GE, Anderson MT, James R (2000) The dose-related effects of bolus esmolol on heart rate and blood pressure following laryngoscopy and intubation. *AANA journal* 68(5):437–42.

Buscemi N, Hartling L, Vandermeer B, Tjosvold L, Klassen TP (2006) Single data extraction generated more errors than double data extraction in systematic reviews. *Journal of Clinical Epidemiology* 59:697–703.

Campagni MA, Howie MB, White PF, McSweeney TD (1999) Comparative effects of oral clonidine and intravenous esmolol in attenuating the hemodynamic response to epinephrine injection. *Journal of Clinical Anesthesia* 11(3):208–215.

Chhabra B, Malhotra N, Bhardwaj M, Goel GK (2003) Haemodynamic response to extubation. Attenuation with propofol, lignocaine and esmolol. *Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology* 19(3):283–288.

Chung KS, Sinatra RS, Halevy JD, Paige D, Silverman DG (1992) A comparison of fentanyl, esmolol, and their combination for blunting the haemodynamic responses during rapid-sequence induction. *Canadian journal of anaesthesia (Journal canadien d'anesthésie)* 39(8):774–779.

Cucchiara RF, Benefiel DJ, Matteo RS, DeWood M, Albin MS (1986) Evaluation of esmolol in controlling increases in heart rate and blood pressure during endotracheal intubation in patients undergoing carotid endarterectomy. *Anesthesiology* 65(5):528–531.

Diker S, Göğüş N, Kanbak O, Özdemir (1996) The effects of a single bolus dose of esmolol on haemodynamic responses to laryngoscopy and tracheal intubation: evaluation by Thoracic Electrical Bioimpedance (TEB). *Eur-J-Anaesthesiol* 13:208–209.

- Dyson A, Isaac PA, Pennant JH, Giesecke AH, Lipton JM (1990) Esmolol attenuates cardiovascular responses to extubation. *Anesthesia and analgesia* 71(6):675–678.
- Ebert JP, Pearson JD, Gelman S, Harris C, Bradley EL (1989) Circulatory responses to laryngoscopy: the comparative effects of placebo, fentanyl and esmolol. *Canadian journal of anaesthesia (Journal canadien d'anesthésie)* 36(3 Pt 1):301–306.
- Ebert TJ, Bernstein JS, Stowe DF, Roerig D, Kampine JP (1990) Attenuation of hemodynamic responses to rapid sequence induction and intubation in healthy patients with a single bolus of esmolol. *Journal of clinical anesthesia* 2(4):243–252.
- Erdil F, Demirbilek S, Begec Z, Ozturk E, But A, Ersoy MO (2009) The effect of Esmolol on the QTc interval during induction of anaesthesia in patients with coronary artery disease. *Anesthesia* 64:246–250.
- Feng CK, Chan KH, Liu KN, Or CH, Lee TY (1996) A comparison of lidocaine, fentanyl, and esmolol for attenuation of cardiovascular response to laryngoscopy and tracheal. *Acta anaesthesiologica Sinica* 34(2):61–67.
- Fernandez-Galinski S, Bermejo S, Mansilla R, Pol O, Puig MM (2004) Comparative assessment of the effects of alfentanil, esmolol or clonidine when used as adjuvants during induction of general anaesthesia. *European Journal of Anaesthesiology* 21(6):476–482.
- Fuhrman TM, Ewell CL, Pippin WD, Weaver JM (1992) Comparison of the efficacy of esmolol and alfentanil to attenuate the hemodynamic responses to emergence and extubation. *Journal of Clinical Anesthesia* 4(6):444–447.
- Garnock-Jones KP (2012) Esmolol. A Review of its Use in the Short-Term Treatment of Tachyarrhythmias and the Short-Term Control of Tachycardia and Hypertension. *Drugs* 72(1):109–132.
- Gold MI, Sacks DJ, Grosnoff DB, Herrington C, Skillman CA (1989) Use of esmolol during anesthesia to treat tachycardia and hypertension. *Anesthesia and analgesia* 68(2):101–104.
- Gong Z, Luo A (1999) Effects of alfentanil and esmolol on hemodynamic and catecholamine response to tracheal intubation. *Chinese Medical Sciences Journal* 14(3):189–192.
- Grillo P, Bruder N, Auquier P, Pellissier D, Gouin F (2003) Esmolol blunts the cerebral blood flow velocity increase during emergence from anesthesia in neurosurgical patients. *Anesthesia and Analgesia* 96(4):1145–1149.
- Gupta A, Wakhloo R, Gupta V, Mehta A, Kapoor BB (2009) Comparison of Esmolol and Lignocaine for Attenuation of Cardiovascular Stress response to Laryngoscopy and Endotracheal Intubation. *JK Science* 11(2):78–81.
- Gyatt GH, Andrew D Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, Schünemann HJ (2008) GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 336:924–926.
- Harrison L, Ralley FE, Wynands JE, Robbins GR, Sami M, Ripley R, Fullerton HA (1987) The role of an ultra short-acting adrenergic blocker (Esmolol) in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Anesthesiology* 66:413–418.

- Helfman SM, Gold MI, DeLisser EA, Herrington CA (1991) Which drug prevents tachycardia and hypertension associated with tracheal intubation: lidocaine, fentanyl, or esmolol?. *Anesthesia and analgesia* 72(4):482–486.
- Higgins J, Green S: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Wiley-Blackwell, West Sussex, 2008, p 84.
- Higgins J, Green S (2011) *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 5.1.0. The Cochrane Collaboration. [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org), Abruf: 03.10.2013
- Johansen JW, Schneider G, Windsor AM, Sebel PS (1998) Esmolol potentiates reduction of minimum alveolar isoflurane concentration by alfentanil. *Anesthesia & Analgesia* 87(3):671–676.
- Kabisch M, Ruckes C, Seibert-Grafe M, Blettner M (2011) Randomisierte kontrollierte Studien - Teil 17 zur Bewertung wissenschaftlicher Publikationen. *Deutsches Ärzteblatt* 108 (39):663–668.
- Kapnoudhis P, Vaghadia H, Jenkins LC, Turnbull KW, Gotton EA, Grant RP, Malm DM, Lim G (1990) Esmolol versus fentanyl for preventing haemodynamic response to intubation in cardiovascular disease. *Canadian journal of anaesthesia (Journal canadien d'anesthésie)* 37(4 Pt 2):145.
- Kar I, Zargar J, Gurcoo S, Mehraj uddin (1998) Attenuating the cardiovascular responses to tracheal intubation in hypertensive patients - A comparison between metoprolol and esmolol. *JK Practitioner* 5(2):133–136.
- Khan KS, Kunz R, Kleijnen J, Antes G: *Systematische Übersichten und Meta-Analysen*. 1. Aufl. Springer, Berlin, 2004, S. 56–58, 65–66.
- Kindler CH, Schumacher PG, Schneider MC, Urwyler A (1996) Effects of intravenous lidocaine and/or esmolol on hemodynamic responses to laryngoscopy and intubation: a double-blind, controlled clinical trial. *Journal of clinical anesthesia* 8(6):491–496.
- Korpinen R, Saarnivaara L, Siren K (1995) QT interval of the ECG, heart rate and arterial pressure during anaesthetic induction: Comparative effects of alfentanil and esmolol. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 39(6):809–813.
- Korpinen R, Saarnivaara L, Siren K, Sarna S (1995) Modification of the haemodynamic responses to induction of anaesthesia and tracheal intubation with alfentanil, esmolol and their combination. *Canadian Journal of Anaesthesia* 42(4):298–304.
- Kovac AL, Bennets PS, Ohara S, LaGreca BA, Khan JA, Calkins JW (1992) Effect of esmolol on hemodynamics and intraocular pressure response to succinylcholine and intubation following low-dose alfentanil premedication. *Journal of clinical anesthesia* 4(4):315–320.
- Kovac AL, Masiongale A, (2007) Comparison of nicardipine versus esmolol in attenuating the hemodynamic responses to anesthesia emergence and extubation. *Journal of Cardiothoracic & Vascular Anesthesia* 21(1):45–50.



Kurian SM, Evans R, Fernandes NO, Sherry KM (2001) The effect of an infusion of esmolol on the incidence of myocardial ischaemia during tracheal extubation following coronary artery surgery. *Anaesthesia* 56(12):1163–1168.

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

Levitt MA, Dresden GM (2001) The efficacy of esmolol versus lidocaine to attenuate the hemodynamic response to intubation in isolated head trauma patients. *Academic Emergency Medicine* 8(1):19–24.

Louizos AA, Hadzilia SJ, Davilis DI, Samanta EG, Georgiou LG (2007) Administration of esmolol in microlaryngeal surgery for blunting the hemodynamic response during laryngoscopy and tracheal intubation in cigarette smokers. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology* 116(2):107–111.

Maguire A, Thompson JP, Guest C, Sadler PJ, Strupish JW, West KJ (2001) Comparison of the effects of intravenous alfentanil and esmolol on the cardiovascular response to double-lumen endobronchial intubation. *Anaesthesia* 56(4):319–325.

Manolis AJ, Erdine S, Borghi C, Tsioufis K (2011) ESH-Newsletter: Perioperatives Screening und Management hypertoner Patienten - Perioperative Screening and Management of Hypertensive Patients. *Journal für Hypertonie-Austrian Journal of Hypertension* 15(3):28–32.

Mehrholz J (2012) AMSTAR und PRISMA – Reviews bewerten. *Physiopraxis* 10(6):18–19.

Menigaux C, Guignard B, Adam F, Sessler DI, Joly V, Chauvin M (2002) Esmolol prevents movement and attenuates the BIS response to orotracheal intubation. *British Journal of Anaesthesia* 89(6):857–862.

Miller DR, Martineau RJ, Wynands JE, Hill J (1991) Bolus administration of esmolol for controlling the haemodynamic response to tracheal intubation: the Canadian Multicentre Trial. *Canadian journal of anaesthesia (Journal canadien d’anesthésie)* 38(7):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 Med* 6(7):1–6.

Oda Y, Nishikawa K, Hase I, Asada A (2005) The short-acting beta1-adrenoceptor antagonists esmolol and landiolol suppress the bispectral index response to tracheal intubation during sevoflurane anesthesia. *Anesthesia & Analgesia* 100(3):733–737.

O’Dwyer JP, Yorukoglu D, Harris MNE (1993) The use of esmolol to attenuate the haemodynamic response when extubating patients following cardiac surgery - A double-blind controlled study. *European Heart Journal* 14(5):701–704.

Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011 Levels of Evidence: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>, Abruf: 03.10.2013

Oxorn D, Knox JWD, Hill J (1990) Bolus doses of esmolol for the prevention of perioperative hypertension and tachycardia. *Canadian journal of anaesthesia (Journal canadien d'anesthésie)* 37(2):206–209.

Parnass SM, Rothenberg DM, Kerchberger JP, Ivankovich AD (1990) A single bolus dose of esmolol in the prevention of intubation-induced tachycardia and hypertension in an ambulatory surgery unit. *Journal of clinical anesthesia* 2(4):232–237.

Rathore A, Gupta HK, Tanwar GL, Rehman H (2002) Attenuation of the pressure response to laryngoscopy and endotracheal intubation with different doses of esmolol. *Indian Journal of Anaesthesia* 46(6):449–452.

Ressing M, Blettner M, Klug SJ (2009) Systematische Übersichtsarbeiten und Metaanalysen. *Deutsches Ärzteblatt* 106(27):456–463.

Schäffer J, Karg C, Piepenbrock S (1994) Prophylactic esmolol bolus to suppress sympathoadrenergic reactions to induction of anaesthesia. *Anaesthesist* 43(11):723–729.

Sharma J, Sharma V, Ranbhushan, Gupta S (2006) Comparative study of magnesium sulphate and esmolol in attenuating the pressor response to endotracheal intubation in controlled hypertensive patients. *Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology* 22(3):255–259.

Sharma S, Ghani AA, Win N, Ahmad M (1995) Comparison of two bolus doses of esmolol for attenuation of haemodynamic response to tracheal intubation. *The Medical journal of Malaysia* 50(4):372–376.

Sharma S, Mitra S, Grover VK, Kalra R (1996) Esmolol blunts the haemodynamic responses to tracheal intubation in treated hypertensive patients. *Canadian Journal of Anaesthesia* 43(8):778–782.

Shea BJ, Hamel C, Wells GA, Bouter LM, Kristjansson E, Grimshaw J, Henry DA, Boers M (2009) AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *Journal of Clinical Epidemiology* 62:1013–1020.

Sheppard S, Eagle CJ, Strunin L (1990) A bolus dose of esmolol attenuates tachycardia and hypertension after tracheal intubation. *Canadian journal of anaesthesia (Journal canadien d'anesthésie)* 37(2):202–205.

Shree RS, Bhadrinarayan V, Ramesh VJ, Umamaheswara Rao GS (2003) Evaluation of three regimens of esmolol for attenuation of cardiovascular response to endotracheal intubation - A comparison with intravenous lignocaine. *Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology* 19(1):45–52.

Singh SP, Quadir A, Malhotra P (2010) Comparison of Esmolol and labetalol, in low doses, for attenuation of sympathomimetic response to laryngoscopy and intubation. *Saudi journal of anaesthesia* 4(3):163–168.

Singh H, Vichitvejpaisal P, Gaines GY, White PF (1995) Comparative effects of lidocaine, esmolol, and nitroglycerin in modifying the hemodynamic response to laryngoscopy and intubation. *Journal of clinical anesthesia* 7(1):5–8.

- Smith I, Van Hemelrijck J, White PF (1991) Efficacy of esmolol versus alfentanil as a supplement to propofol-nitrous oxide anesthesia. *Anesthesia & Analgesia* 73(5):540–546.
- Taneja B, Dali JS, Dua CK (2003) Lignocaine HCl versus esmolol HCl - Influence on cardiovascular responses to laryngoscopy and tracheal intubation. *Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology* 19(1):53–57.
- Thompson JP, West KJ, Hill AJ (1997) The cardiovascular responses to double lumen endobronchial intubation and the effect of esmolol. *Anaesthesia* 52(8):790–794.
- Ugur B, Ogurlu M, Gezer E, Aydin ON, Gürsoy F (2007) Effects of esmolol, lidocaine and fentanyl on haemodynamic responses to endotracheal intubation: a comparative study. *Clinical drug investigation* 27(4):269–277.
- Unal Y, Ozsoylar O, Sariguney D, Arslan M, Yardim RS (2008) The efficacy of Esmolol to blunt the haemodynamic response to endotracheal extubation in lumbar disc surgery. *Research Journal of Medical Sciences* 2(2):99–104.
- Unverzagt S, Feutlinske AK, Burgdorff AM, Förster A, Werdan K (2010): Wirksamkeit von Esmolol auf Herz-Kreislauf-Parameter und Herzrhythmusstörungen bei kardiologischen Patienten – Metaanalyse. Bericht Baxter, MLU Halle-Wittenberg, S. 1–4, 19–36.
- Venkatesha SL, Grover VK, Puri GD, Pandav SS (2002) Esmolol partially attenuates intraocular pressor response to suxamethonium and tracheal intubation. *Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology* 18(1):63–67.
- Vucevic M, Purdy GM, Ellis FR (1992) Esmolol hydrochloride for management of the cardiovascular stress responses to laryngoscopy and tracheal intubation. *British journal of anaesthesia* 68(5):529–530.
- Wang SC, Wu CC, Lin MS, Chang CF (1994) Use of esmolol to prevent hemodynamic changes during intubation in general anesthesia. *Acta anaesthesiologica Sinica* 32(3):141–146.
- Wiest D (1995) Esmolol. A Review of its Therapeutic Efficacy and Pharmacokinetic Characteristics. *Clinical Pharmacokinetics* 28(3):190–202.
- Wiest DB, Haney JS (2012) Clinical pharmacokinetics and therapeutic efficacy of esmolol. *Clinical Pharmacokinetics* 51(6):347–356.
- Yu SKH, Tait G, Karkouti K, Wijeyesundera D, McCluskey S, Beattie WS (2011) The Safety of Perioperative Esmolol: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Society of Cardiovascular Anesthesiologists* 112(2):267–281.
- Yuan L, Chia YY, Jan KT, Chen CS, Wang CH, Haung LH, Kang L (1994) The effect of single bolus dose of esmolol for controlling the tachycardia and hypertension during laryngoscopy and tracheal intubation. *Acta anaesthesiologica Sinica* 32(3):147–152.
- Zalunardo MP, Zollinger A, Szelloe P, Spahn DR, Seifert B, Pasch T (2001) Cardiovascular stress protection following anesthesia induction. Comparison of clonidine and esmolol. *Anaesthesist* 50(1):21–25.

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.

Zargar JA, Naqash IA, Gurcoo SA, Mehraj-ud-Din (2002) Comparative evaluation of the effect of metoprolol and esmolol on rate pressure product and ecg changes during laryngoscopy and endotracheal intubation in controlled hypertensive patients. *Indian Journal of Anaesthesia* 46(5):365–368.

Zaroslinski J, Borgman RJ, O'Donnell JP, Anderson WG, Erhardt PW, Kam S-T, 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(9):899—907.

Ziegler A, Lange S, Bender R (2007) Systematische Übersichtsarbeiten und Meta-Analysen. *Dtsch Med Wochenschr* 132:e48–e52

## 7 Tabellen

**Tab. 1:** ASA-Risikogruppen

<b>Klasse</b>	<b>Beschreibung</b>
ASA 1	normaler, gesunder Patient
ASA 2	Patient mit leichter Allgemeinerkrankung
ASA 3	Patient mit schwerer Allgemeinerkrankung
ASA 4	Patient mit schwerer Allgemeinerkrankung, und konstanter Lebensbedrohung
ASA 5	moribunder Patient, der ohne Operation 24h voraussichtlich nicht überleben wird
ASA 6	hirntoter Patient, dessen Organe zur Organspende vorgesehen sind

**Tab. 2:** Patientenkollektiv

<b>Studie</b>	<b>Patienten</b>	<b>Alter</b>	<b>Frauen/ Männer</b>	<b>ASA</b>	<b>einige weitere Medikamente</b>
Arar 2007	120	59, 3 ± 8, 4	69/51	unbekannt; unter DM mit β-Blockern	PM: Morphin, Diazepam; Fentanyl, Pancuronium, Sevofluran
Atlee 2000	137; analysiert 132	18 – 81	75/62	I–III; Risikopa- tienten, kardiale DM	PM: b.B. Antibiose; Thiopental, Fentanyl, Succinylcholin
Bensky 2000	61	18 – 60	unbekannt	I/II; gesunde Pat., keine kardiale DM	PM: Midazolam; Fentanyl, Thiopental, Succinylcholin, Isofluran
Campagni 1999	61; analysiert 53	zw. 32 ± 11 bis 40 ± 13	28/25	I/II; gesund	Midazolam, Fentanyl, Propofol, lokal Lidocain, Vecuronium, Isofluran
Chhabra 2003	90	20 – 50	63/27	I/II; gesund	PM: Diazepam; Pethidin, Promethazin, Thiopental, Halothan, MR

Studie	Patienten	Alter	Frauen/ Männer	ASA	einige weitere Medikamente
Cucchiara 1986	74; analysiert 62	> 21	unbekannt	unbekannt	Thiopental, Succinylcholin, Isofluran, Tubocurarin
Ebert 1989	60	unbekannt	unbekannt	III/IV	PM: Diazepam; Thiopental, Fentanyl Tubocurarin, Succinylcholin, Halothan
Ebert 1990	32	20 – 55	unbekannt	I/II	PM: Lorazepam; Thiopental, Isofluran, Succinylcholin, Vecuronium
Erdil 2009	60	59, 9 ± 7, 6 bis 62, 4 ± 8, 3	w=10, m=50	unbekannt	PM: Midazolam; Etomidat, Fentanyl, Vecuronium
Feng 1996	80	49	34/46	I/II	PM: Diazepam; Thiopental, Succinylcholin Vecuronium, Isofluran
Fernandez- Galinsky 2004	45	50; 28 – 85	23/22	I–III	Midazolam, Thiopental, Atracurium
Gold 1989	30	54, 5 ± 11, 6	nur Männer	II/III	PM: Midazolam, Pethidin, Glycopyrrolat; Thiopental, Succinylcholin, Vecuronium, Isofluran
Gong 1999	35	26 – 84	5/30	I/II	Thiopental, Vecuronium, Isofluran
Grillo 2003	30	49, 5 ± 12, 5	unbekannt	I/II	Fentanyl, Desfluran, Atracurium
Gupta 2009	60	20 – 40	w > m	I/II	PM: Alprazolam; Glycopyrolat, Tramadol
Harrison 1987	30	56, 4 ± 8, 2	3/27	III/IV	PM: Morphin, Scopolamin; Fentanyl, Pancuronium, Isofluran

