

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaferkrankungen

Esmolol in Kardiologie, Notfall- und
Intensivmedizin

Krumpl G, Domanovits H, Stix G, Heinz G

*Journal für Kardiologie - Austrian Journal
of Cardiology 2012; 19 (Supplementum A), 2-8*

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche

Krause & Pachernegg GmbH
Verlag für Medizin und Wirtschaft
A-3003 Gablitz

www.kup.at/kardiologie

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica

Esmolol in Kardiologie, Notfall- und Intensivmedizin

“Meet the Expert“-Meeting – 5. März 2012, Wien

Sprecher: G. Krüml, H. Domanovits, G. Stix, G. Heinz

Zusammengefasst von N. Hasenöhl

Betablocker sind seit mehr als einem halben Jahrhundert auf dem Markt. 1958 wurde der erste Betablocker, Dichloroisoproterenol, synthetisiert; die ersten klinisch bedeutsamen Betablocker – Propanolol und Pronethalol – wurden 1962 entdeckt. Betablocker haben das konservative Management von kardiovaskulären Erkrankungen revolutioniert und werden von vielen als einer der wichtigsten Fortschritte in der klinischen Medizin und der Pharmakologie des 20. Jahrhunderts betrachtet.

Allerdings ist auch heute eine Therapie mit Betablockern keineswegs trivial, sondern vielmehr noch immer eine Herausforderung, insbesondere bei kritisch kranken Patienten.

Die Rolle des kurz wirksamen Betablockers Esmolol in der Kardiologie, der Notfall- und Intensivmedizin war Gegenstand eines internationalen Expertenmeetings, das im März 2012 in Wien stattgefunden hat.

■ Klinische Pharmakokinetik von Betablockern

Univ.-Doz. Dr. Günther Krüml, Institut für Pharmakologie, Medizinische Universität Wien

Zwischen den vorhandenen Betablockern gibt es eine Reihe wesentlicher Unterschiede, beginnend mit der Frage, ob eine Substanz partielle agonistische Aktivität aufweist (wie z. B. Pindolol) oder nicht, was von ihrer chemischen Struktur abhängt. Eine andere wichtige Unterscheidung ist jene zwischen lipophilen und hydrophilen Verbindungen. Lipophile Betablocker haben üblicherweise eine höhere Resorptionsrate, einen ausgeprägten First-Pass-Effekt, eine hohe Metabolisierungsrate (90–100 %) und eine relativ kurze Halbwertszeit (HWZ), während hydrophile Betablocker eine niedrige Resorptionsrate, einen geringen First-Pass-Effekt, eine niedrige Metabolisierungsrate (0–10 %) und eine lange HWZ aufweisen. Manche Betablocker, wie Sotalol, Labetalol oder Propanolol,

zeigen antiarrhythmische Eigenschaften der Klassen I/III, und einige, wie Carvedilol oder Labetalol, haben auch eine Alpha-Rezeptor-blockierende Aktivität. Manche Substanzen, wie Atenolol oder Sotalol, werden hauptsächlich (> 90 %) über den Harn ausgeschieden, während andere, wie Esmolol, kaum (0,7 %) in den Harn gelangen.

Tabelle 1 zeigt die pharmakokinetischen Unterschiede verschiedener Betablocker.

„Um Betablocker richtig anzuwenden, muss man ihre Pharmakokinetik in Betracht ziehen“, sagte Univ.-Doz. Dr. Krüml, Facharzt für Pharmakologie. „Während lang oder mittel-lang wirkende Betablocker für die chronische oder subakute Therapie geeignet sind, sollten für die Akutbehandlung intravenöse Präparate verwendet werden“, ergänzte Krüml.

Esmolol ist ein i. v. applizierter Betablocker mit sehr schnellem Wirkeintritt – innerhalb von 2 Minuten – und einer sehr kurzen Eliminations-HWZ von nur 9 Minuten. Seine intra- und interindividuelle Dosis-Wirkungs-Beziehung ist linear [1]. Esmolol ist der einzige nur i. v. anwendbare kurz wirksame Betablocker, der zur Zeit auf dem Markt ist. Nach der Applikation geeigneter Bolusdosen von üblicherweise 500 µg/kg/min in der ersten Minute und danach Start der kontinuierlichen Infusion mit 50–300 µg/kg/min wird innerhalb von 5 Minuten ein „Steady State“ erreicht. Ohne Bolusdosis dauert es etwas länger – etwa eine halbe Stunde –, bis es zum Eintritt des „Steady State“ kommt (20–30 min).

Esmolol ist zu ca. 55 % an Plasmaproteine gebunden. Deshalb verändert sich der Esmolol-Plasmaspiegel nur unwesentlich, wenn mehrere Medikamente um die Plasmaproteinbindung konkurrieren. 10–20 Minuten nach Infusionsende hört Esmolol auf zu wirken – die vollständige Beendigung der Betablockade ist nach 18–30 Minuten erreicht [2, 3]. Esmolol wird schnell zu seinem Hauptmetaboliten, der freien Säure,

Tabelle 1: Pharmakokinetik verschiedener Betablocker. (Quellen: Fachinformationen der einzelnen Substanzen)

