

Diplomarbeit

Die Verwendung eines ultrakurzwirksamen Beta-Blockers auf der kardiologischen Intensivstation

eingereicht von

Julian Gruber

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Klinischen Abteilung für Kardiologie

unter der Anleitung von

Univ. FA Priv.-Doz. Dr. med. univ. Martin Manninger-Wünscher, PhD.

Univ.-Prof. Priv.-Doz. Dr. med. univ. Daniel Scherr

Graz, am 17.04.2024

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 17.04.2024

Julian Gruber eh.

Zusammenfassung

Einleitung: Landiolol hat bereits Einzug in den klinischen Alltag einer internistischen Intensivstation gefunden. Es wird bei Patient*innen mit Vorhofflimmern oder supraventrikulären Tachykardien mit hämodynamischer Instabilität, Sepsis und/oder Herzinsuffizienz unter intensivmedizinischer Überwachung eingesetzt. Diese Arbeit soll die klinischen Auswirkungen dieses ultrakurzwirksamen Betablockers auf der Intensivstation beleuchten, die bereits bestehenden Indikationen beschreiben bzw. Vorschläge zu deren Erweiterung geben.

Methodik: Mit Hilfe des Krankenhausinformationssystems openMEDOCS und des Datenerfassungssystems der Intensivstation PICIS wurden die Daten der 38 für die Verabreichung von Landiolol geeigneten Personen erhoben und anschließend anonymisiert über Castor EDC in die elektronische Datenerfassung der Landi-Up-Studie eingetragen. Die ermittelten Patient*innendaten wurden mittels deskriptiver Statistik analysiert, ausgewertet und beschrieben.

Ergebnisse: Im Vergleich zu einem Zeitpunkt vor der Landiolol-Gabe konnte eine mittlere Reduktion der Herzfrequenz von 12,8 % nach der unmittelbaren Einleitung bzw. von 19,6 % nach Beendigung erreicht werden, wohingegen die durchschnittliche prozentuelle Reduktion des systolischen Blutdrucks in letzterem Zeitraum 0,9 % ergab. Eine Effektivität von Landiolol wurde in 68,4 % (n=26), eine Konversion in einen Sinusrhythmus in 44,7 % (n=17) erreicht. In 32 Fällen (84,2 %) lag ein Vorhofflimmern als vorherrschende Rhythmusstörung zugrunde, die mittlere maximal tolerierte Laufrate belief sich auf 7,5 µg/kgKG/min. Die Mortalität betrug 68,4 % (n=26).

Schlussfolgerung: Die genaue Untersuchung der Daten konnte zeigen, dass Landiolol eine gute Reduktion der Herzfrequenz bei diversen Rhythmusstörungen bewirken kann, ohne hypotone Reaktionen mit sich zu bringen. Durch die Analyse der Personen, die im Zuge ihrer intensivmedizinischen Betreuung Landiolol erhalten haben, können die bereits definierten, strengen Indikationen bekräftigt und erweitert werden. Zum breiteren Einsatz bedarf es jedoch noch einiger weiterer Untersuchungen und Vergleiche mit den gängigen therapeutischen Alternativen.

Abstract

Introduction: Landiolol has already found its way into the clinical routine of an internal medicine intensive care unit. It is used in patients with atrial fibrillation or supraventricular tachycardia with hemodynamic instability, sepsis and/or heart failure under intensive care monitoring. This study aims to shed light on the clinical effects of this ultra-short-acting beta-blocker in the intensive care unit and to confirm the existing indications or make suggestions for their expansion.

Methods: Using the openMEDOCS hospital information system and the PICIS intensive care unit data collection system, the data of the 38 persons suitable for the administration of landiolol were collected and then entered anonymously into the electronic data collection of the Landi-Up study via Castor EDC. The patient data collected was analyzed, evaluated and described using descriptive statistics.

Results: Compared to a time point before landiolol administration, a mean reduction in heart rate of 12.8 % was achieved after immediate initiation and 19.6 % after termination, whereas the mean percentage reduction in systolic blood pressure in the latter period was 0.9 %. Landiolol was effective in 68.4 % (n=26) and conversion to sinus rhythm was achieved in 44.7 % (n=17). In 32 cases (84.2 %), atrial fibrillation was the predominant arrhythmia, and the mean maximum tolerated run rate was 7.5 micrograms per kilograms of body weight per minute. The mortality rate was 68.4 % (n=26).

Conclusion: Detailed examination of the data showed that landiolol can achieve a good reduction in heart rate in various arrhythmias without causing hypotensive reactions. By analyzing the people who received landiolol in the course of their intensive medical care, the strict indications already defined can be confirmed and expanded. However, further studies and comparisons with the current therapeutic alternatives are still required for broader use.

Angaben von bereits erfolgten Veröffentlichungen

Hindricks et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal* (2020) 00. doi:10.1093/eurheartj/ehaa612.

Boriani et al., EHRA consensus document on management of arrhythmias and cardiac electronic devices in the critically ill and post-surgery patient. *Europace* 2019; 21;7-8.

Plosker G.L.: Landiolol: a review of its use in intraoperative and postoperative tachyarrhythmias. (Landiolol: Eine Überprüfung der Anwendung bei intraoperativen und postoperativen Tachyarrhythmien). *Drugs* 2013; 73:959-977.

Krumpl G., et al.: Bolus application of landiolol and esmolol: comparison of the pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles in a healthy caucasian group. *Eur J Clin Pharmacol* 2017; 73:417-428.

Krumpl G., et al.: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of two different landiolol formulations in a healthy caucasian group. *European J of Pharm Sciences* 2016; 92:64-73.

Okajima M., et al.: Landiolol, an ultra-short-acting β -1-blocker, is useful for managing supraventricular tachyarrhythmias in sepsis. (Landiolol, ein ultrakurz wirksamer β -1-Blocker, ist zum Management von supraventrikulären Tachyarrhythmien bei Sepsis geeignet). *World J Crit Care Med* 2015; 4(3):251-257.

Tsuchiya H., et al.: Characteristic interactivity of landiolol, an ultra-short-acting highly selective β -1-blocker, with biomimetic membranes: comparisons with β -1-selective esmolol and non-selective propranolol and alprenolol. *Front Pharmacol* 2013 Dec 2; 4:150.

Iguchi S., et al.: Development of a highly cardioselective ultra short acting β -blocker, ONO.1101. *Chem Pharm Bull* 1992; 40(6):1462-1469.

Nagai R., et al.: Urgent management of rapid heart rate in patients with atrial fibrillation/flutter and left ventricular dysfunction: comparison of the ultra-short-acting β 1-selective blocker landiolol with digoxin (J-Land Study). *Circ J* 2013; 77(4):908-916.

Taenaka N., et al.: Dose-dependent effect of landiolol, a new ultra-short-acting β -1-Blocker, on supraventricular tachyarrhythmias in postoperative patients. *Clin Drug Investig* 2013; 33:505-514.

Arlock P., et al.: The negative inotropic effect of Esmolol on isolated cardiac muscle. *Scand Cardiovasc J* 2005; 39:250-254.

Fallouh H. B., et al.: Esmolol cardioplegia: the cellular mechanism of diastolic arrest. *Cardiovasc Res* 2010 Aug 1; 87(3):552-560.

Deng C. Y., et al.: Esmolol inhibits Na⁺ current in rat ventricular myocytes. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2006; 28:697-702.

McKee J. S., et al.: An enantiomerically pure formulation of esmolol attenuates hypotension and preserves heart rate control in dogs. *Anesthesiology* 2014 Dec;121(6):1184-1193.

Nasrollahi-Shirazi S., et al.: A comparison of the β -adrenergic receptor antagonists Landiolol and Esmolol: receptor selectivity, partial agonism and pharmacochaperoning actions. *JPET Fast Forward*. Published on July 22, 2016 as DOI: 10.1124/jpet.116.232884.

Ikeshita K., et al.: Landiolol has a less potent negative inotropic effect than esmolol in isolated rabbit hearts. *J Anesth* 2008; 22:361-366.

Tanahashi, S. et al.: Comparative effects of ultra-short acting β -1—blockers on voltage-gated tetrodotoxin-resistant Na⁺ channels in rat sensory neurons. *Eur J Anaesthesiol* 2009, 26:196-200.

Sasao J., et al.: In rabbits, landiolol, a new ultra-short-acting β -blocker, exerts a more potent negative chronotropic effect and less effect on blood pressure than esmolol. *Can J Anaesth* 2001 Nov; 48(10):985-989.

Yoshida Y., et al.: Clinical role and efficacy of landiolol in the intensive care unit. (Klinische Rolle und Wirksamkeit von Landiolol auf der Intensivstation). *J Anesth* 2008; 22:64-69.

Li L., et al.: Efficacy and safety of landiolol for prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. (Wirksamkeit und Sicherheit von Landiolol zur Prävention von Vorhofflimmern nach einer Herzchirurgie: eine Metaanalyse von randomisierten, kontrollierten Studien). *Int J Clin Exp Med* 2015; 8(7):10265-10273.

Nishi H., et al.: Efficacy of landiolol hydrochloride for atrial fibrillation after open heart surgery. *Heart Vessels* 2013 Jul; 28(4):490-496.

Shibata S.C., et al.: Efficacy of landiolol compared to amiodarone for the management of postoperative atrial fibrillation in intensive care patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2016; 30(2):418-422.

Taenaka N., et al.: The Effectiveness and Safety of Landiolol Hydrochloride, an Ultra-Short-Acting β -1-Blocker, in Postoperative Patients with Supraventricular Tachyarrhythmias: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Am J Cardiovasc Drugs* 2013; 13:353-364.

Xiao J., et al.: Landiolol in the treatment of the intraoperative supraventricular tachycardia: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. (Landiolol bei der Behandlung der intraoperativen supraventrikulären Tachykardie: Eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie). *J Clin Anesth* 2014 Nov; 27(2):120-128.

Kinugawa K., et al.: Impacts of patient characteristics on the effectiveness of landiolol in AF/AFL patients complicated with LV dysfunction: Subgroup analysis of the J-Land study. (Auswirkungen der Patientenmerkmale auf die Wirksamkeit von Landiolol bei Patienten mit Vorhofflimmern/Vorhofflattern, verkompliziert durch LV-Dysfunktion: Untergruppenanalyse der J-Land-Studie). *AdvTher* 2014 Apr; 31(4):426-439.

Kiuchi S., et al.: Efficacy of intravenous administration of landiolol in patients with acute heart failure and supraventricular tachyarrhythmia. *J Clin Med Res* 2017; 9(5):426-432.

Adachi T., et al.: Novel use of the ultra-short-acting intravenous β 1-selective blocker Landiolol for supraventricular tachyarrhythmias in patients with congestive heart failure. (Neue Anwendung des ultrakurz wirksamen, intravenösen β 1-selektiven Blockers Landiolol bei supraventrikulären Tachyarrhythmien bei Patienten mit kongestivem Herzfehler). *Heart Vessels* 2014 Jul;29(4):464-469.

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung.....	i
Abstract.....	ii
Angaben von bereits erfolgten Veröffentlichungen.....	iii
Abkürzungen und deren Erklärung	2
Abbildungsverzeichnis	4
Tabellenverzeichnis	5
1 Hintergrund Vorhofflimmern	6
1.1 Definition	6
1.2 Epidemiologie	6
1.3 Klassifikation	7
1.4 Klinik.....	7
1.5 Risikofaktoren	8
1.6 Pathogenese	9
1.7 Diagnostik.....	10
1.8 Therapie	11
1.8.1 Akuttherapie	11
1.8.2 Frequenz- und Rhythmuskontrolle.....	12
1.8.3 Rezidivprophylaxe	16
1.8.4 Betablocker.....	16
1.8.5 Landiolol	20
1.9 NOAF auf der Intensivstation und im postoperativen Verlauf.....	22
1.10 Aktueller Stand der Literatur	23
1.11 Problemstellung	24
2 Methodik.....	25
2.1 Design	25
2.2 Teilnehmer*innen	25
2.3 Datensammlung	26
2.4 Datenanalyse.....	27
3 Ergebnisse.....	29
4 Diskussion	41
4.1 Wichtigste Ergebnisse	41
4.2 Interpretation der Ergebnisse	41
4.3 Limitationen	44
4.4 Implikationen für die Praxis und Forschung.....	45
5 Conclusio	47
Literaturverzeichnis	48

Abkürzungen und deren Erklärung

AAR	Antiarrhythmikum/Antiarrhythmika
AE	Adverse Event
AHT	Arterieller Hypertonus
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
AV-Knoten	Atrioventrikularknoten
BB	Betablocker
bzw.	beziehungsweise
CABG	Coronary Artery Bypass Graft
CAG	Coronary Angiography
CCB	Calcium Channel Blocker
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
CPVT	Catecholaminerge polymorphe ventrikuläre Tachykardie
CT	Computertomografie
DCM	Dilatative Kardiomyopathie
DM2	Diabetes mellitus Typ 2
DOAK	Direkte Orale Antikoagulanzen
ECMO	Extrakorporale Membranoxygenierung
eCV	Electric Cardioversion
EHRA	European Heart Rhythm Association
EKG	Elektrokardiogramm
EPU	Elektrophysiologische Untersuchung
FEV1	Einsekundenkapazität
HF	Herzfrequenz
HFrEF	Herzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion
ICD	Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator
ICM	Ischämische Kardiomyopathie
ILD	Interstitielle Lungenerkrankung
IQR	Interquartile Range
KHK	Koronare Herzkrankheit
LAA	Left Atrial Appendage = linkes Vorhofohr
LFP	Leberfunktionsparameter

LKH	Landeskrankenhaus
LQTS	Long-QT-Syndrom
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
mg	Milligramm
MINS	Mitralklappeninsuffizienz
ml	Milliliter
mm	Millimeter
MRT	Magnetresonanztomografie
NOAF	New-Onset Atrial Fibrillation = neu aufgetretenes Vorhofflimmern
NSTEMI	Non-ST-Elevation Myocardial Infarction
NYHA	New York Heart Association
OAK	Orale Antikoagulation
Pat.	Patient*in/Patient*innen
PiCCO	Pulse Contour Cardiac Output
POAF	Post-Operative Atrial Fibrillation = postoperatives Vorhofflimmern
RCT	Randomisierte Kontrollierte Studie
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome
SM	Schrittmacher
spm	Schläge pro Minute
SR	Sinusrhythmus
STEMI	ST-Elevation Myocardial Infarction
SVT	Supraventrikuläre Tachykardie
TEE	Transösophageale Echokardiografie
VES	Ventrikuläre Extrasystole
VF	Ventricular Fibrillation = Kammerflimmern
VHF	Vorhofflimmern
VHFA	Vorhofflimmerarrhythmie
VT	Ventrikuläre Tachykardie
WPW-Syndrom	Wolff-Parkinson-White-Syndrom
µg/kgKG/min	Mikrogramm pro Kilogramm Körpergewicht pro Minute

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Altersverteilung	29
Abbildung 2 Verteilung nach Altersgruppen.....	30
Abbildung 3 maximal tolerierte Laufrate	33
Abbildung 4 Kardioversion und Effektivität von Landiolol	34
Abbildung 5 Mortalität Männer.....	38
Abbildung 6 Mortalität Frauen	38
Abbildung 7 Entwicklung der Herzfrequenz zwischen den Visiten 1 und 2.....	39
Abbildung 8 Entwicklung der Herzfrequenz zwischen den Visiten 1 und 3.....	39

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Einteilung der Landi-Up-Studie	27
Tabelle 2 Assoziierte Zustände.....	31
Tabelle 3 kardiovaskulär relevante Vorerkrankungen.....	32
Tabelle 4 Gründe für das Beenden von Landiolol.....	34
Tabelle 5 Adverse Events	35
Tabelle 6 Beispiele kardialer Störungen.....	36
Tabelle 7 Begleitinterventionen.....	37

1 Hintergrund Vorhofflimmern

1.1 Definition

Vorhofflimmern wird definiert als supraventrikuläre Tachyarrhythmie mit unkoordinierter atrialer elektrischer Aktivierung. Daraus resultiert eine ineffektive atriale Kontraktion. Charakteristisch zeigen sich elektrokardiografisch unregelmäßige R-R-Intervalle (1). Dies nennt man „irregularly irregular rate“ (2). Eine einheitliche Definition diesbezüglich existiert nicht, jedoch gibt es eine Interpretation dieses Terms. Diese besagt, dass eine regelmäßig unregelmäßige Rate mit variablen, wiederkehrenden Veränderungen der R-R-Intervalle einhergeht, während eine unregelmäßig unregelmäßige Rate („irregularly irregular rate“) eine Rate mit zufälligen Veränderungen der R-R-Intervalle ist (3).