Studie	Patienten	Alter	Frauen/ Männer	ASA	einige weitere Medikamente
Helfman 1991	80; analysiert 72	> 21; 46 – 53	unbekannt	II–IV	PM: Glykopyrrolat, Midazolam; Thiopental, Succinylcholin, Isofluran Vecuronium
Kar 1998	60	40 – 65	33/27	II	PM: Diazepam, Buprenorphin; Thiopental, Succinylcholin
Kindler 1996	90	17 – 70	nur Frauen	I/II; normotensiv, keine kardiale oder respirat. Med.	PM: Bromazepam; Thiopental, Fentanyl, Vecuronium, Isofluran
Korpien 1995	59	23 ± 9 bis 28 ± 10	unbekannt	I/II; keine kard./resp. Erkr./Med.	PM: Oxycodon, Atropin; Thiopental, Succinylcholin
Korpien 1995a	60	26 – 32	unbekannt	I/II; keine kard./resp. Erkr./Med.	PM: Oxycodon, Atropin; Thiopental, Succinylcholin
Kovac 1992	20	32 ± 7,5	nur Frauen	I/II	PM: Alfentanil; Thiopental, Succinylcholin, Isofluran
Kovac 2007	22	44 – 52	12/10	I–III	PM: Midazolam; Thiopental, Propofol, Fentanyl, Succinylcholin, Vecuronium, Isofluran
Kurian 2001	72; analysiert 68	60, 2 ± 6, 7 bis 61, 1 ± 7, 5	10/58	unbekannt	PM: Lorazepam, Morphin, Antimimetika; Fentanyl, Propofol, Isofluran, Pancuronium
Levitt 2001	30	> 18; 20 – 82	93% Männer	unbekannt	Vecuronium, Succinylcholin, Midazolam
Louizoz 2007	165; analysiert 162	41 ± 8 bis 44 ± 8	82/80	I–III, Raucher	PM: Midazolam; Propofol, Remifentanil
Maguire 2001	40	54, 8 ± 15, 4 bis 59, 1 ± 12, 3	13/27	II/III	Thiopental, Vecuronium, Isofluran

Studie	Patienten	Alter	Frauen/ Männer	ASA	einige weitere Medikamente
Menigaux 2002	50	18 – 70	17/33 I/II	keine PM; Propofol, Vecuronium	
Miller 1991	548	56 ± 16	285/263	I–IV	PM: Diazepam oder Lorazepam, oder Diazepam, Morphin und Glycopyrrolat, oder keine PM; Tubocurarin oder Pancuronium, Fentanyl oder Sufentanyl, Thiopental, Succinylcholin, Enfluran oder Isofluran
Oda 2005	45	20 – 70	28/17	I; gesunde Pat., keine zusätzl. Med.gabe	keine PM; Sevofluran, Vecuronium
O'Dwyer 1993	14; analysiert 10	59, 3 ± 11, 2	unbekannt	unbekannt	PM: Lorazepam, Papaverin, Scopolamin; Etomidat, Fentanyl, Midazolam, Pancuronium, Isofluran
Parnass 1990	30	42, 7 ± 10, 3	unbekannt	> ASA I; kardiale Risikopat.	PM: Fentanyl, Midazolam; Tubocurarin, Thiopental, Succinylcholin, Isofluran
Rathore 2002	100; analysiert 99	> 18	unbekannt	I/II; keine Hypertension	PM: Glycopyrrolat, Midazolam; Thiopental, Succinylcholin, Vecuronium Halothan
Schäffer 1994	63; 62 rand., 61 ganz, 5 tweils analysiert	59, 3 ± 13, 6 bis 64, 1 ± 13, 8	35/27	II/III; mit bekannter Hypertension	PM: Diazepam, Midazolam; Thiopental, Isofluran, Atracurium, Succinylcholin



Studie	Patienten	Alter	Frauen/ Männer	ASA	einige weitere Medikamente
Sharma 1995	75; analysiert 73	35, 8 ± 10, 8 bis 39, 3 ± 13, 3	34/39	I/II; gesunde Pat., preop. keine β-Blocker	PM: Diazepam, Midazolam; Tubocurarin, Thiopental, Succinylcholin, Vecuronium, Isofluran
Sharma 1996	45	54, 1 ± 6, 2	31/14	II; essentielle Hypertonie, Antihyperten- siva (keine β-Blocker)	PM: Diazepam, Morphin, Promethazin; Thiopental, Succinylcholin
Sharma 2006	60	45 – 65 52	33/27	II; Patienten mit Hypertension und unter med. Kontrolle	PM: Diazepam; Tramadol, Tiopental, Succinylcholin, Halothan, Atracurium
Sheppard 1990	45; analysiert 44	35, 8 ± 11, 9 bis 38, 5 ± 13, 1	25/19	I/II	PM: Diazepam; Tubocurarin, Thiopental, Succinylcholin, Isofluran, Vecuronium
Singh 1995	40	52, 5 ± 14	nur Männer	I/II; normotensiv	Thiopental, Vecuronium, Isofluran, postoperativ: Analgetika
Singh 2010	75	18 – 45	28/47	I/II	PM mit Tramal, Midazolam und Ondansetron; Thiopental, Vecuronium, Propofol
Smith 1991	97	36, 5 ± 13, 5	32/65	I/II; gesund	keine PM; Tubocurarin, Lidocain, Propofol, Succinylcholin
Thompson 1997	20	58, 6 ± 17, 2	5/15	II/III	PM: Lorazepam; Thiopental, Vecuronium, Isofluran
Ugur 2001	120	20 – 50	79/41	I/II	PM: Midazolam; Propofol, Vecuronium, Sevofluran

Studie	Patienten	Alter	Frauen/ Männer	ASA	einige weitere Medikamente
Unal 2008	45	49,6 ± 15,2	22/23	I/II	keine PM; Thiopental, Remifentanyl, Atracurium, Isofluran
Venkatesha 2002	32	15 – 40	unbekannt	I; gesunde Pat., keine Hypertension	PM: Diazepam, Morphin, Promethazin; Thiopental, Succinylcholin
Vucevic 1992	30	unbekannt	unbekannt	I/II	PM: Diazepam; Thiopental, Succinylcholin, Isofluran
Yuan 1994	45	20 – 60	unbekannt	I/II	Thiopental, Succinylcholin, Vecuronium, Halothan
Zalunardo 2001	44; analysiert 40	18 – 65 41 ± 15	15/25	I/II; keine Hypert., keine kardiale Med.	Atracurium oder Pancuronium, Fentanyl, Thiopental, Succinylcholin, Enfluran
Zargar 2001	60	30 – 65	33/27	II; keine unkontrollierte Hypertension	PM: Diazepam; Thiopental, Succinylcholin

Abkürzungen: DM – Dauermedikation, PM – Prämedikation

**Tab. 3:** Operationsart, Medikamentendosis und Zeitpunkt der Applikation von Esmolol vs. Placebo

Studie	Art OP	Dosis Esmolol	Dosis Placebo
Arar 2007	Koronararterienbypass	1 mg/kg, als 20 min Infusion in einem Volumen von 20 ml	<b>NaCl:</b> als 20 min Infusion in einem Volumen von 20 ml
Atlee 2000	elektive OP	1 mg/kg, als i.v. Bolus	<b>Kontrolle:</b> i.v. Bolus
Bensky 2000	Allgemeinanästhesie mit Laryngoskopie und ETI	<b>E1:</b> 0,2 mg/kg <b>E2:</b> 0,4 mg/kg; jeweils in 10 ml NaCl gemischt	10 ml
Campagni 1999	elektive endoskopische Sinus und Septoplastik-OP	PM: orales Placebo 60 – 90 min vor OP, 300 µg/kg i.v. Bolus +160 µg/(kg min) Infusion; ZP 1 – 2 min vor intranasaler Injektion der Adrenalin-Lösung	orales Placebo 60 – 90 min vor OP, dann 0,03 ml/kg i.v. Bolus NaCl 0,016 ml/(kg min) NaCl-Infusion; ZP 1 – 2 min vor intranasaler Injektion
Cucchiara 1986	elektive Karotisendarterektomie	erst 500 µg/(kg min) über 4 min, dann 300 µg/(kg min) über 8 min	erst 500 µg/(kg min) über 4 min, dann 300 µg/(kg min) über 8 min

## 7 Tabellen

Studie	Art OP	Dosis Esmolol	Dosis Placebo
Ebert 1989	nicht-kardiale OP	Infusion mit 500 µg/(kg min) über 6 min und anschließend über 9 min 300 µg/(kg min)	eine Hälfte Infusion über 10 min, die andere über 15 min
Ebert 1990	elektive OP	<b>E1:</b> 100 mg in 20 ml Volumen <b>E2:</b> 200 mg in 20 ml Volumen; jeweils i.v.	20 ml + 5 ml; i.v.
Erdil 2009	Koronararterien-Bypass OP	1 mg/kg i.v. Bolus + 250 µg/(kg min) Infusion; bis 4 min nach IT	<b>NaCl:</b> 1 mg/kg i.v. Bolus + 250 µg/(kg min) Infusion; bis 4 min nach IT
Feng 1996	elektive nicht-kardiale OP	2 mg/kg, i.v.; 2 min vor der Laryngoskopie und IT	<b>NaCl:</b> i.v.; 2 min vor der Laryngoskopie und IT
Gold 1989	elektive nicht-kardiale OP	80 mg i.v. Bolus + Infusion 12 mg/min	gleiche Menge in Placebo
Gong 1999	Kolektomie	2 mg/kg; über 10 s, 1 min vor IT	<b>NaCl</b>
Grillo 2003	elektive intrakranielle OP	0,3 mg//kgmin als Infusion; ab Ende der Anästhesie bis 15 min nach ET	als Infusion; ab Ende der Anästhesie bis 15 min nach ET
Gupta 2009	elektive nicht-kardiale OP	1,5 mg/kg als 1% Lsg.; 3 min vor IT	<b>NaCl:</b> 1,5 mg/kg; 3 min vor IT
Harrison 1987	elektive myokardiale Rekanalisation (Koronararterienbypass)	1:25 in 5% Dextrose: 500 µg/(kg min) über 4 min, dann 300 µg/(kg min); 10 min vor Induktion bis Beginn Bypass	<b>Dextrose</b> 5%: 500 µg/(kg min) über 4 min, dann 300 µg/(kg min); 10 min vor Induktion bis Beginn Bypass
Helfman 1991	elektive nicht-kardial OP	150 mg; Gesamtvolumen 15 ml → aufgefüllt mit 5% Dextrose in Wasser	<b>Dextrose</b> 5%: 15 ml; in Wasser
Kar 1998	elektive OP	200 mg in 20 ml NaCl, i.v. Bolus; 3 min vor Beginn der Anästhesie	<b>NaCl:</b> 20 ml i.v. Bolus; 3 min vor Beginn der Anästhesie
Kindler 1996	elektiv gynäkologisch	<b>E1:</b> 1 mg/kg <b>E1:</b> 2 mg/kg; jeweils als i.v. Bolus und 90 s vor Laryngoskopie	<b>NaCl</b> 0,9%: zwei Injektionen i.v., 3 min und 90 s vor Laryngoskopie
Korpien 1995	keine genaue Angabe	<b>E1:</b> 2 mg/kg <b>E2:</b> 3 mg/kg; 3 × 10 ml Spritzen aufgefüllt durch NaCl	<b>NaCl:</b> 30 ml (3 × 10 ml Spritzen)
Korpien 1995a	keine genaue Angabe	2 mg/kg; Dosis auf 2 × 10 ml Spritzen aufgeteilt, NaCl um auf 10ml aufzufüllen	<b>NaCl:</b> 20 ml in 2 × 10 ml Spritzen
Kovac 1992	ambulante gynäkologische OP	1,5 mg/kg i.v.; 30 s vor Induktion	30 s vor Induktion