Klasse*	Substanz	Applikation	Wirkungseintritt**	Maximalwirkung**	HWZ**	Wirkdauer**	Rezeptor
Ultrakurz	Esmolol	i. v.	2	5–20	9	5–15	Beta 1
Mittel	Metoprolol	i. v.	5–10	10	120–180	60–480	Beta 1
	Labetalol	i. v.	5–10	10	360	120–600	Alpha 1, nicht Beta 1-selektiv
	Propanolol	oral	60–90	90–120	240	60–360	Nicht selektiv
Mittel–Lang	Metoprolol	oral	30–40	90–120	180–420	200–1200	Beta 1
	oral retardierte Galenik		80–120	240–420	540–720	400–1440	
Lang	Bisoprolol	oral	50–70	140	540–720	240–420	Beta 1
	Atenolol	oral	60–90	90–120	360–420	120–1200	Beta 1

* nach Wirkdauer; ** Minuten

Tabelle 2: Esmolol und Metoprolol: Die wichtigsten pharmakokinetischen Unterschiede. (Quelle: Doz. Dr. G. Kruppl, Medizinische Universität Wien)

	Esmolol	Metoprolol
Substantielle genetische Variabilität	–	+
Medikamentenwechselwirkungen (Induktion, Blockade)	–	+
Organabhängige Ausscheidung	–	+
Veränderung der Ausscheidungskinetik durch Lebererkrankung	–	+
Veränderung der Ausscheidungskinetik durch Nierenerkrankung*	±	±
Relevante Metaboliten	–	+

* Bei Niereninsuffizienz kommt es sowohl bei Esmolol als auch bei Metoprolol zur Akkumulation von Metaboliten; dies ist jedoch aufgrund des unterschiedlichen betablockierenden Potenzials dieser Metaboliten klinisch für Metoprolol viel relevanter als für Esmolol [9, 10].

deren betablockierende Potenz ca. um den Faktor 1000 schwächer ist als jene von Esmolol, und zu Methanol metabolisiert. Nur 2 % der applizierten Menge werden unverändert im Harn ausgeschieden, zwischen 73 und 88 % werden als freie Säure über den Harn ausgeschieden, der Rest als Methanol (< 2 % der Methanol-Toxizitätsschwelle).

Die Metabolisierung erfolgt nur durch Esterasen in Erythrozyten und im Plasma, es gibt keine Esmolol-Metabolisierung durch das hepatische Zytochrom-P-450- (CYP-) System [3]. Deshalb kommt es bei Esmolol, im Gegensatz zu anderen Betablockern, zu keinen Wechselwirkungen mit anderen Substanzen, hervorgerufen durch Konkurrenz um CYP-Enzyme. Die genannten erythrozytären Esterasen weisen fast keine relevanten genetischen Variationen auf und können nicht gesättigt werden, sodass Esmolol unter allen Umständen metabolisiert wird.

Im Gegensatz dazu hat Metoprolol eine HWZ von 60–480 Minuten, seine Ausscheidung hängt weitgehend von der Leberfunktion ab [4], und da es vom CYP-2D6-Enzym metabolisiert wird, weist es eine Reihe relevanter Wechselwirkungen mit Induktoren sowie Inhibitoren von CYP-2D6 auf. Sein Metabolit, Hydroxy-Metoprolol, ist für etwa 5–10 % der betablockierenden Wirkung verantwortlich und hat keine Beta-1-Selektivität [5]. Metoprolol weist eine biphasische Eliminationskinetik auf und es gibt keine lineare interindividuelle Dosis-Wirkungs-Beziehung [6].

Vielmehr gibt es eine ausgeprägte und nicht vorhersagbare genetische Variabilität des Metoprolol-Metabolismus. Bei schlechten Metoprolol-Metabolisierern hat die Substanz eine HWZ von 480–840 Minuten, bei guten Metabolisierern beträgt die HWZ 180–360 Minuten und bei ultraschnellen Metabolisierern nur 60–120 Minuten [7].

Zudem verliert Metoprolol oberhalb einer bestimmten Plasmakonzentration seine Beta-1-Selektivität. Dies ist bei Esmolol nicht der Fall, da die Esmolol-Konzentrationen, die theoretisch nötig wären, um diesen Effekt auszulösen, in der klinischen Praxis nie erreicht werden.

Orales Metoprolol hat ein schwer vorhersagbares therapeutisches Fenster – nach oraler Verabreichung von 50 mg der Substanz bleibt der therapeutische notwendige Plasmaspiegel

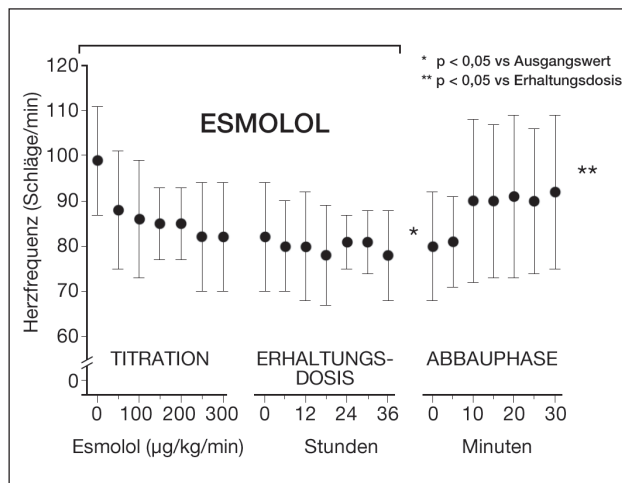


Abbildung 1: Esmolol: ultraschnelle Wirkung. Nachdruck aus [11] mit Genehmigung von Elsevier.

nur 4,5 Stunden lang bestehen – bei ultraschnellen Metabolisierern ist dieser Zeitraum noch kürzer, bei schlechten Metabolisierern hingegen länger [8].