Außerdem zeigen sich ein Fehlen von deutlich abgrenzbaren P-Wellen und eine unregelmäßige Vorhofaktivierung (1). Das typische Bild eines Flimmerns im EKG entsteht durch die schnelle Vorhoffrequenz (400-600 Schläge pro Minute) und, weil die unkoordinierten Aktionspotenziale eine so geringe Amplitude aufweisen.

Sofern keine Störungen der Reizleitung wie beispielsweise inkomplette oder komplette Schenkelblöcke vorliegen, zeigt sich in der Regel ein schmaler QRS-Komplex und somit eine regelrechte ventrikuläre Erregung. Der AV-Knoten bremst durch seine Refraktärzeit die Frequenz ab, dennoch ist die ventrikuläre Rate meist tachykard.

Die Tachykardie kann je nach Leitfähigkeit des AV-Knotens mehr oder weniger stark ausgeprägt sein, die Arrhythmie ist jedoch immer vorhanden (4).

1.2 Epidemiologie

Vorhofflimmern ist die häufigste anhaltende Rhythmusstörung und ist assoziiert mit einer deutlich erhöhten Morbidität und Mortalität (1, 5). Die Prävalenz wird derzeit auf 2-4 % geschätzt, wobei mit einem deutlichen Anstieg in naher Zukunft gerechnet wird (5). Diese Voraussage basiert auf der Annahme, dass jene Generationen mit geburtenstarken Jahrgängen eine erhöhte Lebenserwartung haben. Dazu kommt, dass die Suche nach Vorhofflimmern voranschreitet sowie die diagnostischen Mittel stetig verbessert werden. Daher wird erwartet, dass die Prävalenz um mehr als das Zweifache steigen wird. (1)

Sowohl die Prävalenz als auch die Inzidenz und das Lebenszeitrisko sind bei Frauen niedriger als bei Männern. Außerdem sind diese bei Kaukasiern erhöht im Vergleich zu nicht-kaukasischen Gruppen. (1) Das Risiko, im Leben an Vorhofflimmern zu erkranken

beträgt bei Europäern 37 % bei einem Indexalter von 55 Jahren. Die Autor*innen unterscheiden drei verschiedene Risikoprofile. In jener Gruppe mit günstigem Risikoprofil ist das Lebenszeitrisko 23,4 %, in jener mit einem Borderline-Risikoprofil 33,4 % und in jener mit einem hohen Risikoprofil 38,4 %. Dass das durchschnittliche Endergebnis mit 37 % relativ nahe am Ergebnis der Gruppe mit hohem Risikoprofil liegt, liegt vor allem daran, dass 68,9 % aller Personen in diese Gruppe fielen und nur 4,6 % in jene mit günstigem Risikoprofil. Das Risikoprofil beinhaltete Informationen über Rauchverhalten, Alkoholkonsum, BMI, Blutdruck, Diabetes sowie Herzversagen oder Myokardinfarkt in der Eigenanamnese. (6)

VHF ist für 20-30 % aller Insulte verantwortlich und 20-30 % aller Patient*innen mit Vorhofflimmern entwickeln eine Herzinsuffizienz. Die Mortalität beträgt das 1,5-3,5fache im Vergleich zur Normalbevölkerung. (1)

1.3 Klassifikation

Die gebräuchlichste Einteilung beinhaltet fünf Typen, die sich in ihrer Dauer, Art des Auftretens und Art der Beendigung unterscheiden lassen. (1)

1. Erstdiagnostiziert: VHF wurde zuvor nicht diagnostiziert und Dauer, klinische Präsentation und Schweregrad der Ausprägung sind unbekannt.
2. Paroxysmal: Intermittierendes VHF, das spontan oder durch Intervention innerhalb von sieben Tagen terminiert.
3. Persistierend: Kontinuierliches VHF für mehr als sieben Tage, wobei dabei auch Episoden eingeschlossen werden, die nach sieben Tagen via Intervention terminiert werden konnten.
4. Lange andauernd persistierend: Kontinuierliches VHF über mindestens zwölf Monate.
5. Permanent: Sowohl Ärzt*innen als auch Patient*innen akzeptieren das VHF und es werden keine Maßnahmen ergriffen, einen Sinusrhythmus wiederherzustellen.

1.4 Klinik

Meist entsteht und besteht das Vorhofflimmern unbemerkt, äußert sich klinisch in 50-87 % anfangs asymptomatisch (1) und wird oft als Zufallsbefund diagnostiziert. Mögliche Hinweise können Herzstolpern, Herzklopfen und Herzrasen sein. Eine starke Tachyarrhythmie kann bis zur kardialen Dekompensation mit Dyspnoe, Lungenödem und

deutlicher Leistungsminderung führen. (4) Etwa 20-30 % aller VHFA-Patient*innen leiden an einer Form der Herzinsuffizienz. Außerdem lassen sich 20-30 % aller Insulte darauf zurückführen. (1)

Bei der körperlichen klinischen Untersuchung fällt bei Personen mit Vorhofflimmern eine Tachykardie und unregelmäßiger Puls bei Palpation und Auskultation auf. Hierbei ist auf ein mögliches Pulsdefizit zu achten, wobei ein auskultierbarer Herzschlag zu keinem fühlbaren Pulsschlag führt. (4)

Infolge des Vorhofflimmerns bestehen häufig Depressionen und eine deutliche Reduktion der Lebensqualität mit häufigen Hospitalisierungen, die zusätzliche Belastungen darstellen. (1)

1.5 Risikofaktoren

Für die Entstehung von Vorhofflimmern gibt es zahlreiche Risikofaktoren, die sich in zwei Gruppen einteilen lassen. Zum einen die Gruppe der variablen, beeinflussbaren Risikofaktoren, zum anderen die Gruppe der angeborenen, nicht beeinflussbaren. Letztere beinhaltet das Alter, das männliche Geschlecht, eine kaukasische Herkunft und einen niedrigen sozioökonomischen Status. In die Gruppe der variablen Risikofaktoren fallen Nikotin- und Alkoholkonsum, Bewegungsmangel und auch exzessives körperliches Training, Adipositas, Hyperlipidämie, Hypertension, Klappenvitien, Herzversagen, koronare Herzkrankheit, vaskuläre Erkrankungen, Diabetes mellitus, chronische Nierenerkrankungen, COPD, obstruktives Schlafapnoe Syndrom, rezente Infekte und Operationen, Sepsis und viele mehr. (1)

In etwa 15 % der Fälle entsteht das Vorhofflimmern idiopathisch (4).

Nicht nur können einige genannte Risikofaktoren das Entstehen eines VHF begünstigen, sondern auch zu einer Progression beitragen. Darunter fallen vor allem das Alter, Hypertonie, Herzversagen, Diabetes mellitus, chronische Nieren- und Lungenerkrankungen. Weitere progressive Faktoren sind ein anamnestischer Insult und ein vergrößertes linkes Atrium. Letzterer ist sowohl Auslöser als auch Folge des erhöhten Remodelings. Eine linksventrikuläre Dysfunktion entsteht auf dem Boden des vermehrten strukturellen Umbaus aufgrund des VHF und begünstigt seinerseits ein Herzversagen, was wiederum zur Progression beiträgt. (1)

1.6 Pathogenese

VHF ist das Ergebnis eines Zusammenspiels sowohl struktureller als auch elektrochemischer Mechanismen. Dazu gehören ektope atriale Erregungszentren und Reentry-Kreisläufe.

Ektope atriale Erregungszentren werden weiter unterteilt in sogenannte verstärkte Automatismen, frühe Nachpolarisation (EAD) und verzögerte Nachpolarisation (DAD). Die verstärkten Automatismen werden durch Veränderungen im Gleichgewicht zwischen dem einwärtsgerichteten Kalium-Strom (IK1) und dem Schrittmacher-Strom (If) verursacht, wobei eine verringerte IK1- und/oder eine erhöhte If-Aktivität vorliegt. Bei der EAD handelt es sich um eine abnormale sekundäre Depolarisation während der Repolarisationsphase, die durch eine Verlängerung der atrialen Aktionspotentialdauer verursacht wird und dadurch die inaktiven Kalzium-Ströme reaktiviert, was zu einer Einwärtsbewegung von Kalzium-Ionen führt. Am Rande sei im Zuge dessen erwähnt, dass diese Verlängerung der Aktionspotentialdauer vor allem bei der Entstehung von VHFA bei Patient*innen mit angeborenem Long-QT-Syndrom von Relevanz ist. DAD resultiert aus einer abnormalen diastolischen Freisetzung von Kalzium aus den Speichern des sarkoplasmatischen Retikulums aufgrund eines Kalzium-Überschusses bzw. eines funktionellen Rezeptordefekts, was zu einem Einstrom von Natrium führt. Da jedoch hierbei ein doppelt positiv geladenes Kalzium-Ion gegen drei einfach positiv geladene Natrium-Ionen ausgetauscht werden, entsteht durch die Ungleichheit eine neuerliche Erregungsbildung während der Refraktärzeit. DAD stellt die bedeutendste Ursache der ektopen Erregungsbildung für VHF dar. (7)

Reentry kann sich sowohl als ein einziger großer Kreislauf als auch als multiple kleinere Kreisläufe präsentieren. Dabei gilt, je größer die Anzahl an Kreisläufen desto unwahrscheinlicher ist ein spontanes Sistieren.

Während bei der paroxysmalen Form in den meisten Fällen die Entstehung von Mikro-Reentry-Kreisläufen durch in den Lungenvenenmündungen im linken Atrium entstehende Extrasystolen getriggert wird, stehen bei den persistierenden und permanenten Formen sowohl funktionelle als auch strukturelle Veränderungen im Vordergrund. (7)

Das Vorhofflimmern per se und auch andere atriale Tachyarrhythmien wie ein Vorhofflattern und atriale Tachykardie begünstigen das elektrische Remodeling in den Vorhöfen. Weiterhin bedeutet - wie bei den DADs beschrieben - eine negative intrazelluläre Kalziumbilanz auch eine negative Inotropie, also ein kontraktiles Remodeling, das in

weiterer Folge ein strukturelles Remodeling fördert. Strukturell führt eine Abnahme der Kontraktilität zu einer kompensatorischen atrialen Dilatation und Fibrosierung. Der Fibrisierungsprozess beinhaltet einerseits eine reaktive interstitielle Komponente, die kardiale Muskelbündel spaltet und andererseits eine reparative Komponente, die abgestorbene Myozyten ersetzt. Dadurch wird die Reizweiterleitung beeinträchtigt und Reentry-Kreisläufe abermals begünstigt. (4, 7)

Die elektrischen, kontraktilen und strukturellen Umbauprozesse führen zu einer Veränderung in der Hämodynamik. Durch die gestörte atriale Funktion nimmt das Schlagvolumen ab, das Herzzeitvolumen kann ebenfalls betroffen sein. Die tachykarde Vorhofaktion wird in Ruhe normalerweise zwar von nachgeschalteten Zentren wie dem AV-Knoten gedrosselt, jedoch dennoch oft tachykard auf die Kammern übergeleitet. Bei Belastung nimmt diese Tachykardie weiter zu, beeinträchtigt die Leistungsfähigkeit und wirkt sich negativ progressiv auf ein bereits geschädigtes Myokard aus. Die Vorhofdilatation führt durch eine inadäquate Entleerung zu einer erhöhten Bereitschaft für intraatriale Stase, die ein erheblicher Risikofaktor für Thrombembolien, wie zum Beispiel zerebrale Insulte, ist. (4)

Das verminderte Schlagvolumen führt zu einer verminderten Sauerstoffversorgung des Myokards selbst, aber auch aller anderen Organe, wodurch Herzversagen, kardiale Ischämien, chronische Nieren- und Lungenerkrankungen, Diabetes mellitus und zerebrale Insulte, weitere Arrhythmien und eine Progression von Vorhofflimmern begünstigt werden.

1.7 Diagnostik

Initial ist eine ausführliche Anamnese hinsichtlich Risikofaktoren unerlässlich. Weiterhin sollte eine Blutdruck- und Herzfrequenzmessung sowie eine Auskultation von Herz und Lunge erfolgen. Im nächsten Schritt sollte auf Zeichen einer Herzinsuffizienz geachtet und die peripheren Pulse getastet werden. Danach erfolgt eine Laborkontrolle mit Blutbild, Differenzialblutbild, Schilddrüsen-, Nieren-, Leberfunktion und Elektrolyten. (8)

Im Vordergrund der diagnostischen Mittel steht das 12-Kanal-Elektrokardiogramm. Charakteristisch ist ein Fehlen von P-Wellen bzw. deren fehlende Abgrenzbarkeit aufgrund der arrhythmischen atrialen Erregung und irregulären atrialen Reizweiterleitung. Dadurch entsteht das typische Bild der flimmernden Vorhofaktion. Die Kammererregung ist obligat arrhythmisch und bei normaler AV-Knoten-Funktion tachykard. Die R-R-Intervalle sind

damit unregelmäßig, der Kammererregungskomplex entspricht morphologisch jedoch meist jenem bei Sinusrhythmus. (4)

Nachdem ein Normalbefund im EKG jedoch ein Vorhofflimmern nicht ausschließen kann, da ein einmaliger unauffälliger Befund bei paroxysmaler Form falsch negativ sein kann, sollte bei dringendem klinischem Verdacht oder erhöhtem Risikoprofil eine EKG-Kontrolle über 24 Stunden via Holter-EKG erfolgen (8).

Es sollte eine transthorakale Echokardiografie veranlasst und je nach Klinik weiterführende bildgebende Verfahren in Erwägung gezogen werden. Diese können eine transösophageale Echokardiografie (zum Thrombenausschluss), eine Stressechokardiografie, eine Myokard-Szintigrafie, eine koronare Katheteruntersuchung bzw. eine koronare Gefäß-Computertomografie (bei Verdacht auf eine koronare Herzerkrankung) beinhalten. Bei dringendem Verdacht auf ein zerebrales Ereignis sollte eine Schädel-CT bzw. –MRT erfolgen. (1, 8) Darüber hinaus können diagnostische Mittel wie ein thorakales Röntgen, eine Sonografie der Nieren, Leber und der Schilddrüse abhängig von eventuellen extrakardialen Risikofaktoren bzw. Symptomen herangezogen werden.