## 7 Tabellen

Studie	Art OP	Dosis Esmolol	Dosis Placebo
Kurian 2001	elektive Koronararterien-OP	0 – 300 µg/(kg min)	
Louizou 2007	elektiv mikrolaryngeal OP	<b>E1:</b> 2 mg/kg <b>E2:</b> 3 mg/kg; jeweils aufgefüllt auf 30 ml mit 0,9% NaCl	<b>NaCl</b> 0,9%: 30 ml; während Anästhesieeinleitung
Menigaux 2002	elektive nicht-neurochirurgische OP	1 mg/kg i.v. Bolus, dann 250 µg/(kg min) Infusion; über 10 min	gleiches Volumen
Miller 1991	elektive nicht-kardiale OP	<b>E1:</b> 100 mg <b>E2:</b> 200 mg; vor Anästhesiebeginn	<b>NaCl:</b> vor Anästhesiebeginn
Oda 2005	elektiv orthopädisch	1 mg//kg i.v. Bolus, dann 0,25 mg/(kg min) Infusion; 5 min nach Induktion der Anästhesie	<b>NaCl:</b> 0,125 mg//kg als i.v. Bolus, dann 0,04 mg/(kg min) Infusion; 5 min nach Induktion der Anästhesie
O'Dwyern 1993	Koronararterienbypass	500 µg/kg; über 1 min., dann Infusion von 100 µg/kg	gleiches Volumen an NaCl
Parnass 1990	ambulant chirurgisch	<b>E1:</b> 100 mg (1,4 ± 0,3 mg/kg) <b>E2:</b> 200 mg (2,6 ± 0,7 mg/kg); vor Einleitung	20 ml i.v.; vor Einleitung
Rathore 2002	elektive OP	<b>E1:</b> 50 mg <b>E2:</b> 100 mg <b>E3:</b> 150 mg; jeweils in 15 ml 5%iger Dextrose	15 cc von 5% Dextrose
Schäffer 1994	HNO-OP, Augen-OP, WS-OP	<b>E1:</b> 100 mg <b>E2:</b> 200 mg; jeweils i.v. Gabe zu 2 Zeitpunkten: ZP 1: Injektionsende N <sub>2</sub> O → E1 Placebo, E2 100 mg Esmolol ZP 2: zur Extubation → E1 100 mg Esmolol, E2 100 mg Esmolol	i.v.; zu beiden Zeitpunkten
Sharma 1995	elektive nicht-kardiale OP	<b>E1:</b> 100 mg <b>E2:</b> 200 mg; i.v.	
Sharma 1996	elektive abdominelle OP	<b>E1:</b> 100 mg <b>E2:</b> 200 mg; jeweils in 20 ml mit normaler Saline aufgefüllt	20 ml
Sharma 2006	elektive OP	1,5 mg/kg gemischt mit 10 ml 5%iger Dextrose über 1 min	<b>Dextrose</b> 5%: 10 ml in Wasser über 1 min
Sheppard 1990	elektive nicht-kardial OP	<b>E1:</b> 100 mg <b>E2:</b> 200 mg; i.v.	i.v.
Singh 1995	elektive OP	1,4 mg/kg, i.v.; 2 min vor Laryngoskopie	<b>NaCl:</b> 5 ml i.v.; zum ZP 0

Studie	Art OP	Dosis Esmolol	Dosis Placebo
Singh 2010	elektive OP mit orotrachealer Intubation	0,5 mg/kg (verdünnt mit 0,9% NaCl auf 10 ml); 2 min vor Intubation + 10 ml 0,9% NaCl 5 min vor IT	<b>NaCl</b> 0,9% : 10 ml i.v.; 2 und 5 min vor IT
Thompson 1997	elektive OP	1,5 mg/kg; Gabe 2 min nach Anästhesiebeginn, 90 s danach Beginn IT	<b>NaCl</b> 0,9%: 1,5 mg/kg; Gabe 2 min nach Anästhesiebeginn, 90 s danach Beginn IT
Ugur 2007	elektiv OP	1,5 mg/kg, i.v.; 2 min vor IT	<b>Dextrose</b> 5%: 5 ml i.v.; 2 min vor IT
Unal 2008	elektive Bandscheibenchirurgie	<b>E1:</b> 0,1 mg/(kg min) <b>E2:</b> 0,2 mg/(kg min) Infusion; Esmolol zunächst als 0,5 mg/kg i.v. Bolus über 4 min und anschließend die oben angegebenen Infusionsmengen	<b>NaCl</b> 0,9%: 0,2 mg/(kg min) i.v. als Infusion
Venkatesha 2002	elektive nicht-ophthalmisch OP	100 mg als 10 ml Bolus i.v.	als 10 ml Bolus i.v.
Vucevic 1992	elektive abdominelle OP	500 µg/(kg min) Infusion i.v. über 2 min, danach 100 µg/(kg min) bis 5 min nach IT, es sei denn es traten NW auf	<b>NaCl:</b> 10 min lang
Yuan 1994	elektive nicht-kardiale OP	<b>E1:</b> 100 mg <b>E2:</b> 200 mg; i.v.	20 ml i.v.
Zargar 2002	elektiv OP 25 mg in 20 ml NaCl i.v. Bolus	<b>NaCl:</b> 20 ml i.v. Bolus, 3 min vor Anästhesie	

Abkürzungen: E(1/2/3) – Esmolol (verschiedene Dosen), Lsg. – Lösung, ZP – Zeitpunkt

**Tab. 4:** Operationsart, Medikamentendosis und Zeitpunkt der Applikation von Esmolol und den Vergleichsmedikamenten

Studie	Art OP	Dosis Esmolol	Dosis andere Medikamente
Chhabra 2003	elektive OP	1,5 mg/kg i.v.; 2 min vor ET	<b>Lidocain</b> 2%: 1 mg/kg <b>Propofol:</b> 0,5 mg/kg, jeweils i.v. und 2 min vor ET
Fernandez-Galinsky 2004	elektive OP	1 mg/(kg min) als Infusion bis zum Ende der Studie; verdünnt in 200 ml mit 0,9%iger NaCl	<b>Alfentanil:</b> 3 µg/(kg min) als Infusion bis zum Ende der Studie <b>Clonidin:</b> 3 µg/(kg min) als Infusion → nach 10 min. durch NaCl ersetzt; jeweils verdünnt in 200 ml mit 0,9%iger NaCl
Kovac 2007	elektive OP	1,5 mg/kg; aufgefüllt mit NaCl auf 20 ml	<b>Nicardipine:</b> 0,03 mg/kg; aufgefüllt mit NaCl auf 20 ml
Levitt 2001	isoliertes Schädeltrauma	2 mg/kg als i.v. Bolus	<b>Lidocain:</b> 2 mg/kg; als i.v. Bolus

Studie	Art OP	Dosis Esmolol	Dosis andere Medikamente
Maguire 2001	elektiv pulmonal	1,5 mg/kg, aufgefüllt auf 10 ml mit Saline; 2 min nach Induktion ( $t = 240$ s), über 30 s	<b>Alfentanil:</b> 10 µg/kg, aufgefüllt auf 10 ml mit Saline; 2 min nach Induktion ( $t = 240$ s), über 30 s
Smith 1991	elektiv-arthroskopisch	0,2 ml/kg Bolus von 2 mg/kg infundiert mit einer Rate von 3 ml/min	<b>Alfentanil:</b> 0,2 ml/kg Bolus von 16 µg/kg infundiert mit einer Rate von 3 ml/min
Zalunardo 2001	elektive nicht-kardiale OP	2 mg/kg in Kurzinfusion (100 ml NaCl-Lsg) über 2 min	<b>Clonidin:</b> 3 µg/kg in Kurzinfusion (100 ml NaCl-Lsg) über 10 min

Abkürzungen: Lsg. – Lösung, t – Zeit

**Tab. 5:** Beschriebene Nebenwirkungen der eingeschlossenen Studien

Studie	NW	Esmolol (n/Total)	Kontrollgruppen (n/Total)
Arar 2007	Hypertension oder/und Tachykardie	5% (2/40)	<b>P:</b> 67,5% (27/40)
Atlee 2000	Arrhythmien	8,8% (3/34)	<b>P:</b> 11,4% (4/35)
Bensky 2000	NW (nicht näher bezeichnet)	<b>E1:</b> 0% (0/20); <b>E2:</b> 0% (0/21)	<b>P:</b> 0% (0/20)
Campagni 1999	Hypotension	13,3% (2/15)	<b>P:</b> 6,7% (1/15)
Chhabra 2003	Übelkeit und Erbrechen	3,3% (1/30)	<b>Propofol:</b> 0% (0/30); <b>Lidocain:</b> 3,3% (1/30)
Cucchiara 1986	Hypotension	15,6% (5/32)	<b>P:</b> 16,7% (5/30)
	Bradykardie	0% (0/32)	<b>P:</b> 3,3% (1/30)
	Hypertension	3,1% (1/32)	<b>P:</b> 16,7% (5/30)
	Tachykardie	0% (0/32)	<b>P:</b> 10% (3/30)
	Myokradischämie	3,1% (1/32)	<b>P:</b> 0% (0/30)
	ST-Senkung	3,1% (1/32)	<b>P:</b> 0% (0/30)
	junktionaler Rhythmus	3,1% (1/32)	<b>P:</b> 0% (0/30)
	Keuchen (Giemen, Pfeiffen)	0% (0/32)	<b>P:</b> 3,3% (1/30)
	Bronchospasmus	3,1% (1/32)	<b>P:</b> 0% (0/30)
Ebert 1989	Agitation	6,3% (2/32)	<b>P:</b> 0% (0/30)
	Ischämiezeichen, Bronchospasmus, ST-Veränderungen, Hypertension	0% (0/20)	<b>P:</b> 0% (0/20)
Ebert 1990	Reduktion der Myokardfunktion, hämodynamische Instabilität	<b>E1:</b> 0% (0/10); <b>E2:</b> 0% (0/10)	<b>P:</b> 0% (0/12)
Erdil 2009	Ventrikuläre Arrhythmie	0% (0/30)	<b>P:</b> 1% (3/30)
Feng 1996	Tachykardie	15% (3/20)	<b>P:</b> 85% (17/20)
	Hypertension	20% (4/20)	<b>P:</b> 80% (16/20)