Tabelle 2 fasst die wichtigsten pharmakokinetischen Unterschiede zwischen Esmolol und Metoprolol zusammen.

Die wichtigsten Vorteile von Esmolol können wie folgt zusammengefasst werden (s. auch Abb. 1):

- Organ-unabhängige Ausscheidung
- Ultraschnelle Ausscheidung

deshalb

- gut steuerbare Wirkung durch Dosistitration
- Möglichkeit eines raschen Beginns und einer raschen Beendigung der Therapie

■ Die Rolle kurz wirksamer Betablocker in der Notfallmedizin

Univ.-Prof. Dr. Hans Domanovits, Universitätsklinik für Notfallmedizin, Medizinische Universität Wien

Fall 1 – STEMI

Der 52-jährige männliche Patient kommt mit Thoraxschmerzen, die vor 2 Stunden begonnen haben. Er ist 181 cm groß und wiegt 112 kg. Er raucht 40 Zigaretten am Tag, sein Vater war im Alter von 52 Jahren an einem Myokardinfarkt verstorben.

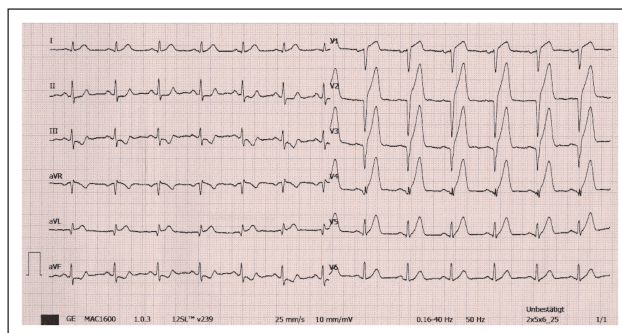


Abbildung 2: STEMI bei einem 52-jährigen Patienten. (Quelle: Univ.-Prof. Dr. H. Domanovits, Medizinische Universität Wien)

Das EKG zeigt einen ausgedehnten Vorderwandinfarkt (STEMI, s. Abb. 2).

Bereits im Rettungswagen wurde die Therapie eingeleitet: 250 mg Acetylsalicylsäure (ASS) i. v., 5 mg Morphin i.v./s.c., 4000 IU unfractioniertes Heparin (UFH) i.v., 60 mg Prasugrel oral und Sauerstoff (4 l/min).

Nach Eintreffen in der Klinik wird der Patient sofort in das Katheterlabor gebracht. Die Koronarangiographie zeigt einen Verschluss der proximalen LAD („left anterior descending artery“ = Ramus interventricularis anterior der linken Koronararterie), eine hochgradige Stenose im mittleren Abschnitt der LAD und eine hochgradige Stenose des ersten diagonalen Astes. Obwohl der Verschluss geöffnet und mit einem Stent versorgt wird, bestehen weiter Schmerzen, Tachykardie, Tachypnoe, Rasselgeräusche und Erbrechen. Die Sauerstoffsättigung fällt auf 81 % ab.

Deshalb erhält der Patient nun 40 mg Furosemid i.v., 5 mg Morphin i.v./s.c., 10 mg Metoclopramid i.v., und die Sauerstoffzufuhr wird auf 12 l/min gesteigert. Der Laktatspiegel steigt weiter an, bis er ein Plateau erreicht.

Zu diesem Zeitpunkt hat der Patient einen Blutdruck (RR) von 150/85 mmHg und eine Herzfrequenz (HF) von 130 Schlägen pro Minute. Es wird beschlossen, dem Patienten Esmolol in einer Dosis von 100 µg/kg/min zu verabreichen. Der RR fällt daraufhin auf 100/60 mmHg, die HF auf 100/min.

Ergebnis und Kommentar

Der Patient erholte sich innerhalb von 8 Stunden. Er benötigte keine mechanische Beatmung, keine intraaortale Ballonpumpe (IABP) und kein Levosimendan.

Gemäß den aktuellen ESC-Leitlinien ist der Nutzen einer langfristigen Betablockade nach STEMI gut belegt, während die Rolle einer routinemäßigen i. v.-Verabreichung weniger gut belegt ist. Die frühe i. v.-Administration von Betablockern ist bei Patienten mit klinischen Zeichen von Hypotonie oder Herzinsuffizienz klar kontraindiziert. Einen oralen Betablo-

cker sollten die meisten Patienten erst nach klinischer Stabilisierung erhalten [12].

„Allerdings gibt es auch STEMI-Fälle, wie unseren Patienten hier, die hypertensiv und tachykard sind, und in solchen Situationen ist die Therapie mit Esmolol durchaus berechtigt und erlaubt uns eine Dosistitration“, kommentierte Univ.-Prof. Dr. Domanovits.

Fall 2 – HOCM (Hypertrophe Obstruktive Kardiomyopathie)

Ein 55-jähriger männlicher Patient (174 cm, 99 kg) hat seit 2 Stunden Thoraxschmerzen. Er raucht 40 Zigaretten am Tag und betreibt Alkoholabusus. Er erhält als Erstversorgung 250 mg ASS und 4000 IU UFH i. v., sowie 0,8 mg Nitroglyzerin sublingual.

Das EKG zeigt ST-Hebungen in V1 und aVR sowie ST-Senkungen in mehreren anderen Ableitungen. Der Laktatspiegel ist leicht erhöht, aber der pH-Wert und andere Blutgasparameter sind nicht dramatisch verändert.