1.8 Therapie

Grundsätzlich muss bei der Therapie der VHFA zwischen einer akuten Behandlung und einer Rezidivprophylaxe unterschieden werden. Des Weiteren spielen Faktoren wie die Art und Dauer der VHFA, der hämodynamische Zustand und etwaige Komorbiditäten entscheidende Rollen. (4)

1.8.1 Akuttherapie

Hier ist es wichtig, vier Grundpfeiler zu berücksichtigen. Da bei VHFA aufgrund der tachykarden Überleitung meist eine erhöhte Kammerfrequenz vorliegt, sollte eine rasche medikamentöse Frequenzkontrolle gestartet werden. Dazu sollte eine suffiziente Antikoagulation durch Vitamin-K-Antagonisten oder DOAK begonnen werden. Als unerlässlich erweist sich weiterhin eine Optimierung der Therapie koexistierender, verschlechternder oder auslösender Morbiditäten wie beispielsweise eine Herzinsuffizienz, ein arterieller Hypertonus oder auch extrakardiale Erkrankungen. Ist die VHFA nicht permanenter Art und besteht eine schwere Beeinträchtigung der Herzleistung, sollte eine elektrische Kardioversion das Mittel der ersten Wahl im Notfall sein. (4)

1.8.2 Frequenz- und Rhythmuskontrolle

In einem Großteil der Fälle handelt es sich um eine paroxysmale VHFA, die meist spontan in einen Sinusrhythmus konvertiert. Sollte es sich um eine VHFA persistierenden bzw. permanenten Charakters handeln, bedarf es einer individuellen Abwägung, ob ein Versuch, einen Sinusrhythmus herzustellen erfolgsversprechend und sinnvoll erscheint oder, ob eine rein symptomatisch wirkende frequenzkontrollierende Therapie indiziert ist. Sollte die Entscheidung zugunsten der Rhythmuskontrolle fallen, ist in jedem Fall eine medikamentöse Kardioversion vor einer rhythmuskontrollierenden Rezidivprophylaxe durchzuführen. Indikationen für eine Rhythmuskontrolle sind, wenn eine paroxysmale VHFA vorliegt oder erstmalig aufgetreten ist und nicht länger als 48 Stunden besteht (aufgrund der hohen Erfolgsquote und, wenn kein spontanes Sistieren nach Einleitung der Akuttherapie erreicht werden konnte), wenn die VHFA im Rahmen extrakardialer Erkrankungen – zum Beispiel einer Hyperthyreose – oder postoperativ nach herzchirurgischen Eingriffen stattfindet, wenn keine relevante Dilatation des linken Atriums nachzuweisen ist (<50-55 mm) und, wenn eine beeinträchtigte hämodynamische Stabilität und ein Leistungsdefizit trotz adäquater frequenzkontrollierter Behandlung besteht. Im Gegenzug dazu sollte mit einer reinen Frequenzkontrolle begonnen werden, wenn keine Beeinträchtigung der Hämodynamik vorliegt und es sich um eine asymptomatische VHFA handelt. Weitere Indikationen dafür sind die permanente Form sowie häufige Rezidive nach Kardioversionen medikamentöser bzw. elektrischer Art, da hier von einer geringen Wahrscheinlichkeit auszugehen ist, einen dauerhaften Sinusrhythmus wiederherstellen zu können. Die Chancen für ebendies sind zusätzlich bei Bestehen über mindestens sechs Monate oder bei entsprechenden Komorbiditäten wie Klappenvitien gering, da es im Zuge dessen häufig zu einer relevanten Dilatation des linken Vorhofs kommen kann, was wiederum für eine alleinige frequenzkontrollierte Behandlung spricht. Nicht zuletzt ist diese risikowirkungsärmer als eine antiarrhythmische Therapie sowie kostengünstiger und körperlich weniger belastend als eine elektrische Kardioversion. (4)

1.8.2.1 Frequenzkontrolle

Sowohl für die Akuttherapie als auch für die Langzeitbehandlung ist eine Senkung der Ventrikelfrequenz essentiell. Dadurch kann eine längere Diastole erreicht werden. Diese bewirkt eine verbesserte Ventrikelfüllung, einen reduzierten Sauerstoffbedarf des Myokards

und eine überlegenere koronare Perfusion, welche in einer Verbesserung der mechanischen Leitung und Funktion resultiert. (8)

Da das Erreichen eines permanenten Sinusrhythmus eine große Herausforderung mit einigen unerwünschten Nebenwirkungen der Antiarrhythmika sein kann, wird bei den meisten Patient*innen initial eine Senkung der Herzfrequenz angestrebt. Dafür werden Betablocker oder Kalziumkanalblocker vom Nicht-Dihydropyridintyp, also Verapamil oder Diltiazem, verwendet. (1, 8)

Betablocker sind vor allem bei Personen mit kardialer Dekompensation oder HFrEF Mittel der Wahl, da hierbei die negative Inotropie geringer ausgeprägt ist als bei Verapamil oder Diltiazem (1). Zudem ist zu beachten, dass Verapamil und Betablocker nicht kombiniert werden dürfen, da dies zu einem AV-Block oder einer Reduzierung der Auswurfleistung führen kann.

Im Allgemeinen ist eine Ruhfrequenz von maximal 110/min anzustreben, bei dennoch bestehender Symptomatik oder einer Verschlechterung der LVEF ist eine Frequenz von 80/min das Ziel (1). Eine niedrigere Frequenz ist nicht erstrebenswert, da das Risiko einer Bradykardie und damit die Notwendigkeit eines Schrittmachers erhöht wären.

Kontraindikation für alle genannten Medikamente ist ein Präexzitationssyndrom (WPW-Syndrom), wobei eine Ablation indiziert ist. Zusätzlich sind nicht-selektive Betablocker bei akutem Herzversagen, schwerer COPD und Asthma bronchiale kontraindiziert. Mittel der zweiten Wahl bzw. als Zusatztherapie sind Amiodaron oder Digoxin. Beide Substanzen sind als Monotherapie den Betablockern oder Kalziumkanalblockern unterlegen, können jedoch zusätzlich bei unzureichender Wirkung oder als Ersatz bei Versagen der Erstlinientherapie verabreicht werden. Amiodaron zeigt im Vergleich einen späten Wirkeintritt und ein hohes Interaktionspotential. Die proarrhythmogenen und kardialen Nebenwirkungen sollten ebenso wie zahlreiche extrakardiale Nebenwirkungen (gastrointestinal, hepatisch, endokrin, etc.) berücksichtigt werden. Es sollte beachtet werden, dass Amiodaron auch zur akuten Rhythmuskontrolle eingesetzt wird, um eine medikamentöse Kardioversion zu erreichen. Bei reiner Frequenzkontrolle ohne vorherigem Thrombenausschluss via TEE oder adäquater Antikoagulation kann dies zu einer Embolie aus dem linken Atrium führen. (1, 8)

Digitalispräparate werden additiv eingeleitet, wenn die Etablierung einer Therapie mit Betablockern oder Kalziumkanalblockern eine nur unzureichende Wirkung erbringt (8).

Sollte trotz medikamentöser Frequenzkontrolle weiterhin eine Tachykardie bestehen, ist eine „Pace and Ablate“-Strategie indiziert, bei der nach Implantation eines Schrittmachers die Erregungsleitung über den AV-Knoten mittels Ablation verödet wird.

1.8.2.2 Rhythmuskontrolle

Generell ist eine Rhythmuskontrolle indiziert, wenn trotz Frequenzkontrolle ein symptomatischer Verlauf persistiert oder die Aussicht auf einen längerfristigen Erfolg besteht. Eine gänzliche Rezidivfreiheit kann kaum erzielt werden, jedoch sollte die Dauer und die Häufigkeit der Rezidive reduziert werden. Ziel der Rhythmuskontrolle ist es, einen Sinusrhythmus herzustellen und möglichst zu erhalten. (1)

Bei Einleitung und auch während einer Dauertherapie einer medikamentösen antiarrhythmischen Therapie sollte eine Abwägung des Nutzens gegen die Risiken erfolgen. Alle Antiarrhythmika weisen eine proarrhythmogene Neigung auf, welche je nach Wirkstoff bzw. Einnahmedauer und Dosis variiert.

Das gebräuchlichste Antiarrhythmikum ist Amiodaron, welches sowohl per os als auch intravenös verabreicht werden kann und zu den AAR der Klasse III gehört. Amiodaron ist zwar mit einigen schweren Nebenwirkungen und Arzneimittelinteraktionen assoziiert, ist jedoch als einziger Wirkstoff auch bei schweren strukturellen Herzerkrankungen zugelassen und beinhaltet zusätzlich eine frequenzsenkende Komponente. Der kardiovertierende Effekt ist mit einigen Stunden bis wenige Tage langsam und eignet sich aufgrund des verzögerten Wirkeintritts von in etwa 15 Minuten und der langen und variablen Halbwertszeit von 20-47 Tagen nur bedingt für Notfallsituationen. Die Nebenwirkungen betreffen sowohl den kardialen (Hypotension, Bradykardie, AV-Block, QT-Verlängerung) als auch den pulmonalen (ILD), hepatischen (LFP-Erhöhung) und endokrinen Bereich (Hypo- oder sogar Hyperthyreose). Kontraindikationen sind eine Hyperthyreose (Gefahr einer Thyreotoxikose) und bradykarde Herzrhythmusstörungen. (1)

Flecainid und Propafenon gehören zu den AAR der Klasse Ic und sind ebenfalls sowohl per os als auch intravenös applizierbar. Eine Kardioversion kann in <50 % innerhalb von 3-5 Stunden erreicht werden, der Einsatz ist jedoch auf Personen mit einer stabilen Herzfunktion beschränkt. Kontraindikationen sind eine signifikante linksventrikuläre Hypertrophie, eine systolische Dysfunktion des linken Ventrikels, eine ischämische Herzerkrankung sowie ein Vorhofflattern. Nebenwirkungen können Hypotension, eine QRS-Verbreiterung im Sinne eines Schenkelblocks und Vorhofflattern mit einer 1:1-Überleitung sein. Klasse Ic-AAR eignen sich als „pill in the pocket“. Das heißt, dass Patient*innen nach erfolgreicher intrahospitaler Kardioversion mit Flecainid oder Propafenon eine Tablette davon bei sich tragen und im Falle eines Rezidivs selbstständig eine rasche Therapie einleiten können. Dieses Konzept wird bei ausgewählten Proband*innen mit stabiler kardialer Funktion,

seltene paroxysmale Episoden und einer hohen Therapieadärenz (Schulung zum Erkennen von Nebenwirkungen wie Vorhofflattern mit 1:1-Überleitung und Einleiten einer entsprechenden Therapie) praktiziert. (1, 4)

Vernakalant ist das am schnellsten und effektivsten wirkende Antiarrhythmikum und wird nur intravenös verabreicht. Eine Kardioversion kann zu 50 % in 10 Minuten erreicht werden und es ist auch bei leichtgradiger Herzinsuffizienz und ischämischer Herzerkrankung indiziert. Nebenwirkungen sind Hypotension, eine QT-Verlängerung, eine QRS-Verbreiterung und ventrikuläre Tachykardien. Vernakalant ist kontraindiziert bei systolischen Blutdruckwerten <100 mmHg, nach rezentem Myokardinfarkt (nicht älter als ein Monat), bei Herzinsuffizienz im NYHA-Stadium III und IV, bei QT-Verlängerung sowie bei einer hochgradigen Aortenstenose. (1)

Zugelassen ist Vernakalant nur bei NOAF innerhalb von 7 Tagen und bei nicht länger als 3 Tage bestehendem VHF nach Herzoperation (9).

Eine elektrische Kardioversion ist bei hämodynamischer Instabilität im Notfall die erste Wahl. Sie wird unter Analgosedierung durchgeführt, wobei nach Anbringen der Elektroden eine transthorakale, der Herzaktion synchrone biphasische Gleichstromapplikation von 100-150 Joule unter EKG-Monitoring und Oxymetrie erfolgt (10).

Sowohl eine medikamentöse als auch eine elektrische Kardioversion kann bei hämodynamisch stabilen Patient*innen, die durch die VHFA beeinträchtigt sind, auch elektiv erfolgen. Jeder Kardioversionsversuch wird unter EKG-Monitoring durchgeführt. (1) Bei kürzer als 48 Stunden bestehender VHFA – dies ist jedoch nur selten verlässlich beurteilbar – ist keine TEE oder OAK vor einer Kardioversion jeglicher Art erforderlich. Sollte das VHF schon länger bestehen und eine hämodynamische Stabilität gegeben sein, ist eine TEE zum Ausschluss eines thrombotischen Geschehens im linken Vorhof indiziert. Ein positiver Nachweis hat eine OAK für zumindest 4 Wochen vor Kardioversionsversuch zur Folge. Jedenfalls sollte nach einer durchgeführten Kardioversion jeglicher Art eine OAK für mindestens 4-6 Wochen eingeleitet werden, bei hohem individuellen Risiko für Rezidive dauerhaft bzw. unter Berücksichtigung des CHA₂DS₂-VASc-Scores (Schlaganfallrisiko) und des HAS-BLED-Scores (Blutungsrisiko). (4)

Bei Versagen der elektrischen und antiarrhythmischen Therapie bzw. bei selektierten Patient*innen und Patient*innen mit Herzinsuffizienz als Erstlinientherapie ist eine EPU mit Katheterablation indiziert. Dies erfolgt nach Mapping der atrialen Strukturen mittels anatomischer Pulmonalvenenisolation und verspricht eine Erfolgsquote von etwa 90 %. (1)

1.8.3 Rezidivprophylaxe

Die Rezidivrate beträgt im ersten Jahr nach erfolgter medikamentöser oder elektrischer Kardioversion in etwa 75 %. Klasse I- und Klasse III-Antiarrhythmika können diese Rate zwar auf etwa 50 % reduzieren, dennoch bringen diese Medikamente selbst proarrhythmische Eigenschaften und extrakardiale Nebenwirkungen mit sich, sodass hier vorzugsweise die Katheterablation zum Einsatz kommt. Betablocker können zwar durch die von ihnen ausgelöste Frequenzkontrolle die Symptome bei Rezidiven reduzieren, sind jedoch zur Prophylaxe ungeeignet. (4)

Letztlich ist bei therapierefraktärem VHF (vor allem bei der permanenten Form) die Pace & Ablate-Strategie eine gute Wahl, um Patient*innen mit einer zusätzlichen Herzinsuffizienz eine nachhaltige Verbesserung ihrer Symptomatik und einer Tachymyopathie zu ermöglichen (11). Dabei wird zuerst ein Schrittmacher implantiert und danach erfolgt die Ablation des AV-Knotens, um jegliche Überleitung zu stoppen.

1.8.4 Betablocker

Betablocker sind Antiarrhythmika der Klasse II, wirken auf β -adrenerge Rezeptoren und behindern Katecholamine oder Sympathomimetika dabei, β -adrenerge Reaktionen hervorzurufen. Die klinischen Wirkungen hängen von den Subtypen der Rezeptoren und deren Lokalisation ab. (12)

Die Betablockade auf das kardiovaskuläre System wirkt sowohl auf β_1 - als auch β_2 -Rezeptoren. Die an den Kardiomyozyten, am Sinus- und AV-Knoten wirkende Blockade von β_1 führt zu einer Reduktion der Sinusfrequenz, des Blutdrucks, der atrialen Kontraktilität sowie der Leitungsgeschwindigkeit am AV-Knoten. Außerdem wird die Erhöhung der Refraktärzeit des AV-Knotens sowie präsynaptisch die Reduktion der Noradrenalinfreisetzung erreicht. Im Vergleich dazu wird der Vasotonus durch die an der glatten Muskulatur der Arterien und Arteriolen wirkenden Blockade von β_2 gesteigert und bewirkt dadurch eine Steigerung des peripheren Widerstands. Die wichtigsten Auswirkungen der Betablockade auf das kardiovaskuläre System, die im klinischen Alltag relevant sind, sind die negative Inotropie und Chronotropie zur Senkung der Herzfrequenz, des Blutdrucks und der Herzmuskelarbeit. Die Senkung der Herzfrequenz sorgt für eine Verbesserung der diastolischen Perfusionszeit und folglich der Myokardperfusion. (12, 13)

β -Adrenozeptor-Antagonisten mit einer spezifischen Affinität für β 1-Rezeptoren werden als kardioselektiv bezeichnet, solche, die auf β 1- und β 2-Rezeptoren wirken, werden als nicht-selektiv bezeichnet. Die β 1-Rezeptorselektivität ist dosisabhängig, sie wird umso geringer je höher die Dosis ist, bis sie gänzlich verloren geht. (12)

Propranolol gehört zu den nicht-selektiven Betablockern, ist kurz wirksam und eignet sich daher zur Hemmung des gesamten adrenergen Tonus. Vor allem bei Vorliegen einer Hyperthyreose ist Propafenon Mittel der Wahl, da zusätzlich eine Hemmung von T4 zu dem hormonell aktiven T3 bewirkt wird. Esmolol oder Landiolol sind ultrakurz wirksam, kardioselektiv und sollten bei Vorliegen einer hochgradig reduzierten LVEF eingesetzt werden, da diese einen geringeren negativ inotropen Effekt aufweisen und damit die Gefahr der Hypotension verringern. (13)

Ebenfalls β 1-selektiv sind Atenolol, Bisoprolol, Metoprolol und Nebivolol; Celiprolol wirkt dual als β 1-Antagonist und als partieller β 2-Agonist. Diese genannten Wirkstoffe weisen jedoch eine deutlich geringere β 1-Selektivität auf als Esmolol oder gar Landiolol.