## 7 Tabellen

Studie	NW	Esomolol (n/Total)	Kontrollgruppen (n/Total)
Fernandez-Galinsky 2004	klinisch relevante NW	0% (0/16)	<b>A:</b> 0% (0/15) <b>C:</b> 0% (0/14)
Gold 1989	Bradykardie, Hypotension, kardiale Depression, Bronchospasmus, Erhöhung PVR	0% (0/15)	<b>P:</b> 0% (0/15)
Gong 1999	Hypotension	0% (0/11)	<b>P:</b> 0% (0/12)
Grillo 2003	Hypertension	6,7% (1/15)	<b>P:</b> 13,3% (2/15)
Gupta 2009	NW	0% (0/20)	<b>P:</b> 0% (0/20)
Harrison 1987	Myokardischämie VT Hypertension	6,7% (1/15) 26,7% (4/15) 20% (3/15)	<b>P:</b> 20% (3/15) <b>P:</b> 73,3% (11/15) <b>P:</b> 20% (3/15)
Helfman 1991	Hypertension	10% (2/20)	<b>P:</b> 10% (2/20)
Kar 1998		keine Angabe	
Kindler 1996	Hypotension	<b>E1:</b> 0% (0/15); <b>E2:</b> 0% (0/15)	<b>P:</b> 0% (0/15)
Korpinen 1995	ventrikuläre Extrasystolen	<b>E1:</b> 13,3% (2/15); <b>E2:</b> 0% (0/14)	<b>P:</b> 40% (6/15)
	junktionaler Rhythmus	<b>E1:</b> 6,7% (1/15); <b>E2:</b> 7,1% (1/14)	<b>P:</b> 0% (0/15)
	supraventrikuläre Extrasystole	<b>E1:</b> 6,7% (1/15); <b>E2:</b> 7,1% (1/14)	<b>P:</b> 0% (0/15)
Korpinen 1995a	QT-Prolongation, Arrhythmien	0% (0/15)	<b>P:</b> 0% (0/15)
Kovac 1992		keine Angabe	
Kovac 2007	NW	0% (0/11)	<b>N:</b> 0% (0/11)
Kurian 2001	Hypotension	9,7% (3/31)	<b>P:</b> 0% (0/37)
	Myokardischämie	9,7% (3/31)	<b>P:</b> 32,4% (12/37)
	Bradykardie	12,9% (4/31)	<b>P:</b> 0% (0/37)
	schwer kontrollierbare HF	12,9% (4/31)	<b>P:</b> 0% (0/37)
Levitt 2001		keine Angabe	
Louizos 2007	Hypertension	0% (0/54)	<b>P:</b> 17% (9/53)
	Tachykardie	5,6% (3/54)	<b>P:</b> 22,6% (12/53)
	Bronchospasmus	1,9% (1/54)	<b>P:</b> 1,9% (1/53)
Maguire 2001	Hypertension	10% (2/20)	<b>A:</b> 5% (1/20)
	Hypotension	5% (1/20)	<b>A:</b> 10% (2/20)
	Rhythmusstörung	5% (1/20)	<b>A:</b> 5% (1/20)
	ST-Senkung	0% (0/20)	<b>A:</b> 5% (1/20)
Menigaux 2002	Bradykardie, Hypotension, intraoperative Ereignisse	0% (0/25)	<b>P:</b> 0% (0/25)
Miller 1991	Hypotension	<b>E1:</b> 25,1% (47/187); <b>E2:</b> 32,6% (59/181)	<b>P:</b> 15,6% (28/180)
	Bradykardie	<b>E1:</b> 1,1% (2/187); <b>E2:</b> 2,8% (5/181)	<b>P:</b> 2,8% (5/180)

## 7 Tabellen

Studie	NW	Esomolol (n/Total)	Kontrollgruppen (n/Total)
	Injektionsschmerz	<b>E1:</b> 1,6% (3/187); <b>E2:</b> 2,2% (4/181)	<b>P:</b> 1,7% (3/180)
	Bronchospasmus	<b>E1:</b> 1,6% (3/187); <b>E2:</b> 0,6% (1/181)	<b>P:</b> 1,1% (2/180)
Oda 2005	Hypotension, Bradykardie, intraoperative Wachheit	0% (0/15)	<b>P:</b> 0% (0/15)
O'Dwyer 1993	Hypertension	0% (0/7)	<b>P:</b> 42,9% (3/7)
Parnass 1990	Hypertension	<b>E1:</b> 30% (3/10); <b>E2:</b> 20% (2/10)	<b>P:</b> 90% (9/10)
	Tachykardie	<b>E1:</b> 10% (1/10); <b>E2:</b> 0% (0/10)	<b>P:</b> 80% (8/10)
Rathore 2002	Bradykardie	4% (1/25)	<b>P:</b> 0% (0/25)
Schäffer 1994	Hypertension	<b>E1:</b> 8,3% (1/12); <b>E2:</b> 0% (0/12)	<b>P:</b> 16,7% (2/12)
	Rhythmusstr.	<b>E1:</b> 8,3% (1/12); <b>E2:</b> 0% (0/12)	<b>P:</b> 0% (0/12)
	Vermehrte Blutung	<b>E1:</b> 0% (0/12); <b>E2:</b> 8,3% (1/12)	<b>P:</b> 0% (0/12)
Sharma 1995	Tachykardie	<b>E1:</b> 8% (2/25); <b>E2:</b> 4,2% (1/24)	<b>P:</b> 0% (0/24)
	Hypertension	<b>E1:</b> 4,2% (1/24); <b>E2:</b> 4,2% (1/24)	<b>P:</b> 41,7% (10/24)
Sharma 1996	EKG-Veränderungen, Bronchospasmus, Hypotension	<b>E1:</b> 0% (0/15); <b>E2:</b> 0% (0/15)	<b>P:</b> 0% (0/15)
Sharma 2006		keine Angabe	
Sheppard 1990	Schmerzen bei Injektion	<b>E1:</b> 6,7% (1/15); <b>E2:</b> 0% (0/15)	<b>P:</b> 7,1% (1/14)
	Tachykardie	<b>E1:</b> 6,7% (1/15); <b>E2:</b> 6,7% (1/15)	<b>P:</b> 7,1% (1/14)
	Hypertension	<b>E1 + E2:</b> 10% (3/30)	<b>P:</b> 42,9% (6/14)
Singh 1995	Hypotension	10% (1/10)	<b>P:</b> 0% (0/10)
Singh 2010	Bradykardie, andere NW	0% (0/25)	<b>P:</b> 0% (0/25)
Smith 1991	Schmerzen	In den ersten 15 min stärker als in der Alfentanilgruppe	<b>A:</b> in den ersten 15 min in dieser Gruppe geringer
	Übelkeit	12% bekamen ein Antimimetikum	<b>A:</b> 6% bekamen eine Antimimetikum
Thompson 1997	Hypertension	0% (0/10)	<b>P:</b> 50% (5/10)
	Ventricular bigemy	0% (0/10)	<b>P:</b> 10% (1/10)
Unal 2008	Hypertension	<b>E1:</b> 0% (0/15); <b>E2:</b> 0% (0/15)	<b>P:</b> 33,3% (5/15)
	Hypotension	<b>E1:</b> 6,7% (1/15); <b>E2:</b> 0% (0/15)	<b>P:</b> 0% (0/15)
Ugur 2001	NW(nicht näher bezeichnet)	0% (0/30)	<b>P:</b> 0% (0/30)
Venkatesha 2002		keine Angabe	



Studie	NW	Esmolol (n/Total)	Kontrollgruppen (n/Total)
Vucevic 1992	Bradykardie, Hypotension	0% (0/15)	P: 0% (0/15)
Yuan 1994	Tachykardie, Hypertension, Bronchospasmus, kardiale Depression, QT-Prolongation	E1: 0% (0/15); E2: 0% (0/15)	P: 0% (0/15)
Zalunardo 2001	kardiovaskuläre NW	0% (0/20)	C: 0% (0/20)
Zargar 2002	Sinustachykardie		

Abkürzungen: C – Clonidin, E1/E2 – Esmolol in unterschiedlicher Konzentration, PVR – pulmonaler Gefäßwiderstand, VT – ventrikuläre Tachykardie

**Tab. 6:** Behandlung der Nebenwirkungen

Studie	NW	Behandlung	Gruppe & Anzahl
Arar 2007	Hypertension	Tachykardie Nitroglycerin	E 5% (2/40) P 67,5% (27/40)
Grillo 2003	Hypertension	1 mg Nicardipin; i.v. als Bolus	E 6,7% (1/15) P 13,3% (2/15)
Harrison 1987	Hypertension	Isofluran	E 20% (3/15) P 20% (3/15)
Kurian 2001	Hypertension	Glycerylnitrat	E 74,2% (23/31) P 97,3% (36/37)
	Tachykardie	β-Blocker	E 3,2% (1/31) P 0% (0/37)
Louizoz 2007	Hypertension	Esmolol	E1 0% (0/54) E2 0% (0/55) P 17% (9/53)
	Tachykardie	Esmolol	E1 5,5% (3/54) E2 0% (0/55) P 23% (12/53)
	Bronchospasmus	Salbutamolvernebler	E1 2% (1/54) E2 0% (0/55) P 2% (1/53)
Maguire 2001	Hypotension	3 mg Ephedrin; i.v.	E 5% (1/20) A 10% (2/20)
Miller 1991	Hypotension	Ephedrin und Phenylephedrin	58 Patienten insgesamt
O'Dwyer 1993	Hypertension	Glyceryltrinitrat	E 0% (0/7) P 43% (3/7)
Rathore 2002	Bradykardie	Atropin	E 50 mg 0% (0/25) E 100 mg 0% (0/25) E 150 mg 4% (1/25) P 0% (0/25)