Der Blutdruck beträgt 180/110 mmHg, die HF 114/min. Die EKG-Veränderungen persistieren. Die Esmolol-Therapie wird mit einem 100-mg-Bolus über 3 Minuten gestartet und anschließend mit einer kontinuierlichen Infusion nach dem lokalen Protokoll des Wiener AKH (Abb. 3) fortgesetzt.

Daraufhin bessern sich die EKG-Veränderungen leicht, RR 140/85 mmHg, HF 86/min. Bei genauerer physikalischer Untersuchung findet sich allerdings auch ein leises Systolikum. Eine transthorakale Echokardiographie (TTE) führt dann zur Diagnose einer hypertrophen obstruktiven Kardiomyopathie mit einem mittleren Druckgradienten von 60 mmHg.

Ergebnis und Kommentar

Nach Fortsetzung der Esmolol-Infusion und nachdem der hypovolämische Patient einiges Volumen erhalten hat, zeigt eine weitere TTE einen Abfall des Druckgradienten auf 18 mmHg.

Gemäß den ACCF/AHA-Leitlinien für Diagnose und Behandlung der hypertrophen Kardiomyopathie werden Beta-

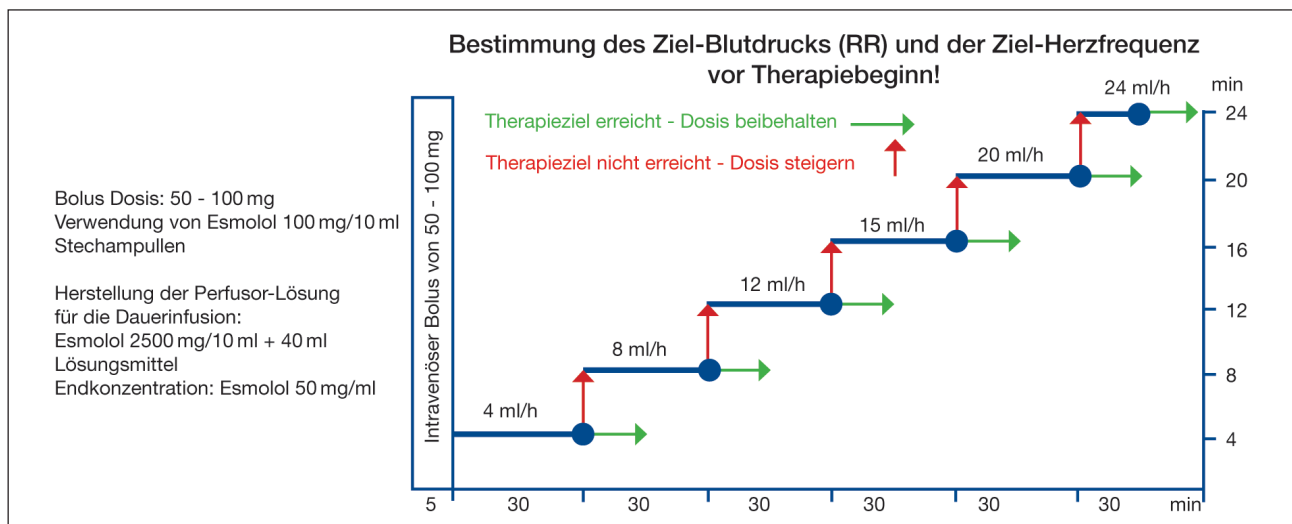


Abbildung 3: Esmolol-Titrationsschema für Perfusor. (Quelle: Univ.-Prof. Dr. H. Domanovits, Univ.-Prof. Dr. W. Schreiber, Medizinische Universität Wien)

blocker für die Therapie von Symptomen wie Angina und Dyspnoe bei erwachsenen Patienten mit oder ohne Obstruktion empfohlen, sollten aber bei Patienten mit Sinusbradykardie oder schwerer Reizleitungsstörung mit Vorsicht verwendet werden (Empfehlung Klasse IB) [13].

„In solchen Fällen müssen wir von Fall zu Fall über den Gebrauch von Betablockern entscheiden“, so Prof. Domanovits.

Fall 3 – Vorhofflimmern

Eine 66-jährige weibliche Patientin (166 cm, 73 kg) hatte seit 3 Tagen eine Infektion der oberen Atemwege. Sie klagt nun über Palpitationen, Tachykardie und Übelkeit. Eine arterielle Hypertonie ist bekannt.

Laborwerte: TSH 3,87 µU/ml (Normalbereich 0,44–3,77), NTproBNP 195,6 pg/ml (0–125), Cholesterin 232 mg/dl (< 160 für Sekundärprävention), CRP 5,53 mg/dl (< 1 mg/dl), Fibrinogen 654 mg/dl (180–390), Troponin T 0,025 ng/ml (< 0,03 ng/ml).

Das EKG zeigt tachykardes Vorhofflimmern (VHF), was die Palpitationen und die Tachykardie erklärt. Die TTE zeigt eine linksventrikuläre Hypertrophie und einen leicht vergrößerten linken Vorhof.

Die Patientin erhält ein niedermolekulares Heparin s. c. und 5 mg Verapamil i. v., ihr Zustand bessert sich aber nicht zufriedenstellend; daraufhin wird die gleiche Verapamil-Dosis nochmals verabreicht, jedoch immer noch ohne zufriedenstellende Besserung.

Danach wird die Therapie mit Esmolol gestartet (100-mg-Bolus, danach kontinuierliche Infusion nach dem Protokoll des Wiener AKH, s. Abb. 3).