Kardiale Indikationen: (4)

- Arterielle Hypertonie
- Koronare Herzkrankheit
- Herzinsuffizienz
- Tachyarrhythmien (Vorhofflimmern)

Die POISE Studie konnte zeigen, dass die Gabe von Metoprolol 30 Tage vor einer nicht-kardialen Operation das Risiko eines postoperativen Myokardinfarkts senkt, jedoch wurde eine Zunahme an Insulten und Toden in Assoziation mit Hypotension, Bradykardie und Blutungen festgestellt. Daher wurde eine Empfehlung für eine perioperative Betablockergabe nur für Patient*innen mit mittlerem bis hohem Risiko für myokardiale Ischämien ausgesprochen. (14)

Die Rolle von Betablockern bei kritisch kranken Personen sollte jedoch separat beurteilt werden. Kritisch krank bedeutet, dass diese Patient*innen von SIRS mit kardiovaskulären Komorbiditäten betroffen sind. Es ist demnach ein schwer kranker Zustand, der mit einem erhöhten Energieaufwand in Ruhe einhergeht, welcher aufgrund von Sympathikusaktivierung und Hypermetabolismus geschieht. Diesem Zustand wirken die Betablocker durch Reduktion des myokardialen Sauerstoffbedarfs entgegen. Und dies ist auch bei einem Myokardinfarkt von großer Bedeutung. Der geringere kardiale Bedarf an

Sauerstoff reduziert den Grad der Ischämie, die mit einem Infarkt korrelierende Mortalität sowie das Risiko eines Re-Infarkts (12).

Außerdem konnte gezeigt werden, dass die Einnahme von Betablockern vor einem intensivmedizinischen Aufenthalt mit einer geringeren 30-Tage-Mortalität assoziiert war (15).

Aufgrund der guten Steuerbarkeit kurz wirksamer Betablocker wurde deren Rolle bei Personen mit Sepsis sowie im septischen Schock, mit respiratorischem Versagen und mit akuten Gehirnverletzungen untersucht (12).

- Betablocker bei Sepsis und im septischen Schock:

Der pathophysiologische Hintergrund bezieht sich auf die Auswirkungen der überschießenden adrenergen Reaktion auf einen externen Stressor. Die adrenergen Effekte im Rahmen einer Sepsis und im septischen Schocks sind sowohl kardialer als auch extrakardialer Ausprägung. Kardiale Effekte sind eine Erhöhung der Kontraktilität, der Herzfrequenz und des myokardialen Sauerstoffbedarfs. Extrakardiale Auswirkungen sind ein kataboler Zustand, Hyperglykämie, Hyperkoagulabilität, und die Modulation der systemischen Zytokinfreisetzung. Grundsätzlich handelt es sich dabei um eine gewünschte Abwehrreaktion des Körpers gegen den Stressor. Eine überschießende Reaktion kann jedoch insofern gefährlich werden als dass der kardiale Energieaufwand nicht mehr gedeckt werden kann. Daraus kann ein Herz- bzw. Multiorganversagen resultieren. Die Idee hinter der Betablockade bei septischen Patient*innen bzw. Personen im septischen Schock war, die kardiale Leistung und Effektivität durch Senkung der Herzfrequenz zu steigern, ohne negative Effekte auf die Perfusion zu erhalten. Dafür wurde Esmolol als Dauerinfusion gewählt, um eine Zielfrequenz von 80-94 Schlägen pro Minute zu erhalten. Ausgewählt wurden Proband*innen mit einer Herzrate von 95 oder höher sowie einem Bedarf an Norepinephrin, um ihren MAP bei 65 mmHg zu halten. Es konnte eine signifikante Reduktion des Norepinephrin- und Flüssigkeitsbedarfs sowie der 28-Tage-Mortalität gezeigt werden, jedoch wurden individuelle Einstellungen des idealen Interventionszeitpunkts und des Frequenzziels unter Berücksichtigung der Komorbiditäten sowie des hämodynamischen Status empfohlen. (12)

Schließlich wurde beobachtet, dass durch ultrakurz wirksame Betablocker die Herzfrequenz zwar gesenkt, das Schlagvolumen jedoch gesteigert wurde und somit das Herzzeitvolumen (und der Herzindex) unverändert blieb (16).

- Betablocker bei ARDS:

Zum pathophysiologischen Hintergrund ist zu sagen, dass es sich bei meist um akute Exazerbationen einer COPD handelt, die eine intensivmedizinische Betreuung notwendig macht. Daraus kann sich ein ARDS entwickeln, welches mit einer Sympathikus-Überstimulation assoziiert ist. Dies resultiert in einem abnormal erhöhten Kreislaufvolumen und betrifft auch die Lungengefäße. Zusätzlich sind COPD-Patient*innen generell kardiovaskulär belastet (z. B. koronare Herzkrankheit, chronische Herzinsuffizienz, arterielle Hypertonie, Vorhofflimmern oder Diabetes mellitus) und die bronchodilatatorische Therapie mit einem Beta-2-Sympathomimetikum ist vermutlich mit einem hohen Risiko behaftet, ein kardiales Ereignis zu erleiden. Daher wurde die Rolle von ultrakurz wirksamen kardioselektiven Betablockern untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass das FEV1 und respiratorische Symptome durch kardioselektive Betablocker nicht signifikant beeinflusst wurden, was zur Annahme führte, dass der Einsatz von Betablockern bei Personen mit respiratorischem Versagen als sicher betrachtet werden konnte. In präklinischen Experimenten zeigten sich kardioselektive Betablocker gar als lungenprotektiv, indem eine Reduktion des pulmonalen Endothelschadens einer verletzten Lunge erreicht werden konnte. Landiolol hatte positive Auswirkungen auf eine LPS-induzierte Sepsis, Esmolol konnte im Endotoxin-Schock die PaO₂/FiO₂-Ratio steigern. Um diese potentiellen Vorteile im klinischen Alltag nutzen zu können, bedarf es jedoch noch gründlicherer Untersuchungen. (12)

- Betablocker bei akuten zerebralen Verletzungen:

Akute zerebrale Verletzungen sind eng mit dem neuroendokrinen System verbunden und resultieren häufig in einer Dysfunktion des autonomen Systems. So versterben diese Proband*innen nicht nur an der primär zerebralen Verletzung, sondern auch an den systemischen Folgen der sympathischen Hyperaktivität. Letztere präsentieren sich klinisch in Form von Arrhythmien, Tachykardie, Hypertension, Tako-Tsubo-Kardiomyopathie und Lungenödem. Daher wurde der Einsatz von Betablockern zur Reduktion der hyperadrenergen Reaktion untersucht. Es wurde angenommen, dass durch eine Dämpfung der zerebralen Vasokonstriktion das Risiko eines sekundären Hirnschadens reduziert und die zerebrale Durchblutung sowie Sauerstoffversorgung verbessert werden könnte. Systemisch könnten Betablocker positive Effekte auf arrhythmische Zustände, Myokardschäden und die

linksventrikuläre Funktion aufweisen. Eine eindeutige Empfehlung konnte nicht ausgesprochen werden, obwohl Hinweise auf einen möglichen Benefit gefunden wurden. Der Wirkstoff der Wahl sowie Dauer und Dosierung blieben jedoch ungelöste Probleme. (12)

Eine Balance zwischen der physiologischen adrenergen Stimulation und dem Einsatz von Betablockern bei kritisch kranken Patient*innen zu finden, ist herausfordernd, sollte individuell getroffen werden und bedarf noch weiterer Untersuchungen (12).

1.8.5 Landiolol

Landiolol ist ein ultrakurz wirksamer kardioselektiver Betablocker und ist unter dem Handelsnamen Rapibloc bekannt. Es wirkt unter optimalen Bedingungen 255-mal selektiver auf β_1 -Rezeptoren als auf β_2 und ist durch eine 7-8-mal höhere β_1 -Selektivität sowie 8-12-mal bessere Betablockade als Esmolol gekennzeichnet (17, 18). Dies führt zu einer geringeren negativen Inotropie. Der Wirkeintritt von Landiolol beträgt 1 Minute, die Halbwertszeit 4 Minuten, womit es sich als eine gut steuerbare Interventionsmöglichkeit in der Akut- und Notfallbehandlung eignet.

Bezüglich der Dosierung muss zwischen Patient*innen mit stabiler kardialer Funktion und Personen mit kardialer Dysfunktion unterschieden werden. Proband*innen mit einer LVEF <40 % wird eine instabile kardiale Funktion zugeschrieben. Dies kann bei vorbestehenden Kardiomyopathien, nach Herzoperationen, bei ischämischen Geschehen oder in septischen Zuständen der Fall sein. Hierbei sollte mit einer Startdosis von 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ begonnen werden und sollte 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ nicht übersteigen. Die initiale Etablierung von Landiolol bei Personen mit stabiler kardialer Funktion, also ohne Zeichen einer linksventrikulären Funktionseinschränkung, beträgt 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. Die Dosisempfehlung liegt bei 10-40 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, die Maximaldosis von 80 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ sollte nicht überschritten werden. Die Tageshöchstdosis von 100 mg/Patient*in/Tag sollte ebenfalls eingehalten werden. (19, 20) In der Ampulle befinden sich 20 mg/2 ml Rapibloc, welche nur verdünnt im Verhältnis 1:4 verabreicht werden soll. Die Verdünnung erfolgt daher in einer 10 ml-Spritze, wobei 2 ml Rapibloc mit 8 ml einer Lösung vermischt werden. Es eignet sich eine physiologische Kochsalzlösung, eine Glucose-Lösung (5 %), eine Ringerlösung oder eine laktathaltige Ringerlösung und man erhält eine Landiolol-Endkonzentration von 2 mg/ml. Rapibloc wird

meist mittels Perfusor verabreicht. Aufgrund einer drohenden Asystolie bei Bolusinjektion sollte diese nur in Reanimationsbereitschaft erfolgen. Die kardioselektive Betablockade und damit der bradykarde Effekt von Landiolol hält bei Annahme der Startdosis in etwa 5-20 Minuten an. (20)

Erste Auswertungen der Wirkung und Wirksamkeit wurden bereits durchgeführt. Dabei konnte bei Proband*innen mit kardialer Dekompensation eine signifikante Reduktion der Herzfrequenz sowie eine signifikante Verbesserung der LVEF beobachtet werden. Außerdem konnte bei septischen Patient*innen mit einer supraventrikulären Tachykardie eine signifikant höhere Rate an Konversionen in den Sinusrhythmus verzeichnet werden. (21)

Im Akut- und Notfall kann Landiolol eine Reduktion der Herzrate einleiten, ohne relevanten Einfluss auf den Blutdruck zu nehmen, ohne die hämodynamische Funktion zu beeinträchtigen und ohne vermehrte Bradykardien oder Hypotonien herbeizuführen (22).

Auf Basis der publizierten Studien wurden im LKH Graz durch die Teams der Rhythmologie und Intensivstation folgende Indikationen zum Einsatz von Landiolol auf der kardiologischen Intensivstation beschrieben: (19)

- Pat. mit Sepsis, hämodynamischer Instabilität und supraventrikulären Tachykardien
- Pat. mit Herzinsuffizienz, hämodynamischer Instabilität und supraventrikulären Tachykardien
- Pat. mit Herzinsuffizienz und tachykarder VHFA, bei denen eine schnelle Frequenzkontrolle notwendig ist
- Pat. im elektrischen Sturm (rezidivierende ventrikuläre Tachykardien)
- Pat. die <24 Stunden vor einer elektrophysiologischen Untersuchung bzw. Ablation einen Betablocker-Perfusor zur Frequenz- oder Rhythmuskontrolle benötigen

Die alternativen Betablocker-Therapien beinhalten die Beibehaltung der bereits etablierten Betablocker-Therapie bei hämodynamischer Stabilität sowie den Einsatz von Esmolol bei Notwendigkeit einer kurzwirksamen Betablockade. Sollte eine Hemmung des adrenergen Tonus notwendig sein, ist bei VES, VT, LQTS und CPVT die Gabe von Propranolol indiziert. (19)

Der Anteil der Personen mit Konversion in den Sinusrhythmus beträgt im postoperativen Verlauf 73,5 % mit Landiolol im Vergleich zu 56,9 % bei Klasse I, III und IV. Zusätzlich

kann der Anteil der Patient*innen mit 20 % Reduktion der Herzfrequenz bei Landiolol-Therapie auf 97,1 % gesteigert werden im Vergleich zu 49,2 % der genannten Alternativen. (23)

Außerdem konnte eine Reduktion der Herzrate um 37,9 % bei septischen Proband*innen und NOAF gezeigt werden (24).

1.9 NOAF auf der Intensivstation und im postoperativen Verlauf

Das Risiko für NOAF ist bei Patient*innen mit Myokardinfarkt um 60-77 % erhöht (1).

Zwar ist das NOAF nach Aufenthalt auf einer Intensivstation in über 50 % der Fälle selbstlimitierend und terminiert spontan in den ersten 72 Stunden, jedoch birgt es erhöhte Gefahr für Insulte, Herzinsuffizienz sowie intra- und posthospitalen Tod. In bis zu 15 % verlassen Personen nach intensivmedizinischem Aufenthalt das Spital mit einer VHFA. (25-28)

In zahlreichen Studien wurde der Einsatz verschiedener Substanzen bei NOAF auf der Intensivstation bzw. bei kritisch kranken Patient*innen untersucht und untereinander verglichen.

Einerseits wurden dabei Amiodaron und BB, Amiodaron und CCB, BB und CCB sowie BB und Digoxin gegenübergestellt. Einige dieser Studien waren mit Fehleranfälligkeiten behaftet, wodurch es nicht möglich war, eine allgemeine Empfehlung auszusprechen; eine Tendenz war jedoch erkennbar. Hinsichtlich Mortalität, Sinuskonversionsraten und Hyotensionsneigung konnte eine Unterlegenheit von CCB und Digoxin im Vergleich zu BB und Amiodaron vermutet werden. (29)

Andererseits wurden Amiodaron, BB, CCB, Magnesium, Digoxin und die elektrische Kardioversion bezüglich erfolgreicher Rhythmuskontrolle untersucht. Dabei präsentierten sich Amiodaron, BB, CCB und Magnesium relativ ebenbürtig und jedenfalls einer elektrischen Kardioversion oder Digoxin überlegen. Eine klare Empfehlung konnte auch hierbei nicht ausgesprochen, feine Unterschiede aber verzeichnet werden. Magnesium übertraf Amiodaron und BB waren CCB zumindest ebenbürtig mit leichter Tendenz zu BB. Es wurde daraus geschlossen, dass CCB und Amiodaron gegenüber BB und Magnesium unterlegen sind. Interessant war ein möglicher Vorteil von Amiodaron als zusätzliches Zweitlinienpräparat bei insuffizienter Rhythmuskontrolle mit BB oder Magnesium als

Erstlinienpräparat. Außerdem konnte bei BB eine geringere Mortalitätsrate als bei Amiodaron oder Digoxin beobachtet werden. (24)

Postoperativ kann beobachtet werden, dass nach 20-50 % aller herzchirurgischen bzw. nach 10-30 % aller thoraxchirurgischen Eingriffe VHF auftritt. Faktoren, die dies fördernd beeinflussen können, sind Inflammation, oxidativer Stress, Sympathikotonus, Elektrolytverschiebungen sowie eine etwaige Katecholamin-Therapie. Zur Prävention eines postoperativen VHF wird eine Therapie mit Amiodaron oder Betablockern empfohlen. (1)

Ein Leitfaden zum akuten Management bei NOAF wurde von der EHRA wie folgt empfohlen: Es sollte nach der ersten klinischen Beurteilung bei hämodynamischer Instabilität eine eCV erfolgen. Bei hämodynamisch stabilen Patient*innen ist eine rasche Frequenzkontrolle indiziert, wobei sich BB (1. Wahl), CCB (2. Wahl), Digoxin oder Amiodaron eignen. Wird damit keine Verbesserung der Hämodynamik oder Symptomatik erreicht, sollte eine Rhythmuskontrolle mit Amiodaron als 1. Wahl oder Klasse Ic-AAR als 2. Wahl eingeleitet werden. (30)

1.10 Aktueller Stand der Literatur

Die bisherige Studienlage zum Einsatz von Landiolol auf der Intensivstation beschränkt sich mit J-Land und J-Land 3S auf zwei randomisierte klinische Studien (RCT).