Studie	NW	Behandlung	Gruppe & Anzahl
Schäffer 1994	Hypertension	10 mg Nifedipin; s.l.	E1 0% (0/21) E2 0% (0/19) P 9% (2/22)
		0,15 mg Clonidin; i.v.	E1 4,8% (1/21) E2 0% (0/19) P 0% (0/22)
Sharma 1995	Tachykardie	nicht benannt	E1 8% (2/25) E2 4,2% (1/24) P 0% (0/24)
	Hypertension	nicht benannt	E1 4% (1/25) E2 4,2% (1/24) P 41,7% (10/24)
Sheppard 1990	Tachykardie	nicht benannt	E1 6,7% (1/15) E2 6,7% (1/15) P 7,1% (1/14)
	Hypertension	nicht benannt	E1+E2 10% (3/30) P 42,9% (6/14)
Singh 1995	Hypotension	1 mg Ephedrin; i.v.	E 10% (1/10) P 0% (0/10)
Singh 2010	Bradykardie	Atropin 0,2 mg	E 0% (0/25) P 0% (0/25)
Thompson 1997	Hypertension	50 mg Thiopenton	E 0% (0/10) P 30% (3/10)
Unal 2008	Hypertension	0,1 mg Glyceroltrinitrat; i.v. als Bolus	E1+E2 0% (0/30) P 33,3% (5/15)

Abkürzungen: E (E1/E2) – Esmolol (Esmolol in unterschiedl. Konzentrationen), Mg – Magnesium, s.l. – sub lingual

**Tab. 8:** Methodische Qualität der eingeschlossenen Studien

Eingeschlossene Studien	Generierung der Zufallsfolge	Verdeckte Therapie	Verblindung	Beschreibung von Studienabbrüchen	Selektive Auswertung der EP	Weitere Biasquellen
Arar 2007	unklar	unklar	geringes Risiko; doppel-blind	geringes Risiko; alle Pat. sind analysiert wurden	Mortalitätsangaben fehlen	hohes Risiko; Einnahme der DM, PM mit Morphin (1h vor OP) und $\beta$ -Blocker (8h vor OP), Therapie mit Nitroglycerin

Eingeschlossene Studien	Generierung der Zufallsfolge	Verdeckte Therapiezielung	Verblindung	Beschreibung von Studienabbrüchen	Selektive Auswertung der EP	Weitere Biasquellen
Atlee 2000	unklar	unklar	hohes Risiko; offen	geringes Risiko; 5 Pat. wegen fehlender Daten ausgeschlossen	unklar; nach Intubation nur Angabe Spitzenwert, Mortalitätsangaben fehlen	hohes Risiko; unterschiedl. Grunderkrankungen, Einnahme weiterer Med. (ACE-Hemmer, Digoxin etc.), E-Gr. mehr Pat. mit Hypertension, variable Dosen Fentanyl und Thiopental, teilw. mehrere IT-Versuche
Bensky 2000	unklar	unklar	geringes Risiko; doppel-blind	geringes Risiko; alle Patienten in Analyse eingegangen	geringes Risiko; alle beschrieben	geringes Risiko
Campagni 1999	unklar	unklar	geringes Risiko; doppel-blind	hohes Risiko; 8 Pat. wegen Behandlung von NW aus Analyse ausgeschlossen	geringes Risiko; alle beschrieben	hohes Risiko; Patienten beider Gr. erhielten zusätzl. Adrenalin nasal, geringe Probandenzahl
Chhabra 2003	unklar	geringes Risiko; 90 codierte Zettel in einer Box	geringes Risiko; Gabe verblindet	geringes Risiko; alle Pat. sind analysiert wurden	Mortalitätsangaben fehlen	geringes Risiko
Cucchiara 1986	unklar	unklar	geringes Risiko; doppel-blind	hohes Risiko; keine genaue Beschreibung der 12 ausgeschlossenen Pat.	unklar; Mortalitätsangaben fehlen	hohes Risiko; Gabe zusätzl. Med., unterschiedl. Isoflurankonzentration
Ebert 1989	unklar	geringes Risiko; codierte Flasche	geringes Risiko; Beobachter verblindet; Gabe verblindet	geringes Risiko; Anzahl eingeschlossene Pat. gleich Anzahl der analysierten Pat.	unklar; Werte für RPP nicht aufgeführt, Mortalitätsangaben fehlen	unklar; kardiale und nicht-kardiale Grunderkrankungen, aber gleichmäßig verteilt, Raucher und Nichtraucher
Ebert 1990	unklar	unklar	geringes Risiko; doppel-blind	unklar; keine Angaben	geringes Risiko; alle beschrieben	geringes Risiko

Eingeschlossene Studien	Generierung der Zufallsfolge	Verdeckte Therapiezielung	Verblindung	Beschreibung von Studienabbrüchen	Selektive Auswertung der EP	Weitere Biasquellen
Erdil 2009	unklar	geringes Risiko; Computer-generierte Code-Nr.	geringes Risiko; doppel-blind	geringes Risiko; Anzahl eingeschlossene Pat. gleich Anzahl der analysierten Pat.	Mortalitätsangaben fehlen	hohes Risiko; unterschiedliche kardiale DM mit Einnahme bis OP-Morgen, unklarer Einfluss von Etomidate und Fentanyl auf Ergebnisse
Feng 1996	unklar	unklar	hohes Risiko; single-blind	geringes Risiko; Anzahl eingeschlossene Pat. gleich Anzahl der analysierten Pat.	Mortalitätsangaben fehlen	hohes Risiko; PM Diazepam, Rasse (Chinesen sind sensitiver für $\beta$ -Blocker), Definition der Endpunkte
Fernandez-Galinski 2004	geringes Risiko; vordefinierte Liste	geringes Risiko; Codenummerndoppel-blind	geringes Risiko; doppel-blind	geringes Risiko; Anzahl Einschluss = Anzahl Analyse	unklar; HF im Text nicht ausgewertet, nur Werte angegeben	hohes Risiko; mögl. Interaktion von A und C mit Thiopental, Esmolol-Gr. erhielt höhere Dosis an Thiopental ( $p < 0.01$ )
Gold 1989	unklar	unklar	geringes Risiko; doppel-blind	hohes Risiko; zwei Pat. erhielten keine Behandl., es ist jedoch nicht erkenntlich, ob ihre Daten mit ausgewertet wurden	hohes Risiko; Angaben HF nicht über den gesamten Zeitraum, nur während Infusion, Mortalitätsangaben fehlen	hohes Risiko; alles Männer, einige Pat. mit Hypertension, unterschiedliche OPs (CCE, inguinale Hernie, Nasenrekonstruktion, Mastoidektomie, Orchiektomie usw.), PM. mit Glycopyrrrolaten, Verwendung unterschiedl. Muskelrelaxantien
Gong 1999	unklar	unklar	unklar	unklar	Mortalitätsangaben fehlen	unklar; Behandlung der Hypotension während der IT
Grillo 2003	unklar	unklar	geringes Risiko; doppel-blind	unklar; keine Angaben	Mortalitätsangaben fehlen	hohes Risiko; auftretende Hypertension wurde behandelt, Fentanyl Dosis: P > E

Eingeschlossene Studien	Generierung der Zufallsfolge	Verdeckte Therapiezielung	Verblindung	Beschreibung von Studienabbrüchen	Selektive Auswertung der EP	Weitere Biasquellen
Gupta 2009	geringes Risiko; vertauschte Block-random.	unklar	unklar	unklar	geringes Risiko; alle beschrieben	unklar; PM mit Glykopyrrolat und Tramadol
Harrison 1987	unklar	unklar	geringes Risiko; doppel-blind	geringes Risiko; Anzahl Einschluss = Anzahl Analyse	unklar; Werte für DBP und MAP nicht angegeben, Einheit des RPP ist nicht erkennbar, Mortalitätsangaben fehlen	hohes Risiko; PM Morphin & Scopolamin, DM $\beta$ -Blocker & Ca-Kanalblocker 2h präoperativ; ein Patient in E ohne DM, unterschiedliche Mengen Isofluran (E < P)
Helfman 1991	geringes Risiko; Computergeneriert	unklar	geringes Risiko; doppel-blind	hohes Risiko; von 8 Pat. wurden wegen schwerer IT (>30 sec) die Daten nicht verwendet	Mortalitätsangaben fehlen	hohes Risiko; Einnahme $\beta$ -Blocker, oder Diuretika, manche mit bestehender Hypertension → gleiche Verteilung in allen Gruppen, kleine Patientenzahl, PM mit Glycopyrroniumbromid
Kar 1998	unklar	unklar	geringes Risiko; doppel-blind	unklar; Angaben fehlen	Mortalitätsangaben fehlen	geringes Risiko
Kindler 1996	geringes Risiko; Computergeneriert	unklar	geringes Risiko; doppel-blind	geringes Risiko; Anzahl eingeschlossene Pat. gleich Anzahl der analysierten Pat.	Mortalitätsangaben fehlen	geringes Risiko
Korpinen 1995	unklar	unklar	geringes Risiko; doppel-blind	geringes Risiko; Anzahl der eingeschlossenen Pat. gleich der analysierten Pat.	unklar; MAP-Werte und deren Auswertung fehlen, Mortalitätsangaben fehlen	unklar; Prämedikation mit Oxycodon und Atropin