Ergebnis und Kommentar

Die Diagnose lautet: Bronchopneumonie, Hypertonie und VHF. Die Esmolol-Infusion wurde über Nacht fortgesetzt, und am nächsten Morgen war die Patientin wieder im Sinusrhythmus.

„Wir können nicht sagen, ob die Wiedererlangung des Sinusrhythmus allein durch den Betablocker oder durch die Kombination des Betablockers mit dem Kalziumantagonisten erfolgte, aber die Anwendung von Esmolol in dieser Situation war sicherlich eine gute Entscheidung“, bemerkte Prof. Domanovits.

Gemäß ESC ist Esmolol eine der Optionen für akute Frequenzkontrolle bei VHF (Klasse IC) [14].

Fall 4 – Aortendissektion und Hypertonie

Der 53-jährige männliche Patient verspürte einen plötzlichen Schmerz im Halsbereich während der Arbeit. Seine Anamnese ist unauffällig.

Das EKG zeigt keine pathologischen Veränderungen, aber der Blutdruck beträgt 180/85 mmHg, die HF 113/min. Troponin T ist negativ, D-Dimer erhöht. Im CT zeigt sich eine Aortendissektion vom Stanford-Typ B.

Der Patient erhält Urapidil in einer Bolusdosis von 25 mg, der 2 weitere, gleich große Dosen folgen, danach eine kontinuierliche Urapidil-Infusion. Da trotz dieser Therapie der Blutdruck des Patienten hoch bleibt, erhält er in dieser Hochrisikosituation zusätzlich Esmolol (zuerst einen Bolus, dann die kontinuierliche Infusion nach dem Protokoll des Wiener AKH, s. Abb. 3), weiters Clonidin und Nitroglyzerin, beides ebenfalls als kontinuierliche Infusionen. So wird endlich, nach 24 Stunden, der Blutdruck unter Kontrolle gebracht.

Später wird der Patient erfolgreich medikamentös mit einer Kombination von oralem Betablocker und ACE-Hemmer behandelt.

Kommentar

Gemäß den ESC-Leitlinien ist bei Patienten mit Verdacht auf Aortendissektion die systolische Blutdruck-Senkung mit Betablockern (i. v. Metoprolol, Esmolol oder Labetalol) eine Klasse-I-Empfehlung [15].

Allgemein sind Betablocker bei Hypertonikern indiziert bei koronarer Herzkrankheit (KHK), nach Myokardinfarkt (MI), bei Herzinsuffizienz, in der Schwangerschaft und bei Tachyarrhythmie. Kontraindikationen sind u.a. Asthma bronchiale, COPD und AV-Block IIB und III [16].

■ Betablocker als Antiarrhythmika mit Fokus auf Akutsituationen

Ass.-Prof. Dr. Günter Stix, Universitätsklinik für Innere Medizin II, Medizinische Universität Wien

Es gibt eine Reihe von Rhythmusstörungen, die mit Betablockern behandelt werden können. Tabelle 3 zählt die wichtigsten davon auf.

Elektrophysiologie

„Die antiarrhythmischen Wirkmechanismen von Betablockern sind nicht vollständig geklärt“, so Ass.-Prof. Dr. Stix. „Die meisten antiarrhythmischen Wirkungen von Betablockern beruhen auf indirekten Mechanismen, nämlich der Reduktion bzw. Blockade der Wirkung von Beta-Agonisten auf das Herz. Der ausgeprägteste direkte antiarrhythmische Wirkmechanismus betrifft die Reduktion des kardialen Automatismus, insbesondere des Sinusknotens und des AV-Knotens. Betablocker unterdrücken die Phase-IV-Depolarisation, heben die Depolarisationsschwelle an und reduzieren so die HF“, ergänzte Stix.

Alle anderen antiarrhythmischen Wirkungen von Betablockern sind indirekt und betreffen verschiedene Ionenkanäle bzw. Phasen des Aktionspotenzials.

Tabelle 3: Mit Betablockern behandelbare Rhythmusstörungen. (Quelle: Ass.-Prof. Dr. G. Stix, Medizinische Universität Wien)

- Inadäquate Sinustachykardie
- Paroxysmale supraventrikuläre Reentry-Tachykardie
- Ektopische Vorhof-Tachykardie
- Vorhofflimmern, Vorhofflattern
- Ventrikuläre Tachyarrhythmien, Elektrischer Sturm
- Long-QT-Syndrom

Inadäquate Sinustachykardie

Diese Form der Sinustachykardie tritt oft bei mäßiger körperlicher Anstrengung oder auch ohne jeglichen Auslöser auf und kann für den Patienten sehr belastend sein. Die HF kann 160/min oder mehr erreichen. In dieser Situation kann die HF-Senkung mittels Betablockern extrem hilfreich sein.

Eine Patientengruppe, die zu inadäquater Sinustachykardie neigt, sind Personen mit Mitralklappenprolaps-Syndrom. Die Gründe dafür sind nicht ganz klar, aber es scheint sich um eine autonome Dysregulation mit erhöhter adrenerger und reduzierter Vagus-Aktivität zu handeln.

Die Sinusknoten-Reentry-Tachykardie ist eine andere seltene Form der Sinustachykardie, die schwer zu diagnostizieren ist, aber gut auf Betablocker anspricht. Dies gilt auch für i. v. applizierte Substanzen, sofern eine Indikation dafür besteht.

Paroxysmale supraventrikuläre Reentry-Tachykardie

Von allen Formen der supraventrikulären Tachykardie sind die paroxysmale supraventrikuläre Reentry-Tachykardie, die AV-Knoten-Reentry-Tachykardie und die AV-Reentry-Tachykardie jene, die am besten auf Betablocker ansprechen.