Die J-Land-Studie von Nagai et al. untersuchte 200 Personen mit VHF oder VHFL, einer Herzfrequenz von über 120 Schläge pro Minute und einer eingeschränkten LVEF (25-50 %), die randomisiert entweder Digoxin (n=107) oder Landiolol (n=93) erhielten. Um von einer erfolgreichen Kontrolle der Herzfrequenz sprechen zu können, musste eine zumindest 20-prozentige Reduktion auf unter 110 Schläge pro Minute innerhalb der ersten zwei Stunden erfolgen. Mit Landiolol konnte das Ziel signifikant häufiger erreicht werden (48 % mit Landiolol versus 13.9 % mit Digoxin). (31)

Die J-Land 3S-Studie von Kakihana et al. verglich bei insgesamt 151 Proband*innen die konventionelle Sepsistherapie alleine (n=75) mit Landiolol als Zusatz (n=76). Dabei konnte mit dem Zusatz Landiolol die Zielfrequenz von 60-94 Schläge pro Minute signifikant öfter erreicht werden (55 % mit versus 33 % ohne Landiolol). Außerdem wurden in der Landiolol-Gruppe signifikant weniger neuauftretene Arrhythmien beobachtet. (32)

Die Studienlage konnte erste Ideen liefern, welche Vorteile der Einsatz von Landiolol auf der Intensivstation mit sich bringt. Die RCTs beschränkten sich zwar auf spezielle Indikationen, ließen jedoch vermuten, dass auch andere Patient*innen von einer Landiolol-Therapie profitieren könnten.

1.11 Problemstellung

Diese Arbeit soll zeigen, dass bei intensivpflichtigen Personen mit Herzrhythmusstörungen, die eine Landiolol-Therapie indizieren, eine rasche und suffiziente Rhythmus- und oder Frequenzkontrolle ohne Gefahr einer Hypotonie oder anderer damit verbundener unerwarteter Ereignisse bewirkt wird. Außerdem soll untersucht werden, ob Landiolol innerhalb der beschriebenen Indikationen verwendet wird bzw. ob die Indikationsstellung erweitert werden kann. Sollte sich eine Wissenslücke in der bisherigen Forschung ergeben, werden Vorschläge für zukünftige Untersuchungen generiert.

2 Methodik

Um die Patient*innendaten analysieren und daraus Schlüsse ziehen zu können, wurde eine deskriptive Datenanalyse durchgeführt. Die Erhebung der Daten fand im Zeitraum Februar bis Juli 2022 statt.

2.1 Design

Die deskriptive Analyse der Daten wurde gewählt, da diese sich am besten der Anforderung zur Beschreibung der zu erhebenden Daten eignete. Da es sich um eine Single-Arm-Studie handelt und somit eine Kontrollgruppe wegfiel, wurden die Daten rein deskriptiv bearbeitet. Bei der Landi-Up-Studie handelt es sich um eine prospektive, multizentrische, multinationale, beobachtende, nicht kontrollierte Single-Arm-Studie nach der Zulassung, die an Patient*innen durchgeführt wird, die von ihren Ärzt*innen bereits als geeignet für eine intravenöse Behandlung von Landiolol in der peri- oder postoperativen Phase, auf der Intensivstation oder in der Notaufnahme eingestuft wurden, um die Nutzung des Medikaments, seine Wirksamkeit und Sicherheit zu bewerten. Die Personen, die mit Landiolol behandelt worden waren, wurden über die Studie informiert, sobald sie in der Lage waren, den Umfang der Studie zu verstehen, es wurde eine informierte Zustimmung eingeholt und die oben genannten Daten erhoben. Die Studie beeinträchtigt die übliche Versorgung der Proband*innen nicht und es sind weder Studienbesuche noch spezifische diagnostische Eingriffe vorgeschrieben, da es sich um eine Beobachtungsstudie handelt.

2.2 Teilnehmer*innen

Die Behandlung und Untersuchungen wurden auf peri- und postoperativen, Notfall- und Intensivstationen durchgeführt, wo das medizinische Personal für die Anwendung der Landiolol-Behandlung geschult und qualifiziert war und die Patient*innen während der Behandlung angemessen überwacht wurden. Die Abteilungen wurden gebeten, alle Proband*innen in die Studie aufzunehmen, die für eine Landiolol-Therapie geeignet sind. Die Entscheidung, eine Behandlung mit Landiolol einzuleiten, sowie die Entscheidung, eine Person in die Studie einzuschreiben, lag hier in der Verantwortung des jeweiligen Zentrums. Die Einschlusskriterien für den Erhalt von Landiolol waren definiert als eine rasche

Kontrolle der ventrikulären Frequenz bei Patient*innen mit supraventrikulären Tachykardien, Vorhofflimmern, Vorhofflattern oder nicht-kompensatorischen Sinustachykardien. Am LKH Graz wurden diese Einschlusskriterien um Proband*innen mit ventrikulären Tachykardien und im elektrischen Sturm erweitert. Für jede in Frage kommende Person musste vor der Eingabe der Daten in die Studiendatenbank eine informierte Zustimmung eingeholt werden und es durften keine zusätzlichen Informationen ausschließlich für den Zweck dieser Studie erhoben werden.

Es wurde geplant, in etwa 750-1000 Patient*innen, die als geeignet eingestuft wurden, an 24 Standorten in Europa in die Studie aufzunehmen und zu untersuchen, wovon circa 250 die gesamte sechsmonatige Nachbeobachtungszeit absolvieren sollten.

Am LKH Graz wurden die Daten von 38 Personen in die Studie aufgenommen und im Rahmen dieser Arbeit genauer untersucht.

2.3 Datensammlung

Die Datensammlung erfolgte von jenen Patient*innen, die aufgrund einer rhythmologischen Indikation Landiolol auf der internistischen Intensivstation am Landeskrankenhaus Graz erhalten hatten. Über die verfügbaren Patientendatenmanagementsysteme wurden die Patient*innendaten bezüglich der jeweiligen medizinischen Vorgeschichte durchsucht. Dafür wurde das Krankenhausinformationssystem openMEDOCS und das Datenerfassungssystem der Intensivstation PICIS verwendet. Die Parameter wurden schlussendlich anonymisiert über Castor EDC, eine klinische Datenplattform, in die elektronische Datenerfassung der Landi-Up-Studie eingetragen.

Die Einteilung der Daten für die Landi-Up-Studie gliedert sich in fünf Visiten, welche in Tabelle 1 dargestellt sind.

Tabelle 1 Einteilung der Landi-Up-Studie

Visite 1	Vor der Landiolol-Gabe
Visite 2	Während der Landiolol-Gabe
Visite 3	Innerhalb von vier Stunden nach Ende der Landiolol-Gabe
Visite 4	Im weiteren Krankenhausaufenthalt bis zur Entlassung
Visite 5	Beobachtungszeitraum/Follow-Up sechs Monate nach Entlassung

Vitalparameter (Herzfrequenz, Blutdruck, Herzrhythmus), eventuelle konkomitante Interventionen, parallele Medikation und unerwünschte Ereignisse werden in allen Visiten erhoben. Visite 1 widmet sich im Speziellen der Erhebung demografischer Informationen, relevanter Vorerkrankungen, kardiovaskulärer Ereignisse, der Dauermedikation und des zugrundeliegenden Auslösers, der eine Gabe von Landiolol erfordert hat. In Visite 2 stehen insbesondere die genauen Informationen zur Landiolol-Gabe im Fokus, wobei hier die maximal verabreichte Flussrate sowie der Grund für die Beendigung von Landiolol von Relevanz sind. In Visite 5 können bis zu sechs Monate nach der ersten Verabreichung von Landiolol weitere Nachuntersuchungen zu unerwarteten Ereignissen, dem Gesundheitszustand oder eines eventuellen Todes durchgeführt werden.

Sollte bereits in früheren Visiten ein unerwartetes Ableben erfolgt sein, können folglich keine Daten in den darauffolgenden Visiten erhoben werden. Verstarb die Person beispielsweise in Visite 3 (vier Stunden nach Ende der Landiolol-Gabe), war hier eine Meldung über das Versterben zu erstellen, die Visiten 4 und 5 bleiben dementsprechend leer und ohne erhobene Daten gelassen; die Datenerfassung konnte jedoch trotzdem abgeschlossen werden.

2.4 Datenanalyse

Zuerst wurden die erfassten Daten überprüft und kategorisch in Microsoft Excel sortiert. Anschließend wurden die Variablennamen festgelegt, Variablentypen definiert und so adaptiert, dass eine sinnvolle Beschreibung und potenzielle Vergleiche möglich wurden. Beispielsweise wurden die Vitalparameter jener Patient*innen, die einen Herzschrittmacher erhalten hatten oder in Visite 3 verstorben waren, aus den dementsprechenden Berechnungen ausgeschlossen. Außerdem wurden die Messniveaus definiert, um wissenschaftlich fundierte Berechnungen durchführen zu können. Die nominalen Variablen wurden in sowohl absoluten als auch relativen Häufigkeiten angegeben und in Balken- oder Kreisdiagrammen

bzw. tabellarisch veranschaulicht gemacht. Die Ratio-skalierten Daten wurden mittels Median, Interquartil-Range, Mittelwert, Minimum und Maximum in Boxplots bzw. Tabellen dargestellt.

3 Ergebnisse

Insgesamt wurden die Daten von 38 Patient*innen untersucht, wovon 68,4 % (n=26) männlich und 31,6 % (n=12) weiblich waren.

Abbildung 1 zeigt die Altersverteilung der untersuchten Patient*innen. Das mediane Alter lag bei 73 Jahren, das mittlere Alter bei 71,3 Jahren, die IQR betrug 13,8 Jahre (Q1=66,5; Q3=80,3). Das minimale Alter belief sich auf 35 Jahre, das maximale Alter auf 88 Jahre.

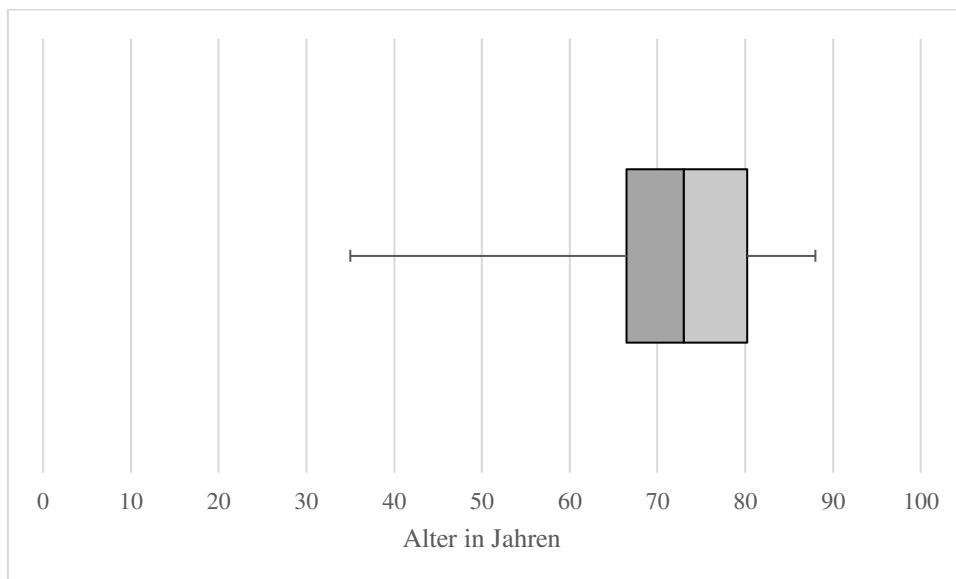


Abbildung 1 Altersverteilung

Eine genauere Verteilung nach Altersgruppen ist in Abbildung 2 ersichtlich. Die meisten Patient*innen befanden sich im Alter zwischen 70 und 79 Jahren (n=15; 39,5 %), gefolgt von jenen zwischen 60 und 69 Jahren (n=10; 26,3 %) sowie jenen zwischen 80 und 89 Jahren (n=10; 26,3 %). Daraus ergibt sich, dass über 92 % der Patient*innen mindestens 60 Jahre alt waren.

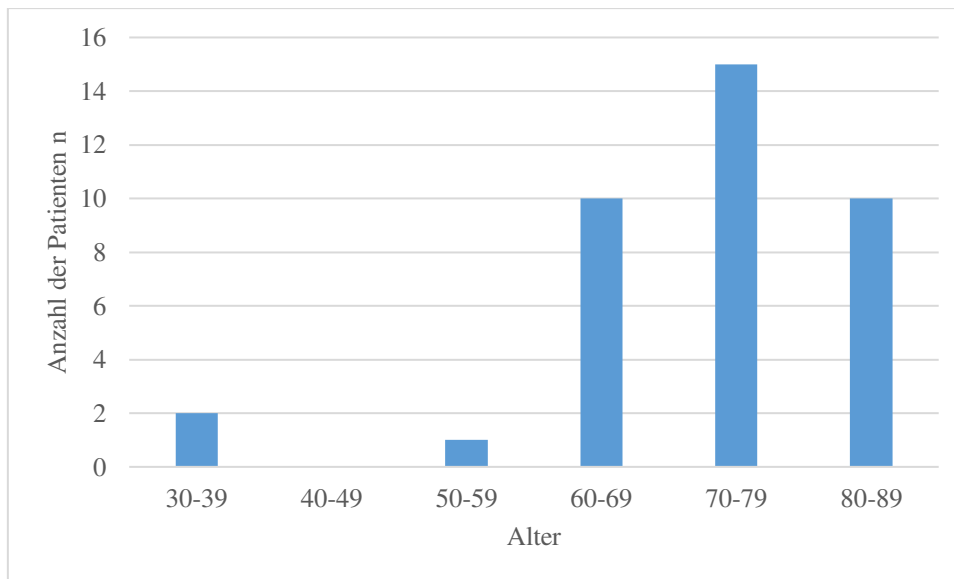


Abbildung 2 Verteilung nach Altersgruppen

Der häufigste Grund für die Einleitung von Landiolol war eine rasche Kontrolle der ventrikulären Frequenz bei Vorhofflimmern mit 84,2 % (n=32). Weitere vier Personen (n=4; 10,5 %) erhielten die Therapie zur raschen Frequenzkontrolle einer vorliegenden ventrikulären Tachykardie. Eine rasche Kontrolle der ventrikulären Frequenz bei Vorhofflattern bzw. eine Frequenzkontrolle im elektrischen Sturm erfolgte bei jeweils einer Person (n=1; 2,6 %).

Tabelle 2 zeigt die verschiedenen Zustände, die in direktem Zusammenhang mit den Rhythmusstörungen standen; hier waren mehrere assoziierte Zustände pro Patient*in möglich. Bei jeweils 18,4 % (n=7) aller Patient*innen lag ein akutes dekompensiertes Herzversagen, ein Vorhofflimmern oder ein ST-Strecken-Hebungs-Myokardinfarkt vor. Außerdem zeigten sich eine Sepsis (n=4; 10,5 %) und eine dilatative Kardiomyopathie (n=3; 7,9 %). Mit je 2,6 % (n=1) stellten sich eine ischämische Kardiomyopathie, ein nicht-ST-Strecken-Hebungs-Myokardinfarkt, eine Pneumonie-induzierte COPD-Exazerbation, ein Tachy-Brady-Syndrom und ein Vorhofflattern dar. Bei 13 Proband*innen (34,2 %) konnte kein mit der jeweils vorliegenden Rhythmusstörung assoziierter Zustand erhoben werden.