Eingeschlossene Studien	Generierung der Zufallsfolge	Verdeckte Therapiezielung	Verblindung	Beschreibung von Studienabbrüchen	Selektive Auswertung der EP	Weitere Biasquellen
Korpinen 1995a	unklar	unklar	geringes Risiko; doppel-blind	geringes Risiko; Anzahl der eingeschlossenen Pat. gleich der analysierten Pat.	Mortalitätsangaben fehlen	unklar; Prämedikation mit Oxycodon und Atropin
Kovac 1992	unklar	unklar	geringes Risiko; doppel-blind	geringes Risiko; alle Patienten in Analyse eingegangen	Mortalitätsangaben fehlen	hohes Risiko; nur Frauen, beide Gruppen erhielten vorher Alfentanil
Kovac 2007	unklar	geringes Risiko; durch Ziehen von Nummern aus einem Hut	geringes Risiko; doppel-blind	geringes Risiko; alle Pat. sind analysiert wurden	Mortalitätsangaben fehlen	geringes Risiko
Kurian 2001	unklar	geringes Risiko; nummerierte, verschlossene Umschläge	hohes Risiko; offen	hohes Risiko; vier Pat. von Analyse ausgeschlossen: einer in P, einer in E wegen Monitorfehler, 2 in E wegen Hypotension (Infusion gestoppt)	unklar; MAP- und DBP-Werte nicht angegeben, nur in Auswertung erwähnt, Mortalitätsangaben fehlen	hohes Risiko; Anti-Angina-pectoris-Med. bis Op-Tag, Infusion von Glyceryltrinitraten (P 97% vs. E 74%) und Propofol sedation (P 41% vs. 32%) während Beobachtung, PM mit Morphin, b. B. Morphinanalgesie
Levitt 2001	unklar	geringes Risiko; Computer-generierte RC	geringes Risiko; doppel-blind	geringes Risiko; alle Patienten in Analyse eingegangen	Mortalitätsangaben fehlen	hohes Risiko; 4 Patienten waren positiv für Kokain, kleine Studiengröße, 93% Männer, nur Patienten mit SHT
Louizos 2007	unklar	unklar	geringes Risiko; doppel-blind	geringes Risiko; Ausschluss von 3 Pat. vor Medikamentengabe	Mortalitätsangaben fehlen	hohes Risiko: nur Raucher, Therapie der NW mit zusätzl. Esmololgabe
Maguire 2001	unklar	geringes Risiko; verschlossene Umschlag	geringes Risiko; doppel-blind	geringes Risiko; Anzahl eingeschlossene Pat. gleich Anzahl der analysierten	Mortalitätsangaben fehlen	unklar; Behandlung der Hypotension (E:A = 1 : 2)

Eingeschlossene Studien	Generierung der Zufallsfolge	Verdeckte Therapiezielung	Verblindung	Beschreibung von Studienabbrüchen	Selektive Auswertung der EP	Weitere Biasquellen
Menigaux 2002	unklar	geringes Risiko; Comp.-gener. Code-Nr.	geringes Risiko; doppel-blind	geringes Risiko; alle Patienten in Analyse eingegangen	Mortalitätsangaben fehlen	geringes Risiko
Miller 1991	unklar	geringes Risiko; kodierte Auf-schrift	geringes Risiko; doppel-blind	geringes Risiko; alle Patienten in Analyse eingegangen	Mortalitätsangaben fehlen	hohes Risiko; Grunderkrankungen und Schwere nicht genau aufgeschlüsselt, einige Patienten DM ( $\beta$ -Blocker) bis zum Tag der OP, andere bis 4 Tage vor OP, unterschiedl. PM bis hin zu keiner, unterschiedl. Reihenfolge der Gabe einzelner Med. zw. Patienten, unterschiedl. Dosis an Fentanyl/Sufenta, unterschiedl., Behandlung der NW
Oda 2005	unklar	unklar	geringes Risiko; doppel-blind	geringes Risiko; Anzahl Einschluss = Anzahl Analyse	Mortalitätsangaben fehlen	geringes Risiko
O'Dwyer 1993	unklar	unklar	geringes Risiko; weder Anästhesist, noch der Beobachter wussten von der Gruppenzuteilung	hohes Risiko; 4 ausgeschlossen, wegen postop. Nachbeatmung	hohes Risiko; Angabe ob SD, oder SEM verwendet fehlt, Mortalitätsangaben fehlen	hohes Risiko; Behandlung der Hypertension mit Glyceryltrinitrat, einige präop. $\beta$ -Blocker Einnahme, oder langwirkende Vasodilatoren
Parnass 1990	unklar	unklar	geringes Risiko; doppel-blind	geringes Risiko; eingeschlossene Pat. = analysierte Pat.	hohes Risiko; fehlende Werte zum RPP und nicht ausgewertet, Mortalitätsangaben fehlen	unklar; Risikopatienten, > ASA I, Premed. mit Fentanyl

Eingeschlossene Studien	Generierung der Zufallsfolge	Verdeckte Therapiezielung	Verblindung	Beschreibung von Studienabbrüchen	Selektive Auswertung der EP	Weitere Biasquellen
Rathore 2002	unklar	unklar	geringes Risiko; doppel-blind	hohes Risiko; ein Patient (E: wegen Therapie der Bradyk.)	Mortalitätsangaben fehlen	unklar; PM mit Glycopyrrolat
Schäffer 1994	unklar	unklar	geringes Risiko; doppel-blind	hohes Risiko; ein Pat. vor Studienbeginn ausgeschlossen, 6 nicht vollständig ausgewertet (fehlende Daten, nicht vollst. Gabe der Prüfmed., oder zusätzl. Gabe antihypert. Med.)	hohes Risiko; Grafiken bzgl. HF, RR und RPP schwer auswertbar, Mortalitätsangaben fehlen	hohes Risiko; drei Pat. erhielten zusätzl. Antihypertensiva
Sharma 1995	unklar	unklar	unklar	geringes Risiko; zwei ausgeschlossen wegen niedrigem BL-HF	hohes Risiko; Angabe über SEM/SD in Tab./Grafik fehlt, DBP-/MAP-Werte und Mortalitätsangaben fehlen	hohes Risiko; zusätzl. Gabe RR-senkender Med. zur Behandlung von Hypertension und Tachykardie
Sharma 1996	unklar	unklar	geringes Risiko; doppel-blind	geringes Risiko; keiner aus Analyse ausgeschlossen	Mortalitätsangaben fehlen	hohes Risiko; Patienten nahmen Antihypertensivum, nähere Beschreibung fehlte, Morphingabe als PM, Frauen > Männer
Sharma 2006	unklar	unklar	unklar	geringes Risiko; keiner aus Analyse ausgeschlossen	Mortalitätsangaben fehlen	unklar; Einnahme von Antihypertensiva bis OP-Tag



Eingeschlossene Studien	Generierung der Zufallsfolge	Verdeckte Therapiezielung	Verblindung	Beschreibung von Studienabbrüchen	Selektive Auswertung der EP	Weitere Biasquellen
Sheppard 1990	unklar	unklar	geringes Risiko; doppel-blind	geringes Risiko; ein Patient ausgeschlossen, aber vor Med.gabe	hohes Risiko; MAP- und DBP Werte fehlen inkl. Auswertung, Mortalitätsangaben fehlen	hohes Risiko; zusätzl. Anithypertensivum (anderes als Studienmed.) bei Tachykardie & Hypertension
Singh 1995	geringes Risiko; Computer-generiert	unklar	geringes Risiko; doppel-blind	unklar	Mortalitätsangaben fehlen	hohes Risiko; ein Pat. der Esmololgr. erhielt zusätzl. Ephedrin, nur Männer
Singh 2010	geringes Risiko; Computer-generierter RP	geringes Risiko; fortl. nummer. undurchsichtig verschl. Umschl.	geringes Risiko; doppel-blind	unklar	geringes Risiko; alle beschrieben	unklar; Therapie der NW (Bradykardie) in Labetololgruppe, Premed. mit Tramal
Smith 1991	unklar	unklar	geringes Risiko; doppel-blind	geringes Risiko; Anzahl Einschluss = Anzahl Analyse	Mortalitätsangaben fehlen	hohes Risiko; E erhielt signifikant höheren Propofol Bolus zur Vertiefung der Narkose (E vs. A = 41 vs. 19)
Thompson 1997	unklar	unklar	geringes Risiko; doppel-blind	geringes Risiko; Anzahl eingeschlossene Pat. gleich Anzahl der analysierten	geringes Risiko; alles beschrieben	hohes Risiko; Behandlung der NW mit Thiopenthal
Ugur 2007	geringes Risiko; Computer-generierte Randomisationstabelle	unklar	geringes Risiko; doppel-blind	geringes Risiko; Anzahl Einschluss = Anzahl Analyse	geringes Risiko; alles beschrieben	hohes Risiko; Limitation: fixen Dosen in Komb. mit den Med. zur Narkose → nicht sicher welchen Einfluss die Kombination beider auf das Ergebnis hatte

Eingeschlossene Studien	Generierung der Zufallsfolge	Verdeckte Therapiezielung	Verblindung	Beschreibung von Studienabbrüchen	Selektive Auswertung der EP	Weitere Biasquellen
Unal 2008	unklar	unklar	geringes Risiko; single-blind, die Med. wurden ohne Kenntnis der Person, welche die Dokumentation der Ergebnisse etc. durchführt, vorbereitet	geringes Risiko; Anzahl eingeschlossene Pat. gleich Anzahl der analysierten	Mortalitätsangaben fehlen	hohes Risiko; fünf Pat. der P-Gr. erhielten zusätzl. Antihypertensivum zur Behandl. der Hypertension
Venkatesha 2002	unklar	unklar	geringes Risiko; doppel-blind	geringes Risiko; Anzahl eingeschlossene Pat. gleich Anzahl der analysierten Pat.	unklar; keine Angabe und Auswertung der MAP-Werte, Mortalitätsangaben fehlen	geringes Risiko
Vucevic 1992	unklar	unklar	geringes Risiko; doppel-blind	geringes Risiko; auch Pat. mit schwerer IT eingeschlossen und ausgewertet	hohes Risiko; nur BL-Werte und Maximalwerte in Tabelle, Angabe DBP, MAP fehlen Mortalitätsangaben fehlen	geringes Risiko
Yuan 1994	unklar	unklar	geringes Risiko; doppel-blind	unklar	Mortalitätsangaben fehlen	geringes Risiko
Zalunardo 2001	unklar; mit Computer; Statistiksoftware	unklar	geringes Risiko; doppel-blind	hohes Risiko; 4 Pat. wurden nicht ausgewertet; 3 wegen nicht durchführbarer Echokardiografie, einer wegen schw. IT	hohes Risiko; Messwerte nicht zu allen Zeitpunkten, Mortalitätsangaben fehlen	geringes Risiko

Eingeschlossene Studien	Generierung der Zufallsfolge	Verdeckte Therapie	Verblindung	Beschreibung von Studienabbrüchen	Selektive Auswertung der EP	Weitere Biasquellen
Zargar 2002	unklar	unklar	geringes Risiko; doppel-blind	unklar	Mortalitätsangaben fehlen	geringes Risiko

Abkürzungen: b. B. – bei Bedarf, C – Clonidin, Ca – Calcium, DM – Dauermedikation, PM – Prämedikation