Diese Tachykardien benötigen die schnelle Reizleitung durch den AV-Knoten für ihre Aufrechterhaltung, sodass eine kritische Reduktion der Reizleitungsgeschwindigkeit im AV-Knoten durch Betablocker zu einer effizienten Beendigung dieser Tachykardien führt.

Die akute i. v.-Applikation von Betablockern oder Adenosin ist indiziert. Insbesondere im Fall der unaufhörlichen AV-Knoten-Reentry-Tachykardie ist die i. v.-Gabe von Betablockern wie Esmolol eine hochgradig erfolgversprechende Option. Langfristig muss eine Radiofrequenz- (RF-) Ablation erwogen werden.

Ektopische Vorhof-Tachykardie

Manche Formen der ektopischen Vorhoftachykardie sprechen auf Betablocker an. Unter diesen neigen unifokale ektopische Vorhoftachykardien zu einem besseren Ansprechen auf Betablocker als multifokale ektopische Vorhoftachykardien.

Unifokale ektopische Vorhoftachykardien können paroxysmal oder persistierend sein und sind häufig adrenerg getrieben. Eine Heilung dieser Störung ist durch Betablocker üblicherweise nicht möglich, aber sie zeigen ein gutes Ansprechen im Sinne einer Reduktion der Zahl an Episoden und der HF, wodurch es zu einer Besserung der Symptome kommt. Die RF-Ablation ist eine langfristige Therapieoption.

Multifokale ektopische Vorhoftachykardien sind wesentlich schwieriger zu behandeln. Sie treten oft infolge progredienter parenchymatöser Lungenerkrankungen auf und sprechen meist nicht gut auf Betablocker an; manchmal wird ein Ansprechen auf Kalziumantagonisten beobachtet.

Fall 5 – Vorhofflattern/-flimmern

Der 52-jährige männliche Patient (178 cm, 89 kg) hatte am Vortag eine halbe Stunde lang im Büro während der Arbeit

starkes Herzklopfen. Er „konnte sich nicht mehr bewegen“, spürte einen Druck auf der Brust, sehr rasches Herzklopfen und Angst. Im allgemeinen gibt er an, sehr gesund zu sein, jedoch zeigt sich bei genauerer Befragung, dass er vor 9 Monaten und vor 2 Jahren schon jeweils eine Episode von Palpitationen gehabt hat. Er raucht 10 Zigaretten pro Tag, eine Herzkrankung ist anamnestisch nicht bekannt.

Der Blutdruck beträgt 130/95 mmHg, die HF 72/min, die Krankenuntersuchung ergibt keinen auffälligen Befund. Im aktuellen EKG besteht normaler Sinusrhythmus.

Einige Tage später erlebt er eine neuerliche Palpitationsepisode: Das Notfall-EKG zeigt nun eine Schmal komplex-Tachykardie mit einer HF von 150–160/min, RR 140/80 mmHg.

Der Patient wird mit Enoxaparin s.c. und Esmolol i.v. (Schema s. Abb. 3) behandelt, die HF sinkt, der klinische Zustand des Patienten wird stabil. Nach Reduktion der HF demaskiert sich ein Vorhofflattern.

„Während das offizielle Titrationsschema für Esmolol jedes Mal, bevor die Perfusordosis erhöht wird, einen Bolus empfiehlt, haben wir im AKH Wien ein anderes Schema, das uns praktischer erscheint“, erklärte Prof. Stix. Dieses Schema wird in Abbildung 3 gezeigt.

Zur definitiven Therapie der Rhythmusstörung wurde der Patient zur RF-Ablation überwiesen. Allerdings kam er einige Monate später mit einer neuerlichen Episode schwerer Palpitationen, diesmal hervorgerufen durch ein VHF mit einer mittleren HF von 180/min.

Ergebnis und Kommentar

Der Patient wurde neuerlich mit s. c. Heparin und i. v. Esmolol gemäß dem Schema in Abbildung 3 behandelt. Die HF reduzierte sich auf ca. 90/min, nach einigen Stunden erfolgte die Konversion zum Sinusrhythmus.

In den ESC-Leitlinien zum tachykarden VHF werden Betablocker als Behandlungsoption erster Wahl genannt, wobei Esmolol als eine von 3 Substanzen erwähnt wird (neben Metoprolol und Propanolol) [17]. Die Leitlinien stellen fest, dass „kurz wirksame Betablocker (d. h. Esmolol) besonders nützlich sind, wenn die Gefahr einer hämodynamischen Instabilität besteht“ [17].

Die Kontrolle der Kammerfrequenz bei Patienten mit schnellem Vorhofflimmern oder -flattern ist besonders wichtig bei Patienten mit strukturellen Herzerkrankungen wie KHK, Hypertonie oder hypertropher Kardiomyopathie. Weiters fördert die durch Betablocker erreichte Frequenzkontrolle die Wirksamkeit anderer Medikamente, wie z. B. Antiarrhythmika [18].

Ventrikuläre Tachyarrhythmien

Patienten mit KHK, besonders nach MI, zeigen häufig vorzeitige ventrikuläre Kontraktionen und weisen ein erhöhtes Risiko für ventrikuläre Tachykardien (VT) und plötzlichen Herztod (SCD) auf. Wenn solche Patienten mit Klasse-I-Antiarrhythmika behandelt werden, steigt ihr SCD-Risiko weiter an. Betablocker reduzieren dieses Risiko für VT und SCD

signifikant, sowohl bei akuter i. v.-Gabe als auch als langfristige orale Therapie.