Tabelle 2 Assoziierte Zustände

Assoziierter Zustand	Anzahl n
akutes dekompensiertes Herzversagen	7
Vorhofflimmern	7
STEMI	7
Sepsis	4
DCM	3
ICM	1
NSTEMI	1
Pneumonie-induzierte COPD-Exazerbation	1
Tachy-Brady-Syndrom	1
Vorhofflattern	1
unbekannt	13

Tabelle 3 präsentiert die kardiovaskulär relevanten Vorerkrankungen. Aufgrund der multimorbiden Zustände lagen meist mehrere kardiovaskuläre Vorerkrankungen vor. Die häufigste bekannte Vorerkrankung war ein arterieller Hypertonus (n=17; 44,7 %), gefolgt von einem Diabetes mellitus Typ 2 (n=11; 29 %), einem paroxysmalen Vorhofflimmern (n=10; 26,3 %) und einer Niereninsuffizienz (n=9; 23,7 %). Jeweils 18,4 % (n=7) hatten eine koronare Herzkrankheit oder eine hochgradige Mitralklappeninsuffizienz. Bei ebenfalls sieben Personen (18,4 %) waren die Vorerkrankungen unbekannt. Eine Hyperlipidämie bestand bei sechs (15,8 %), eine chronisch obstruktive Lungenerkrankung bei fünf (13,2 %), eine Herzinsuffizienz bei vier (10,5 %) und eine dilatative Kardiomyopathie bei drei Patient*innen (7,9 %). Je 5,3 % (n=2) litten an einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit, einer Aortenklappenstenose, einer ischämischen Kardiomyopathie oder an einem Nierenversagen. Bei zwei Patient*innen (5,3 %) konnte keine kardiovaskuläre Vorerkrankung erhoben werden. Eine hochgradige Trikuspidalklappeninsuffizienz, ein permanentes Vorhofflimmern oder ein Sick-Sinus-Syndrom konnte bei jeweils 2,6 % (n=1) festgestellt werden.

Tabelle 3 kardiovaskulär relevante Vorerkrankungen

Vorerkrankung	Anzahl n
arterieller Hypertonus	17
DM2	11
paroxysmales Vorhofflimmern	10
Niereninsuffizienz	9
KHK	7
MINS	7
unbekannt	7
Hyperlipidämie	6
COPD	5
Herzinsuffizienz	4
DCM	3
pAVK	2
AST	2
keine	2
ICM	2
Nierenversagen	2
TRINS	1
permanentes Vorhofflimmern	1
Sick-Sinus-Syndrom	1

In Abbildung 3 ist die maximal tolerierte Laufrate von Landiolol in Mikrogramm pro Kilogramm Körpergewicht pro Minute dargestellt. Die mediane maximal tolerierte Laufrate lag bei 5,9 µg/kgKG/min, der Mittelwert bei 7,5 µg/kgKG/min, die IQR belief sich auf 4,5 µg/kgKG/min (Q1=4,2; Q3=8,6). Die niedrigste maximal tolerierte Laufrate betrug 1,4 µg/kgKG/min, die höchste auf 25 µg/kgKG/min.

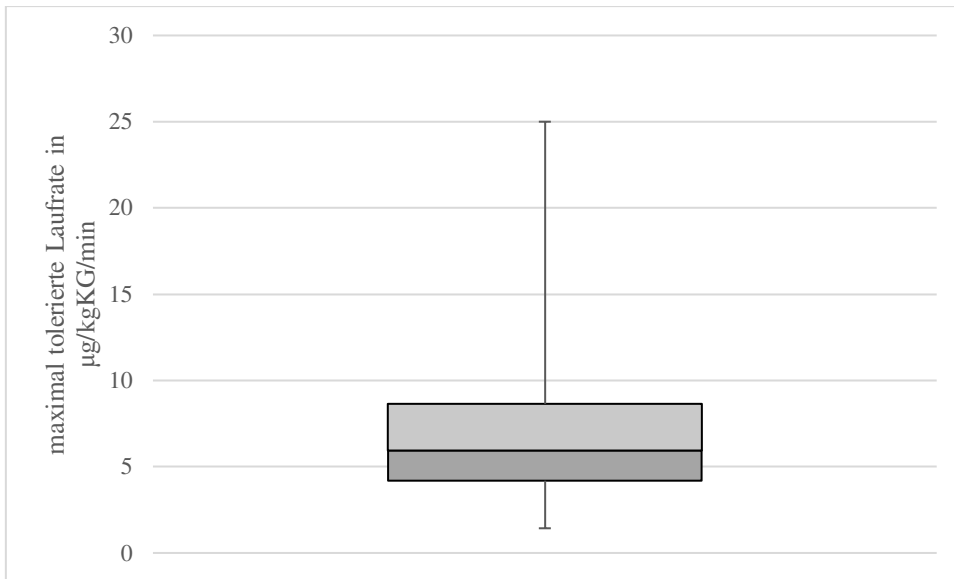


Abbildung 3 maximal tolerierte Laufrate

Abbildung 4 zeigt Kardioversionsraten und Effektivität der Landiolol-Applikation. Eine Kardioversion in den Sinusrhythmus durch Landiolol konnte bei 17 Proband*innen (44,7 %) erreicht werden, bei 55,3 % (n=21) blieb die zuvor bestehende Rhythmusstörung bestehen. Im Vergleich dazu konnte der Einsatz von Landiolol bei 68,4 % (n=26) als effektiv beschrieben werden, während bei zwölf Patient*innen (31,6 %) keine Effektivität erhoben werden konnte.

Die Effektivität von Landiolol wurde nicht nur anhand der Konversionsrate in einen Sinusrhythmus, sondern auch anhand der Reduktion der Herzfrequenz beurteilt. Daraus ergaben sich drei Szenarien, die definierten, ob der Einsatz von Landiolol als effektiv zu bewerten war. Die Konversion in einen Sinusrhythmus, das Erreichen einer Herzfrequenz von <90 Schläge pro Minute und das Erreichen einer Herzfrequenz von <110 Schläge pro Minute oder eine Reduktion der Frequenz um mindestens 20 %.

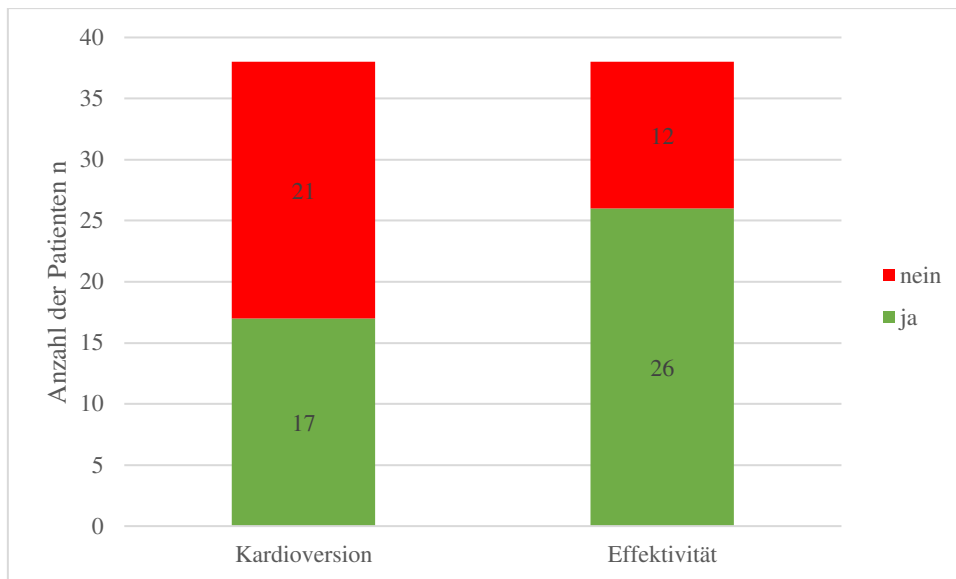


Abbildung 4 Kardioversion und Effektivität von Landiolol

Die Gründe, warum die Gabe von Landiolol beendet wurde sind in Tabelle 4 dargestellt. In 44,7 % (n=17) konnte eine Konversion in einen Sinusrhythmus erfolgen. Bei neun Patient*innen (23,7 %) wurde die Therapie mit Landiolol aufgegeben, da sich kein Effekt zeigte. In sechs Fällen (15,8 %) konnte eine Herzfrequenz von unter 110 Schlägen pro Minute oder eine Reduktion der Frequenz um zumindest 20 % erreicht werden, 7,9 % (n=3) zeigten eine Herzfrequenz von unter 90 Schlägen pro Minute. Landiolol wurde bei drei Personen (7,9 %) beendet, weil durch eine elektrische Kardioversion ein Sinusrhythmus hergestellt werden konnte. In zwei Fällen (5,3 %) wurde Landiolol beendet, da die Patient*innen verstarben.

Tabelle 4 Gründe für das Beenden von Landiolol

Grund für Beendigung von Landiolol	Anzahl n
SR	17
kein Effekt	9
HF <110 spm oder 20 % Reduktion	6
HF <90 spm	3
SR durch eCV	3
Tod	2

In Tabelle 5 sind die Komplikationen in Form von sogenannten „Adverse Events“ dargestellt. Bei 18 Personen (47,4 %) konnten keine Komplikationen im weiteren Verlauf beobachtet werden. Die häufigsten Adverse Events waren kardiale Störungen (n=10; 26,3 %). Beispiele dazu sind in Tabelle 6 aufgelistet. Ein erneutes Auftreten von Vorhofflimmern oder eine respiratorische Störung konnte in jeweils sechs Fällen (15,8 %) beobachtet werden, eine Hypotension bei fünf Patient*innen (13,2 %). 10,5 % (n=4) hatten ein Multiorganversagen, je 7,9 % (n=3) eine Sepsis oder Kammerflimmern. In je zwei Fällen (5,3 %) zeigte sich eine renale Störung oder eine persistierende ventrikuläre Tachykardie. Ein erneutes Auftreten von Vorhofflattern, eine hepatische oder eine zirkulatorische Störung fand sich bei jeweils 2,6 % (n=1) wieder. In einem Fall (2,6 %) fand eine Dislokation der Schrittmacher-Sonde statt.

Festzuhalten ist hier jedoch, dass diese Adverse Events nicht mit der Landiolol-Gabe im Zusammenhang stehen müssen, sondern vor allem den natürlichen Krankheitsverlauf von intensivpflichtigen Patient*innen beschreibt.

Tabelle 5 Adverse Events

Anzahl n	Adverse Event
18	keine
10	kardiale Störung
6	erneutes Vorhofflimmern
6	respiratorische Störung
5	Hypotension
4	Multiorganversagen
3	Sepsis
3	Kammerflimmern
2	renale Störung
2	persistierende VT
1	erneutes Vorhofflattern
1	hepatische Störung
1	zirkulatorische Störung
1	Dislokation der SM-Sonde

Tabelle 6 Beispiele kardialer Störungen

Kardiale Störungen
Aggravierung des Herzversagens
akuter Myokardinfarkt
Aortenlappenstenose
Bradykardie
Herzstillstand
ischämische Kardiomyopathie
Kammerflimmern
kardio-pulmonaler Stillstand
kardiogener Schock
Linksherzversagen
Linksschenkelblock
Low-cardiac-output-Syndrom
Myokardinfarkt
Myokardischämie
Rechtsschenkelblock
Sinusalrest
ventrikuläre Extrasystolen
ventrikuläre Tachykardie
Vorhofflattern
Vorhofflimmern

Fünf Proband*innen (13,2 %) erhielten im Laufe der intensivmedizinischen Behandlung zumindest eine erneute Einleitung von Landiolol. Davon erfolgte in zwei Fällen (5,3 %) ein zweimaliges sogenanntes „Retreatment“. Alle Behandlungswiederholungen wurden aufgrund eines erneuten Auftretens von Vorhofflimmern eingeleitet. In 86,8 % (n=33) wurde keine erneute Gabe von Landiolol etabliert.

In Tabelle 7 sind die Begleitinterventionen dargestellt. Am häufigsten wurden eine Koronarangiografie (n=15; 39,5 %) und eine elektrische Kardioversion (n=14; 36,8 %) durchgeführt. In 23,7 % (n=9) konnte nicht erhoben werden, ob und welche Intervention erfolgte. Sechs Patient*innen (15,8 %) erhielten eine kardio-pulmonale Reanimation, in vier

Fällen (10,5 %) wurde ein Schrittmacher implantiert. Je 5,3 % (n=2) bekamen einen Herzohrverschluss oder eine Tracheotomie. In jeweils einem Fall (2,6 %) wurde ein Aortenklappenersatz oder eine koronare Bypass-Operation durchgeführt, ein implantierbarer Kardioverter/Defibrillator eingesetzt, ein PiCCO-Katheter gelegt oder eine ECMO begonnen. Außerdem wurden bei einer Person (2,6 %) keine begleitenden Interventionen eingeleitet.

Tabelle 7 Begleitinterventionen

Begleitintervention	Anzahl n
CAG	15
eCV	14
unbekannt	9
CPR	6
SM	4
LAA-Verschluss	2
Tracheotomie	2
Aortenklappenersatz	1
ICD	1
keine	1
CABG	1
ECMO	1
PiCCO	1

Darstellungen der Mortalität nach Geschlecht sind in Abbildung 5 und Abbildung 6 gezeigt. Es verstarben 68,4 % (n=26) im Laufe des Beobachtungszeitraums, wobei sich 42,1 % (n=16) auf männliche und 26,3 % (n=10) auf weibliche Fälle beliefen. 61,5 % (n=16) aller Verstorbenen waren Männer, 38,5 % (n=10) waren Frauen.

Unter den zwölf Personen (31,6 %) befanden sich zehn männliche (26,3 %) und zwei weibliche (5,3 %). Von den Überlebten waren 83,3 % (n=10) Männer und 16,7 % (n=2) Frauen.

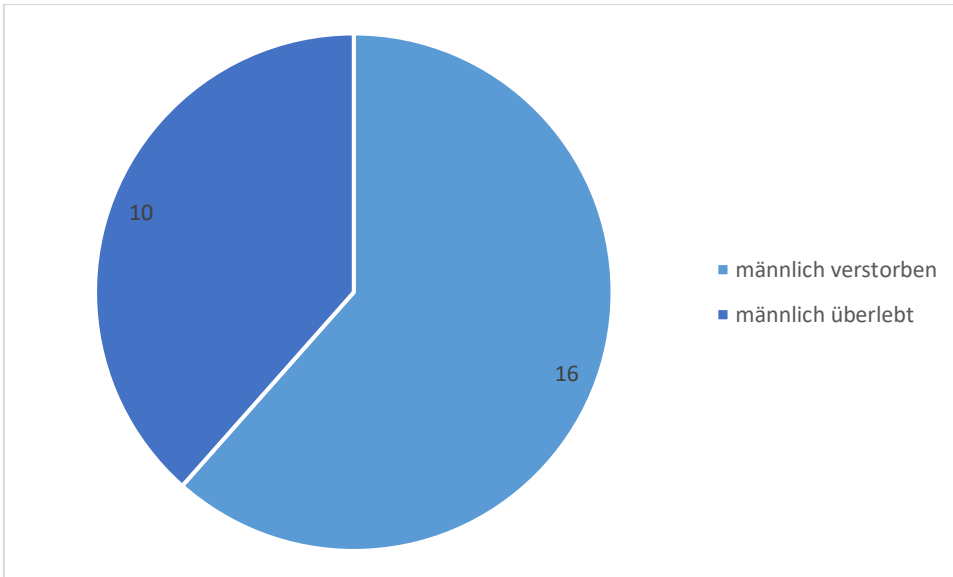


Abbildung 5 Mortalität Männer

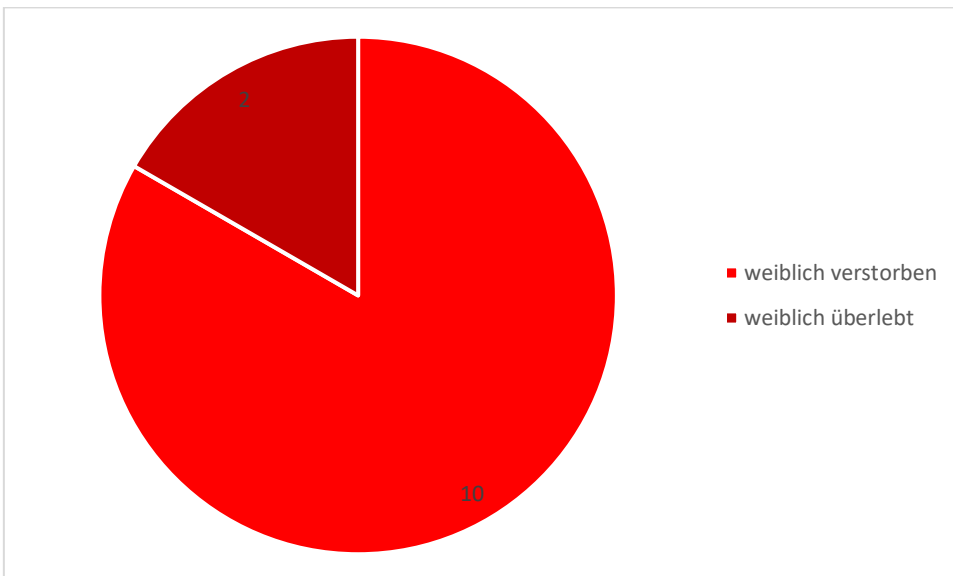


Abbildung 6 Mortalität Frauen

Abbildung 7 zeigt die Entwicklung der Herzfrequenz zwischen Visite 1 und Visite 2. Die mittlere prozentuelle Änderung der Frequenz betrug -12,8 %. Abbildung 8 hingegen zeigt die Entwicklung der Herzfrequenz zwischen der Visite 1 und Visite 3, wobei hier eine mittlere prozentuelle Herzfrequenzänderung von -19,6 % beobachtet werden konnte.