**Tab. 9:** Studien mit Sponsoren

Studie	Sponsor
Atlee 1999	zweckgebundene Zuschüsse von Ohmeda Pharmaceutical Products Division und Wyeth-Ayerst Laboratories
Ebert 1989	Zuschüsse von DuPont Critical Care
Fernandez-Galinski 2004	Zuschüsse vom Generalitat de Catalunya Barcelona und Instituto de Salud Carlos III Madrid
Grillo 2003	Zuschüsse vom Assistance Publique-Hôpitaux de Marseille
Helfman 1991	VA Medical Center, University of Miami School of Medicine, Department of Anesthesiology, Dupont Pharmaceuticals
Korpinen 1995	Päivikki and Sakari Sohlberg Foundation Helsinki
Korpinen 1995a	Präivikki and Sakari Sohlberg Foundation Helsinki
Miller 1991	Zuschüsse von DuPont Pharmaceuticals
Parnass 1990	Dupont Critical Care
Smith 1991	Zuschüsse von Ambulatory Anesthesia Research Foundation LA and Carlifornia, Dupont Pharmaceuticals
Sheppard 1990	Zuschüsse von DuPont Pharmaceuticals

Abkürzungen: b. B. – bei Bedarf, C – Clonidin, Ca – Calcium, DM – Dauermedikation, PM – Prämedikation

**Tab. 7:** Ausgeschlossene Studie

<b>Studie</b>	<b>Ausschlussgrund</b>
Chung 1992	keine Angabe von Standardabweichung oder Standardfehler
Diker 1996	unvollständige Studie und somit fehlende Werte
Dyson 1990	keine Angaben zur Standardabweichung/fehler
Fuhrmann 1992	keine Angaben zur Standardabweichung/fehler
Johanson 1998	anderer Endpunkt (Reduktion des MAC), Esmololgabe immer in Kombination mit Isofluran
Kapnoudhis 1982	Abstrakt; Werte in Grafik nicht ermittelbar
Oxorn 1990	vollständige zeitliche Erfassung nur für SBP und HF aber ohne Angaben über Standardabweichung oder Standardfehler
Shree 2003	Werte aus Grafik nicht vollständig ermittelbar
Taneja 2003	keine Angabe maximaler Werte damit keine Metaanalyse möglich
Wang 1994	Standardfehler ist aus Grafik nicht eindeutig bestimmbar

## 8 Anlagen

### Anlage 1

#### *Suchstrategie*

**CENTRAL on The Cochrane Library,  
Issue 1, June 2009,  
Issue 2, January 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 (on Ovid) 1966 to January  
2012**

- 1 Esmolol.mp
- 2 tachyarrhythmias.mp
- 3 Arrhythmias, Cardiac.mp. or Arrhyth-  
mias, Cardiac/
- 4 Emergencies.mp. or Emergencies/
- 5 Adult/ or Hypertension/ or Emergen-  
cies/ or Middle Aged/ or urgencies.mp.  
or Emergency Service, Hospital/ or  
Aged/
- 6 Intraoperative complications.mp. or In-  
traoperative 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 Consumpti-  
on/ 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/
- 13 13 or /(2-12 )
- 14 14 1 and 13

**Embase (on Ovid) 1980 to 2012**

- 1 Esmolol
- 2 Milrinone/ or Supraventricular Tachy-  
cardia/ or Adverse Drug Reaction/ or  
Heart/ or Heart Arrhythmia/ or Heart  
Infarction/ or Amiodarone/ or Tachy-  
cardia/ or Heart Ventricle Tachycar-  
dia/ or tachyarrhythmias.mp. or Drug  
Therapy/
- 3 Bradykinin/ or Diuretic Agent/ or  
Endothelin B Receptor Antagonist/ or  
Dipeptidyl Carboxypeptidase Inhibi-  
tor/ or Ramipril/ or Antiarrhythmic  
Agent/ or Heart Muscle Ischemia/ or  
Heart Ventricle Arrhythmia/ or He-  
art Arrhythmia/ or Arrhythmias, Car-  
diac.mp. or Heart Infarction/
- 4 Emergencies/
- 5 urgencies
- 6 Intraoperative complications.mp. or  
Peroperative Complication/
- 7 Postoperative complications.mp. or  
Postoperative Complication/

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

**Anlage 2**

*AMSTAR Fragebogen*

1. Wurde das Design vorher festgelegt?
2. Wurden Studienauswahl und Datenextraktion von mehr als einer Person durchgeführt?
3. Wurde eine umfassende Literaturrecherche durchgeführt?
4. War der Publikationsstatus (z. B. graue Literatur, Sprache) relevant, damit eine Studie ins Review eingeschlossen wurde?
5. Wurden ein- und ausgeschlossene Studien aufgelistet?
6. Wurde die Charakteristik der eingeschlossenen Studien dargestellt?
7. Wurde die wissenschaftliche Qualität der eingeschlossenen Studien beurteilt und dokumentiert?
8. Wurde die wissenschaftliche Qualität der eingeschlossenen Studien beurteilt und dokumentiert?
9. Waren Methoden, die zur Zusammenfassung der Studienergebnisse genutzt werden, angemessen?
10. Wurde eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse durch Publikationsbias in Betracht gezogen?
11. Wurde ein möglicher Interessenkonflikt dargestellt?

## 9 Thesen

1. Durch den intravenösen Einsatz von schnell- und kurzwirksamen  $\beta$ -Blockern oder anderen wirksamen Medikamenten kann bei Patienten in Allgemeinanästhesie während operativer Eingriffe eine Reduktion des Anstiegs von Herzfrequenz und Blutdruck verhindert und therapiert werden.
2. Systemische Übersichtsarbeiten weisen nach den Oxfordkriterien das höchste Evidenzlevel auf und bewerten die Qualität aller eingeschlossenen Studien, womit sie die sicherste Quelle zur Klärung einer klinischen Fragestellung und Behandlungsempfehlung sind.
3. Diese systematische Übersichtsarbeit untersucht den Einfluss und die Sicherheit von Esmolol gegenüber einem Placebo oder anderen wirksamen Medikamenten auf den Blutdruck, die Herzfrequenz und entstehende Nebenwirkungen.
4. Es erfolgte eine systematische Suche nach allen in den 80er Jahren bis 2012 durchgeführten randomisierten klinischen Studien die Esmolol gegen ein Placebo oder ein anderes wirksames Medikament verglichen.
5. Es wurden 1485 Literaturstellen zum Einsatz von Esmolol gefunden, wovon 49 den Einschlusskriterien entsprachen und in die Metaanalysen aufgenommen wurden.
6. Gegenüber der Placebogruppe konnte Esmolol eine signifikante Reduktion des systolischen Blutdrucks herbeiführen, wobei Alfentanil und Clonidin niedrigere maximale mittlere arterielle Blutdruckwerte als Esmolol aufwiesen.
7. Esmolol zeigt eine klinisch und statistisch signifikante Reduktion der Herzfrequenz bei gesunden und kardial vorbelasteten Probanden im Vergleich zu einem Placebo.
8. Eine häufige Nebenwirkung beim Einsatz von Esmolol ist das Auftreten einer Hypotonie, wohingegen innerhalb der Placebogruppe deutlich häufiger eine Myokardischämie (Esmolol 5% vs. Placebo 16%) beobachtet wurde.
9. Bei entsprechender Dosis sind die Nebenwirkungen unter Esmolol als gering einzustufen, weshalb der Einsatz von Esmolol zur Vorbeugung einer Myokardischämie bei kardial vorbelasteten Patienten vertretbar ist.
10. Ein grundsätzlich prophylaktischer Einsatz von Esmolol bei gesunden, nicht kardial vorbelasteten Patienten im Rahmen der Anästhesie während operativer Eingriffe sollte nicht ausgesprochen werden.
11. Zur intraoperativen Akuttherapie ist Esmolol zur Reduktion von Herzfrequenz und Blutdruck (rate-pressure-product Esmolol vs. Placebo: MD  $-4023,50$  bpm  $\times$  mmHg [95% KI  $-5412,70$  bis  $-2634,30$ ],  $p < 0,00001$ ) durchaus geeignet.



## **Lebenslauf**

**Anna-Maria Burgdorff**

### **Persönliches**

Geboren am 07.02.1987 in Nordhausen

Familienstand ledig

---

### **Schule/Studium**

2005 – 2013 Martin-Luther-Universität, Halle Studium der Humanmedizin  
August 2008: Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung  
Juni 2013: Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

1997 – 2005 Herder-Gymnasium, Nordhausen  
Abschluss: Allgemeine Hochschulreife (1,5)

---

### **Praktisches Jahr**

03/2012 – 07/2012 Südharzkrankenhaus, Nordhausen  
Klinik für Allgemeine und Viszerale Chirurgie, CA Dr. med. Y. Chen

12/2011 – 03/2012 Helios Klinik, Sangerhausen  
Klinik für Innere Medizin, CA Dr. med. U. Steinborn

08/2011 – 12/2011 Helios Klinik, Sangerhausen  
Klinik für Anästhesie und Intensivmedizin, CA Dr. med. J. Freudenberg

---

### **Beruflicher Werdegang**

seit 10/2013 Ärztin in Weiterbildung im Bereich Anästhesie und Intensivmedizin,  
Helios Klinik Sangerhausen

Hohenstein, 14. Januar 2014

## **Selbstständigkeitserklärung**

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

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

Hohenstein, 14. Januar 2014

Anna-Maria Burgdorff

## **Erklärung über frühere Promotionsversuche**

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

Hohenstein, 14. Januar 2014

Anna-Maria Burgdorff

## **Danksagung**

Ich bedanke mich bei Herrn Prof. Dr. rer. nat. habil. Haerting und Prof. Dr. med. Werdan für die Überlassung des Themas und das entgegengebrachte Vertrauen. Sie hatten stets ein offenes Ohr für fachliche Fragen und waren trotz aller Verpflichtungen und Aufgaben jederzeit zu einer schnellen Korrektur der Entwürfe bereit.

Ein großer Dank gilt Dr. rer. nat. Susanne Unverzagt. Sie stand immer mit Rat und Tat zur Seite, fand für jedes Problem eine Lösung und auf jede Frage eine Antwort. Herzlichen Dank für die fachliche Betreuung, die aufgebrauchte Zeit, die vielen wertvollen Ratschläge und ihre Herzlichkeit.

Ich möchte mich bei meiner Familie bedanken, die mir die nötige Zeit gab, diese Arbeit zu beenden und mir mit viel Verständnis all die Jahre zur Seite stand.

Nicht zuletzt möchte ich meinem Freund Fabian danken, der mir die Kraft gegeben hat Niederlagen zu überwinden, weiterzumachen und an mich zu glauben. Ich danke dir für die Unterstützung, dein Verständnis und dafür, dass du immer an meiner Seite warst.