Eine besondere Gruppe sind Patienten mit implantierten Cardioverttern/Defibrillatoren (ICD); besonders im Fall eines elektrischen Sturms kann der Einsatz des i. v. Betablockers Esmolol ($\pm$ Klasse-III-Antiarrhythmikum) lebensrettend sein. Und sogar wenn die Therapie auf der Verabreichung eines Klasse-III-Antiarrhythmikums beruht, kann die zusätzliche Gabe steigender Dosen von i.v. Betablockern die antiarrhythmische Wirkung der Klasse-III-Substanzen im akuten Setting signifikant verbessern.

■ Klinische Anwendung kurz wirksamer Betablocker in der Intensivstation und in der postoperativen Situation

Univ.-Prof. Dr. Gottfried Heinz, Universitätsklinik für Innere Medizin II, Klin. Abteilung für Allg. Anästhesie und Intensivmedizin, Medizinische Universität Wien

Fall 6 – Kritisch kranker Patient mit neu aufgetretenem VHF

Der 57-jährige Patient hatte eine KHK – eine Dreifäßerkrankung mit einem chronischen Kompletverschluss der LAD. Ein Versuch, den LAD-Verschluss mittels PCI (Perkutane Koronarintervention) zu öffnen, scheiterte, der Patient erlitt eine LAD-Perforation und eine Herzbeuteltamponade. Deshalb musste eine Notfall-Perikardpunktion, gefolgt von der in offener Technik durchgeführten Implantation eines aortokoronaren Bypass durchgeführt werden. Beim Beenden der extrakorporalen Zirkulation traten Probleme auf, sodass der Patient eine intraaortale Ballonpumpe (IABP) sowie eine extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) benötigte.

Zwei Tage später entwickelte er tachykardes VHF mit einer HF von ca. 180/min (Maximum 250/min).

Gemäß den ESC-Leitlinien [17] ist der erste Schritt in einem solchen Fall eine Gleichstrom- (DC-) Kardioversion – allerdings liegt die primäre Erfolgsrate dieser Therapie bei ca. 35 %, und nur 13,5 % der Patienten sind 48 Stunden später noch im Sinusrhythmus [19].

Bei diesem Patienten wurden 4 Versuche einer DC-Kardioversion unternommen, die alle erfolglos blieben. Auch eine Bolusdosis Amiodaron, gefolgt von einer kontinuierlichen Amiodaron-Infusion und einem neuerlichen DC-Kardioversionsversuch blieben erfolglos. Der Patient erhielt dann 0,1 mg Digoxin i. v. sowie Esmolol in einer Dosierung von 200 mg/h. Einige Stunden später erfolgte die Konversion zum Sinusrhythmus.

Kommentar

Bei instabilen VHF-Patienten empfehlen die gemeinsamen VHF-Leitlinien von ACC/AHA/ESC (2006) ebenso wie die aktuelle ESC-Leitlinie (2010) sofortige DC-Kardioversion. Bei hämodynamisch stabilen Patienten sprechen sich diese Leitlinien allerdings für eine Frequenzkontrolle aus [17, 20, 21]. Bei ambulanten Patienten mit VHF ist Frequenzkontrolle nicht schlechter als Kardioversion hinsichtlich Mortalität [22] und hinsichtlich der Symptomverbesserung [23].

In den erwähnten ACC/AHA/ESC-Leitlinien (2006) und der ESC-Leitlinie (2010) zum Management von VHF-Patienten gibt es eine Klasse-I-Indikation für AV-Knoten-blockierende Substanzen, wenn ein Patient postoperativ ein VHF entwickelt [17, 20]. Esmolol ist hier mit einer Klasse-I-Indikation erwähnt [17, 20]. Die ACCP-Leitlinien empfehlen Betablocker als erste Wahl für Patienten, die nach herzchirurgischen Eingriffen VHF entwickeln; Kalziumantagonisten sind zweite Wahl, Antiarrhythmika werden nicht empfohlen [24]. Wie bereits erwähnt, empfehlen die ESC-Leitlinien (2010) ebenfalls Esmolol bei VHF, besonders bei hämodynamisch instabilen Patienten [17].

„In unserer Intensivstation verwenden wir Esmolol ohne Bolusdosis“, so Univ.-Prof. Dr. Heinz. „Das funktioniert gut, wenn man nicht darauf angewiesen ist, die Frequenzkontrolle schnell zu erreichen.“

Man sollte sich bewusst sein, dass der Eintritt der Esmolol-Wirkung auf den Blutdruck etwas langsamer erfolgt als die Wirkung auf die HF [25]. Eine Studie mit 45 Patienten, die an VHF oder Vorhofflattern litten (bei manchen neu aufgetreten, bei manchen schon lang bestehend), verglich die Frequenzkontroll-Rate zwischen Verapamil und Esmolol. Dabei zeigte sich, dass 50 % der Patienten unter Esmolol, aber nur 12 % unter Verapamil zum Sinusrhythmus konvertierten ($p < 0,03$) [26].

Fall 7 – Anhaltende VT

Ein 68-jähriger Patient mit KHK hatte nach einer Serie von Myokardinfarkten eine ischämische Kardiomyopathie entwickelt. Er kam mit Tachykardie und Hypotonie zur Aufnahme. Der Patient befand sich im Präshock, er hatte einen Blutdruck von 90/60 mmHg und das EKG zeigte breite QRS-Komplexe mit einer HF von 170/min. Es gab Hinweise auf AV-Dissoziation, folglich war die Tachykardie höchstwahrscheinlich ventrikulären Ursprungs. Zur Differenzialdiagnose der Tachykardie mit breiten QRS-Komplexen wurde in der Notfallaufnahme Adenosin verabreicht.