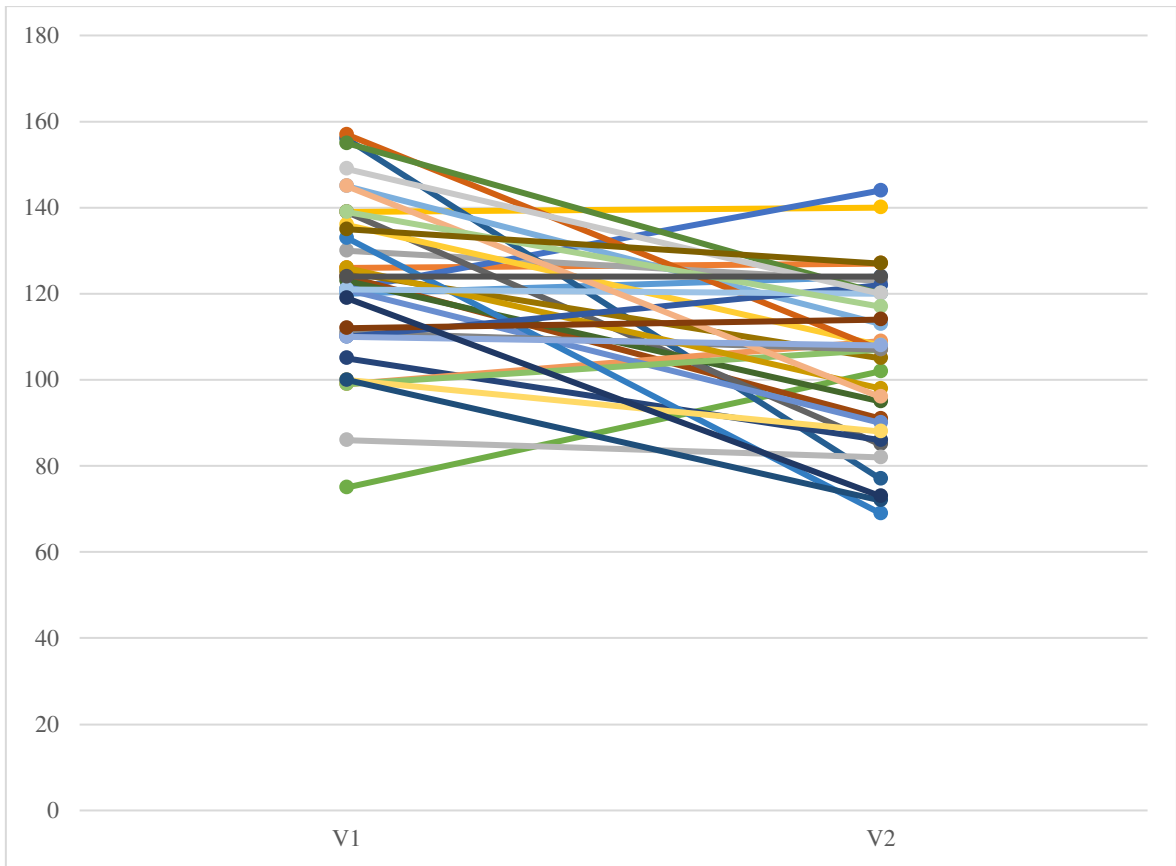


Abbildung 7 Entwicklung der Herzfrequenz zwischen den Visiten 1 und 2

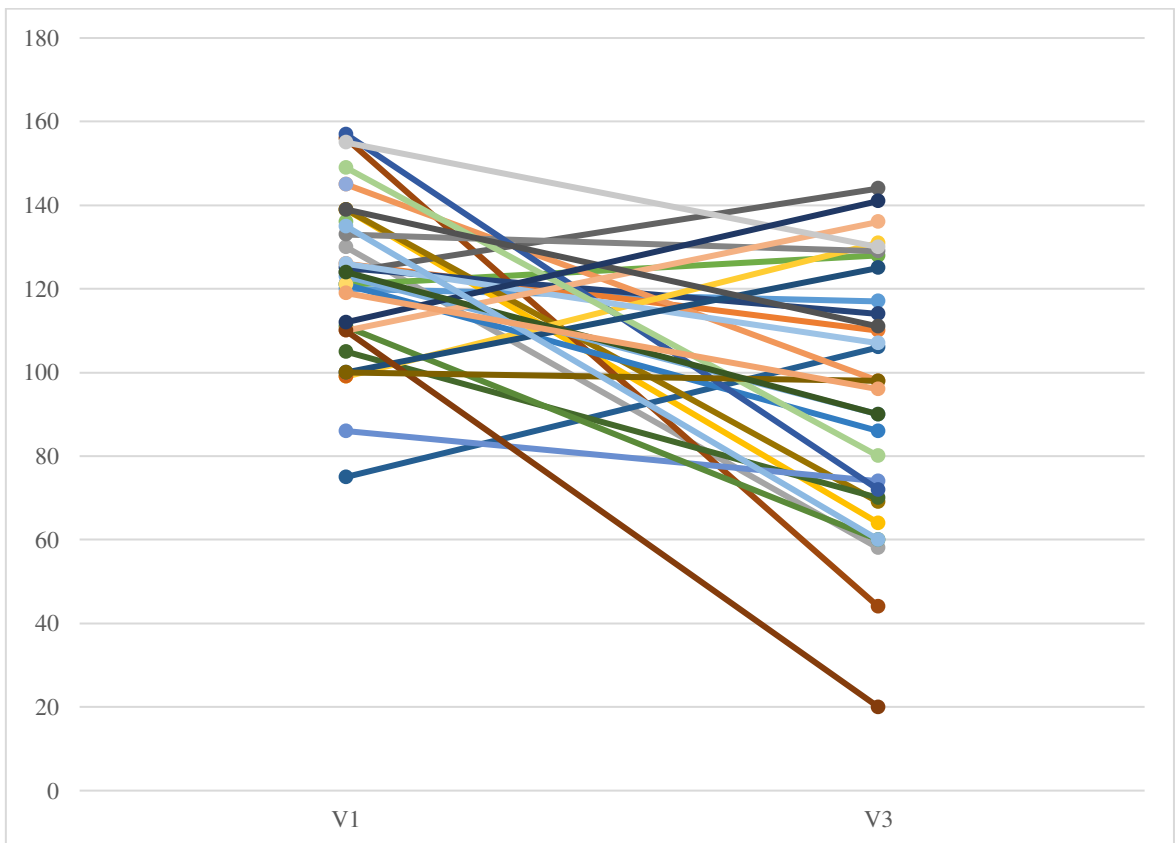


Abbildung 8 Entwicklung der Herzfrequenz zwischen den Visiten 1 und 3

Die Veränderung des Blutdrucks wurde ebenfalls anhand der prozentuellen Änderungen ausgewertet. Dabei errechnete sich eine Änderung des systolischen Blutdrucks um -4,9 % von Visite 1 auf Visite 2 bzw. -0,9 % zwischen Visite 1 und Visite 3. Die Änderung des diastolischen Blutdrucks ergab -7,7 % zwischen erster und zweiter Visite bzw. -6,1 % zwischen erster und dritter Visite.

4 Diskussion

4.1 Wichtigste Ergebnisse

Die Gabe von Landiolol konnte eine Kardioversionsrate von 44,7 % zeigen. Im Vergleich dazu liegt die Konversionsrate bei kritisch kranken Patient*innen einer rein elektrischen Kardioversion bei 30 % (33). Bei Amiodaron konnte eine Rate von 46 % bei kritisch Kranken gezeigt werden, birgt jedoch eine größere Hypotonie-Gefahr (34).

Die Mortalität war mit 68,4 % relativ hoch, beruht jedoch auch dem allgemein eingeschränkten Allgemeinzustand der intensivpflichtigen Proband*innen. So wird in der Literatur eine Mortalität von bis zu 67 % bei Patient*innen auf der kardiologischen Intensivstation im kardiogenen Schock alleine beschrieben (35). Die 90-Tage-Mortalität von Patient*innen im septischen Schock beträgt in Europa durchschnittlich 41,4 %, in Frankreich belief sie sich 2014 auf 47,3 % bzw. 2018 auf 44,5 %. (36, 37)

4.2 Interpretation der Ergebnisse

Vorab kann aus den erhobenen Daten kann abgeleitet werden, dass die Indikationen zum Einsatz von Landiolol durch diese Ergebnisse bekräftigt werden können, eine Erweiterung der Indikationen auf alleiniger Basis dieser Arbeit jedoch nicht möglich ist. Dennoch zeigte sich eine gute Reduktion der Herzfrequenz bei geringer Gefahr, eine Hypotonie zu generieren.

Die Zustände, die in direktem Zusammenhang mit den Rhythmusstörungen standen, konnten sowohl Ursachen als auch Folgen der Rhythmusstörungen sein. Im Zuge der Datenerfassung konnte meist nicht eruiert werden, ob nun die Zustandsbilder oder die Rhythmusstörung zuerst aufgetreten war. Es ist jedoch davon auszugehen, dass das eine das andere nicht verbessert und sich eine Art Teufelskreis entwickelt hatte. In neun Patient*innen waren es Rhythmusstörungen per se ohne initial erkennbarem organischen Korrelat, die zu einer Gabe von Landiolol geführt haben. Da bei einer Person auch Kombinationen aus den genannten Zuständen vorliegen konnten, war somit eine Angabe mehrerer assoziierter Zustände möglich. Daher ist zwar eine prozentuelle Angabe möglich, jedoch ergibt die Summe der

relativen Häufigkeiten mehr als 100 %. Selbiges gilt für die kardiovaskulär relevanten Vorerkrankungen.

Als Betablocker ist es die primäre Aufgabe von Landiolol, eine deutliche und rasche Frequenzreduktion und damit eine Verbesserung der myokardialen Leistung zu bewirken. Wie bereits erwähnt, definiert sich die Effektivität von Landiolol über drei Szenarien. Erstens die Konversion in einen Sinusrhythmus, zweitens das Erreichen einer Herzfrequenz von <90 Schläge pro Minute und drittens das Erreichen einer Herzfrequenz von <110 Schläge pro Minute oder eine Reduktion der Frequenz um mindestens 20 %. Das bedeutet, dass nicht nur die Konversion in einen Sinusrhythmus als effektiv galt. Das begründet den Unterschied zwischen Effektivität und der Konversionsrate.

Aus der Definition, ab wann von einer erfolgreichen Reduktion der Herzfrequenz gesprochen werden kann, ergibt sich jedoch ein Kritikpunkt. Um den Erfolg einteilen und besser differenzieren zu können, wurden die oben genannten Szenarien definiert. Im Falle der Senkung der Herzfrequenz auf <110 Schläge pro Minute oder einer Reduktion um zumindest 20 % sei hier ein Beispiel erwähnt. Die Erhebung der Vitalparameter ergab vor der Landiolol-Gabe (Visite 1) eine tachykarde Vorhofflimmerarrhythmie mit einer ventrikulären Frequenz von 110, während der Gabe (Visite 2) wurde ebenfalls eine tachykarde Vorhofflimmerarrhythmie mit einer ventrikulären Frequenz von diesmal 108 erhoben. Subjektiv betrachtet kann man in diesem Fall nicht von einem Erfolg von Landiolol sprechen, da sich die Tachykardie um lediglich zwei Schläge pro Minute verbessert hat. Überdies sind die Zeitpunkte der Messungen nicht vorgegeben. Das bedeutet, dass bereits wenige Augenblicke früher oder später erhobene Messdaten ausgereicht hätte, um das Ergebnis dieses Vergleichs in eine andere Richtung zu lenken. Objektiv und definitionsgemäß sind diese Werte aber dennoch als erfolgreich zu beurteilen.

In drei Fällen wurde ein Sinusrhythmus durch eine elektrische Kardioversion hergestellt, da sich unter Landiolol kein suffizienter Effekt zeigte. Diese werden in Tabelle 4 als separater Punkt gelistet, obwohl sie streng genommen zu der Gruppe „kein Effekt“ gehören. Dennoch wurde als Grund „SR durch eCV“ angegeben und somit unterscheiden sich die Daten dieser Tabelle von jenen der Effektivität.

Eine genauere Angabe, wann die jeweiligen Komplikationen aufgetreten sind, wurde nicht berücksichtigt. Die Adverse Events konnten bereits während der Landiolol-Gabe in Visite 2

aufgetreten sein, in dem vierstündigen Zeitfenster nach Beendigung der Gabe in Visite 3, im weiteren Verlauf bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus in Visite 4 oder auch im Beobachtungszeitraum bis sechs Monate nach dem Spitalsaufenthalt in Visite 5.

Die relativen Häufigkeiten der verschiedenen Komplikationen summieren sich auch hier nicht auf 100 %, da das Vorkommen mehrerer Adverse Events gleichzeitig oder zu unterschiedlichen Zeitpunkten möglich war.

Insgesamt wurden fünf Hypotensionen im Rahmen der Beobachtungen verzeichnet. Es sollte jedoch festgehalten werden, dass diese nicht auf Landiolol zurückzuführen waren. Das liegt unter anderem an der hohen Selektivität für Beta-1-Rezeptoren. Vielmehr waren die relevanten Blutdruckabfälle dem schlechten Allgemeinzustand generell und der beginnenden septischen Zustandsbilder bzw. den Multiorganversagen geschuldet.

Bei jenen Patient*innen, bei denen keine suffiziente Wirkung von Landiolol beobachtet werden konnte, muss beachtet werden, dass die Substanz erst verabreicht wurde, als der jeweilige Zustand bereits sehr eingeschränkt und womöglich aussichtslos war. Landiolol kann beim septischen oder kardiogenen Schock bzw. bei Multiorganversagen helfen, die Herzleistung in der Situation zu verbessern; also symptomatisch wirksam zu sein. Therapeutisch und kurativ bedarf es jedoch anderer Pharmaka und Interventionen. Es sollte daher davon abgesehen werden, Landiolol eine Beteiligung an der hohen Mortalität (n=26; 68,4 %) der beobachteten Personen zuzusprechen, da diese auf den schlechten Allgemeinzustand und die oftmals bereits vorbestehende Multimorbidität zurückgeht.

Bei einigen Proband*innen wurden mehrere begleitende Interventionen im Beobachtungszeitraum durchgeführt. Daher ergibt die Summe der relativen Häufigkeiten ebenfalls mehr als 100 %. Eine genauere Angabe, in welcher Visite die jeweiligen Interventionen erfolgten, wurde im Zuge der Datensammlung nicht berücksichtigt.

Kritisch zu betrachten ist die Tatsache, dass eine elektrische Kardioversion als Begleitintervention sowohl während als auch nach der Landiolol-Gabe die Beurteilung der Vitalparameter und des Rhythmus im EKG verzerrte, da bei einer einmaligen Erhebung im Nachhinein nicht abgeschätzt werden konnte, ob diese unter der Landiolol-Gabe oder nach der eCV erfolgt war. Außerdem konnte in Visite 5 nicht genau beurteilt werden, unter welchen Bedingungen die Parameter erhoben wurden. Im Falle eines Retreatments war die Lage klar, da hier eine außertourliche Beurteilung der Vital- und EKG-Werte vorgesehen

war. Sollte der Verlauf ohne Retreatment erfolgt sein, war unklar, ob nun Landiolol, eine eCV, ein alternatives Antiarrhythmikum, eine Intervention oder die Kombination mehrerer Faktoren eine erfolgreiche und langfristige Wirkung erbringen konnte.

Etwas anders verhielt es sich bei den vier konkomitanten Schrittmacherimplantationen. Die dadurch normokarde Herzfrequenz konnte zwar vorgeben, dass eine erfolgreiche Reduktion oder ein Sinusrhythmus erreicht werden konnte. Durch das EKG konnte der täuschende Anschein jedoch widerlegt werden.

Personen, die bereits in Visite 3 verstorben waren und sich daher keine Vitalparameter im Verlauf erheben ließen, wurden in den Berechnungen zur Änderung von Herzfrequenz und Blutdruckwerten ausgeschlossen.

Die Aussagekraft der errechneten prozentuellen Auswirkungen bzw. deren Mittelwert ist überschaubar. Die einzelnen Vitalparameter repräsentieren lediglich einen Augenblick und lassen keine verlässlichen Schlüsse auf die jeweiligen klinischen Verläufe zu. Diese Momentaufnahmen lassen daher einen großen Spielraum für Interpretationen offen.

Dennoch, eine Reduktion der Herzfrequenz um durchschnittlich 12,8 % nach Einleitung von Landiolol bzw. eine Reduktion um 19,6 % im Schnitt bis kurz nach Ende der Landiolol-Gabe lässt eine Tendenz erahnen. Die mittlere Änderung des diastolischen Blutdrucks lag bei einer Reduktion von 6,1 % im Vergleich der ersten Visite zur dritten Visite, die des systolischen Drucks gar nur bei 0,9 %. Diese Werte – vor allem der systolische Wert – ist in puncto klinische Relevanz und aufgrund der oben genannten Momentaufnahmen zu vernachlässigen.

4.3 Limitationen

Allen voran ist dabei das Studiendesign zu nennen. Da es sich um eine Single-Arm-Studie handelt, sind auch keine Vergleiche mit therapeutischen Alternativen möglich.

Die Auswahl und Verantwortung, welche Patient*innen eine Landiolol-Gabe erhalten sollten, lag - unter Berücksichtigung der Indikationen - an den an den jeweiligen Tagen diensthabenden Ärzt*innen. Die Indikationen waren bereits im Vorhinein klar definiert, der allgemeine Zustand der eingeschlossenen Personen jedoch nicht. Meist wurde Landiolol erst gegeben, als der jeweilige Allgemeinzustand bereits als kritisch eingestuft werden konnte.

Dies konnte zwar den Nutzen bei kritisch kranken Patient*innen bekräftigen, eine Indikationsausweitung auf klinische Zustandsbilder, die (noch) nicht als kritisch einzustufen sind, kann damit jedoch nicht ermöglicht werden.

Ein weiterer einschränkender Faktor ist die teilweise unvollständige Follow-Up-Periode von sechs Monaten. Dies hat einerseits mit der relativ hohen Mortalität zu bereits früheren Zeitpunkten zu tun. Verstarb eine Person beispielsweise in Visite 3, also innerhalb von vier Stunden nach Beendigung von Landiolol, konnte klarerweise keine weitere Beobachtung in den darauffolgenden Visiten erfolgen. Andererseits wurde die Beobachtungsphase von einigen entlassenen Patient*innen nicht vollständig abgeschlossen und der Kontakt abgebrochen, womit unklar bleibt, was im weiteren Verlauf geschehen sein könnte.

4.4 Implikationen für die Praxis und Forschung

Durch Landiolol konnte eine wesentliche Verbesserung des kardialen Zustands durch eine gute Reduktion der Herzfrequenz erreicht werden, ohne, dass bedeutender Einfluss auf den Blutdruck genommen wurde. Die strengen Indikationen können damit bestätigt ein großzügiger Einsatz bestärkt werden. In Zukunft wäre es dennoch interessant, über eine eventuelle Ausweitung der Indikationen nachzudenken. Einerseits, weil am LKH Graz die bereits definierten Indikationen um einen Einsatz bei ventrikulären Tachykardien und im elektrischen Sturm mit Erfolg erweitert wurden. Andererseits sollte eine Einleitung von Landiolol nicht nur im intensivmedizinischen Umfeld bzw. bei intensivpflichtigen Patient*innen, sondern auch auf der internistischen Normalstation erwogen werden, da durch Landiolol per se keine relevante intensivmedizinische Situation entstanden ist. Dazu bedarf es jedoch noch einiger Untersuchungen, Beobachtungen und Vergleiche mit den aktuell gängigen bzw. konservativen Antiarrhythmika und der elektrischen Kardioversion. Außerdem ist eine randomisierte klinische Studie indiziert, um die Effektivität und die Nebenwirkungen von Landiolol beurteilen zu können und einen breiteren klinischen Einsatz zu ermöglichen. Nicht zuletzt aufgrund des derzeit ungünstigen Kosten-Nutzen-Faktors erfordert es auf jeden Fall einen ökonomischen Fortschritt, bevor ein breiterer klinischer Einsatz angestrebt werden kann.

In dieser Arbeit wurden Daten von Proband*innen analysiert, die in ihren gesamtheitlichen Konstellationen aus vorliegender Rhythmusstörung, zugrundeliegender Erkrankung, Vorerkrankungen und konkomitanten Interventionen eine große Diversität zeigten. Das bedeutet zwar einen breit gefächerten Einblick in die Auswirkungen von Landiolol im intensivmedizinischen Einsatz im Rahmen der unterschiedlichsten Zustandsbilder, jedoch sollte man sich aufgrund des heterogenen Patient*innenguts davon distanzieren, aus dieser Arbeit alleine klinisch relevante Schlüsse auf die Allgemeinheit zu ziehen.

5 Conclusio

Im Rahmen dieser Arbeit wurden der Einsatz und die klinischen Auswirkungen von Landiolol auf der Intensivstation untersucht. In 84,2 % lag ein Vorhofflimmern als zu Grunde liegende Rhythmusstörung vor. Die häufigsten bekannten unmittelbar damit verbundenen bzw. akut vorliegenden Erkrankungen waren ein Myokardinfarkt, Vorhofflimmern und ein akutes dekompensiertes Herzversagen. Der Median der maximal tolerierten Laufrate betrug 5,9 µg/kgKG/min, wobei sich die höchste auf 25 µg/kgKG/min und die niedrigste Laufrate auf 1,4 µg/kgKG/min belief. Eine Effektivität in Bezug auf die suffiziente Reduktion der Herzfrequenz konnte bei 26 Patient*innen gezeigt werden, eine Konversion in den Sinusrhythmus bei 17 Proband*innen. In 73,7 % wurde mindestens eine Begleitintervention durchgeführt, fünf Personen erhielten zudem eine erneute Landiolol-Gabe im weiteren Verlauf. Die Gesamtmortalität lag bei 68,4 %, wobei festgehalten werden muss, dass diese Rate auf die im Allgemeinen schlechten Zustände der Patient*innen zurückzuführen ist und nicht in Zusammenhang mit Landiolol steht.

Mit Landiolol kann eine Verbesserung des kardialen Zustands durch eine gute Reduktion der Herzfrequenz erreicht werden, ohne, dass der Blutdruck stark davon beeinflusst wird. Es konnte gezeigt werden, dass Landiolol auch bei ventrikulären Tachykardien und im elektrischen Sturm seine Wirkung unter Beweis stellen konnte. Eine Ausweitung der bereits geltenden Indikationen kann zukünftig in Erwägung gezogen werden, zum breiteren Einsatz bedarf es jedoch noch genauerer Untersuchungen und Vergleiche mit den therapeutischen Alternativen wie Esmolol, Amiodaron und der elektrischen Kardioversion sowie eine randomisierte klinische Studie, um valide Schlüsse auf beispielsweise Effektivität und Nebenwirkungen ziehen zu können.

Literaturverzeichnis

1. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *European Heart Journal*. 2020;42(5):373-498.
2. Patel S, Wang M, Guo J, Smith G, Chen C. A Study of R-R Interval Transition Matrix Features for Machine Learning Algorithms in AFib Detection. *Sensors (Basel)*. 2023;23(7).
3. Keidar N, Elul Y, Schuster A, Yaniv Y. Visualizing and Quantifying Irregular Heart Rate Irregularities to Identify Atrial Fibrillation Events. *Front Physiol*. 2021;12:637680.
4. Braun J, Müller-Wieland D. *Basislehrbuch Innere Medizin*. Munich, Germany: Elsevier GmbH; 2018. 4 p.
5. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139(10):e56-e528.
6. Staerk L, Wang B, Preis SR, Larson MG, Lubitz SA, Ellinor PT, et al. Lifetime risk of atrial fibrillation according to optimal, borderline, or elevated levels of risk factors: cohort study based on longitudinal data from the Framingham Heart Study. *Bmj*. 2018;361:k1453.
7. Iwasaki Y-k, Nishida K, Kato T, Nattel S. Atrial Fibrillation Pathophysiology. *Circulation*. 2011;124(20):2264-74.
8. Gutierrez C, Blanchard DG. Diagnosis and Treatment of Atrial Fibrillation. *Am Fam Physician*. 2016;94(6):442-52.
9. Kossaiy A. Vernakalant in Atrial Fibrillation: A Relatively New Weapon in the Armamentarium Against an Old Enemy. *Drug Target Insights*. 2019;13:1177392819861114.
10. Nusair M, Flaker GC, Chockalingam A. Electric cardioversion of atrial fibrillation. *Mo Med*. 2010;107(1):59-64.
11. Tung R, Burri H. Role of conduction system pacing in ablate and pace strategies for atrial fibrillation. *Eur Heart J Suppl*. 2023;25(Suppl G):G56-g62.
12. Coppola S, Froio S, Chiumello D. β -blockers in critically ill patients: from physiology to clinical evidence. *Crit Care*. 2015;19(1):119.
13. Martinek M, Manninger M, Schönbauer R, Scherr D, Schukro C, Pürerfellner H, et al. Expert consensus on acute management of ventricular arrhythmias - VT network Austria. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2021;34:100760.
14. Devereaux PJ, Yang H, Guyatt GH, Leslie K, Villar JC, Monteri VM, et al. Rationale, design, and organization of the PeriOperative ISchemic Evaluation (POISE) trial: a randomized controlled trial of metoprolol versus placebo in patients undergoing noncardiac surgery. *Am Heart J*. 2006;152(2):223-30.
15. Christensen S, Johansen MB, Tønnesen E, Larsson A, Pedersen L, Lemeshow S, et al. Preadmission beta-blocker use and 30-day mortality among patients in intensive care: a cohort study. *Critical Care*. 2011;15(2):R87.
16. Hasegawa D, Sato R, Nishida O. β 1-blocker in sepsis. *Journal of Intensive Care*. 2021;9(1):39.

17. Iguchi S, Iwamura H, Nishizaki M, Hayashi A, Senokuchi K, Kobayashi K, et al. Development of a highly cardioselective ultra short-acting beta-blocker, ONO-1101. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. 1992;40(6):1462-9.
18. Domanovits H, Wolzt M, Stix G. Landiolol: pharmacology and its use for rate control in atrial fibrillation in an emergency setting. *Eur Heart J Suppl*. 2018;20(Suppl A):A1-a3.
19. Manninger-Wünscher M. vLD, Scherr D. SOP: Einsatz von Landiolol auf der kardiologischen Intensivstation. SOP Universitätsklinikum Graz (abrufbar im Intranet). 2022.
20. GmbH AP. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Fachinformation: Amomed Pharma GmbH; 2021 [updated Oktober 2021; cited 2024 31.03.2024]. Available from: https://www.forummedicus.de/wp-content/uploads/2022/02/Fachinformation-Rapibloc-20-mg_Stand-Oktob.-2021.pdf.
21. Adachi T, Sato A, Baba M, Hiraya D, Hasegawa T, Kuroki K, et al. Novel use of the ultra-short-acting intravenous β 1-selective blocker landiolol for supraventricular tachyarrhythmias in patients with congestive heart failure. *Heart Vessels*. 2014;29(4):464-9.
22. Shiga T. Benefits and safety of landiolol for rapid rate control in patients with atrial tachyarrhythmias and acute decompensated heart failure. *Eur Heart J Suppl*. 2022;24(Suppl D):D11-d21.
23. Nishi H, Sakaguchi T, Miyagawa S, Yoshikawa Y, Fukushima S, Saito S, et al. Efficacy of landiolol hydrochloride for atrial fibrillation after open heart surgery. *Heart Vessels*. 2013;28(4):490-6.
24. O'Bryan LJ, Redfern OC, Bedford J, Petrinic T, Young JD, Watkinson PJ. Managing new-onset atrial fibrillation in critically ill patients: a systematic narrative review. *BMJ Open*. 2020;10(3):e034774.
25. Danias PG, Caulfield TA, Weigner MJ, Silverman DI, Manning WJ. Likelihood of spontaneous conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm. *J Am Coll Cardiol*. 1998;31(3):588-92.
26. Gialdini G, Bhawe PD, Kamel H. Stroke Risk Following Perioperative Atrial Fibrillation—Reply. *JAMA*. 2014;312(22):2410-1.
27. Lubitz SA, Yin X, Rienstra M, Schnabel RB, Walkey AJ, Magnani JW, et al. Long-term outcomes of secondary atrial fibrillation in the community: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2015;131(19):1648-55.
28. Walkey AJ, Hammill BG, Curtis LH, Benjamin EJ. Long-term outcomes following development of new-onset atrial fibrillation during sepsis. *Chest*. 2014;146(5):1187-95.
29. Drikite L, Bedford JP, O'Bryan L, Petrinic T, Rajappan K, Doidge J, et al. Treatment strategies for new onset atrial fibrillation in patients treated on an intensive care unit: a systematic scoping review. *Crit Care*. 2021;25(1):257.
30. Boriani G, Fauchier L, Aguinaga L, Beattie JM, Blomstrom Lundqvist C, Cohen A, et al. European Heart Rhythm Association (EHRA) consensus document on management of arrhythmias and cardiac electronic devices in the critically ill and post-surgery patient, endorsed by Heart Rhythm Society (HRS), Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), Cardiac Arrhythmia Society of Southern Africa (CASSA), and Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS). *Europace*. 2019;21(1):7-8.
31. Nagai R, Kinugawa K, Inoue H, Atarashi H, Seino Y, Yamashita T, et al. Urgent management of rapid heart rate in patients with atrial fibrillation/flutter and left

- ventricular dysfunction: comparison of the ultra-short-acting β 1-selective blocker landiolol with digoxin (J-Land Study). *Circ J.* 2013;77(4):908-16.
32. Kakahana Y, Nishida O, Taniguchi T, Okajima M, Morimatsu H, Ogura H, et al. Efficacy and safety of landiolol, an ultra-short-acting β 1-selective antagonist, for treatment of sepsis-related tachyarrhythmia (J-Land 3S): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2020;8(9):863-72.
33. Arrigo M, Bettex D, Rudiger A. Management of atrial fibrillation in critically ill patients. *Crit Care Res Pract.* 2014;2014:840615.
34. Strasberg B, Arditti A, Sclarovsky S, Lewin RF, Buimovici B, Agmon J. Efficacy of intravenous amiodarone in the management of paroxysmal or new atrial fibrillation with fast ventricular response. *Int J Cardiol.* 1985;7(1):47-58.
35. Hill KL, Rustin MA, Asche MA, Bennett CE, Patel PC, Jentzer JC. Cardiogenic Shock Classification and Associated Mortality Risk. *Mayo Clin Proc.* 2023;98(5):771-83.
36. Lakbar I, Munoz M, Pauly V, Orleans V, Fabre C, Fond G, et al. Septic shock: incidence, mortality and hospital readmission rates in French intensive care units from 2014 to 2018. *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2022;41(3):101082.
37. Bauer M, Gerlach H, Vogelmann T, Preissing F, Stiefel J, Adam D. Mortality in sepsis and septic shock in Europe, North America and Australia between 2009 and 2019- results from a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2020;24(1):239.