Weder Adenosin noch DC-Kardioversion erwiesen sich bei diesem Patienten als erfolgreich. Er erhielt darauf Amiodaron und weitere DC-Kardioversionsversuche, die alle erfolglos blieben. Der Patient wurde zunächst auf eine Normalstation transferiert, kam aber dann – da die VT abgesehen von kurzen Episoden von Sinusrhythmus unter laufender Amiodaron-Therapie persistierte – auf die Intensivstation. Seine HF betrug zu diesem Zeitpunkt 190/min, der RR 100/70 mmHg, die linksventrikuläre Auswurfraction 25 %.

Ergebnis und Kommentar

Der Patient erhielt eine Startdosis von 200 mg Esmolol pro Stunde, die dann auf 300 mg/h gesteigert wurde; eine höhere Dosis war wegen des niedrigen systolischen Drucks nicht möglich. Die kontinuierliche Amiodaron-Infusion lief weiter und unter dieser Kombination erfolgte schließlich die Konversion zum Sinusrhythmus.

Die ACC/AHA/ESC-Leitlinien zum Management von Patienten mit VT geben der Revaskularisierung und der Beta-blockade bei Patienten mit anhaltender VT eine Klasse-I-Indikation. Bei fehlender Wirkung oder fehlendem ischämischem Substrat ist eine schnelle Aufsättigung mit i.v.-appliziertem

Amiodaron (bis zu 2 g/24 h) indiziert (Klasse IIa). Insbesondere in therapieresistenten Fällen kann die Kombination von Betablockern und Amiodaron wirksam sein (IIb) [27]. Weitere Alternativen sind Sedierung sowie Procainamid. Wenn sich die konservative Therapie als unwirksam erweist, sollte eine VT-Ablation versucht werden (IIa) [27].

Ergänzende Fälle und Reviews

Elektrischer Sturm

Elektrischer Sturm ist definiert als wiederholte Episoden von VT, tritt häufig nach MI auf, und häufig sind die Betroffenen bereits mit einem ICD versorgt. Eine Studie mit 49 Patienten mit elektrischem Sturm zeigte, dass eine Sympathikusblockade (Ganglion stellatum-Blockade, Esmolol oder Propanolol) einer Therapie mit Antiarrhythmika in dieser Indikation signifikant überlegen ist (Gesamtmortalität unter Antiarrhythmika 67 % vs. 5 % unter Sympathikusblockade, $p < 0,0001$) [28].

Postoperative Patienten und autonomes Nervensystem

Das autonome Nervensystem ist ein wichtiger Trigger für Arrhythmien mit potenziell tödlichem Ausgang. Dies gilt besonders für die postoperative Phase. Eine Meta-Analyse von 20 randomisierten Studien mit insgesamt 778 Patienten, die am Herzen operiert wurden, zeigte, dass die Anwendung von Esmolol (vor oder während des Eingriffs) mit einer signifi-

kanten Reduktion der Myokardischämien assoziiert war (OR 0,42; $p = 0,007$ – allerdings enthält nur eine Arbeit klare Informationen darüber, auf welche Weise die kardiale Ischämie monitiert wurde); weiters zeigte sich unter Esmolol eine grenzwertig signifikante Abnahme der Arrhythmie-Episoden nach kardiopulmonalem Bypass (OR 0,42; $p = 0,05$). Zudem gab es auch eine signifikante Zunahme bei den Bradykardien [29].

Eine ähnliche Metaanalyse wurde bei Patienten nach nicht-kardialen Eingriffen durchgeführt. Hier fanden die Autoren eine signifikante Reduktion der myokardialen Ischämien in der Esmolol-Gruppe (OR 0,16; $p = 0,003$), aber keinen Unterschied in der Inzidenz von MIs, Arrhythmien, Bradykardien und Hypotonien [30].

Zur Behandlung der Hypertonie nach herzchirurgischen Eingriffen, die oft recht kurz ist, kann Esmolol verwendet werden; es wurde in einer kleinen Studie mit Natrium-Nitroprussid verglichen. Esmolol zeigte sich in dieser Studie sicher, wirksam und schnell und verursachte weniger unerwünschte Abfälle des diastolischen Blutdrucks und der Sauerstoffsättigung als Natrium-Nitroprussid. Allerdings waren unter Esmolol mehr Abfälle der HF und des Herz-Index zu beobachten als unter Natrium-Nitroprussid [31].

Zusammenfassung

- Esmolol:
 - Hat einen raschen Wirkeintritt und wird rasch und unabhängig von der Leber- und Nierenfunktion ausgeschieden
 - Erlaubt eine flexible, zielgesteuerte Einstellung durch individuelle Dosistitration
 - Ermöglicht eine gute Wirkungskontrolle wegen der kurzen Wirkdauer
 - Ermöglicht durch die rasche Beendigung der Beta-blockade eine gute Kontrolle von Nebenwirkungen.
- Esmolol ist hilfreich in der Behandlung lebensbedrohlicher Situationen:
 - STEMI mit Hypertonie und hoher HF
 - Hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie
 - Blutdruckkontrolle bei Aortendissektion (Klasse-I-Indikation für eine Einstellung des systolischen BD zwischen 100 und 120 mmHg, Evidenzlevel C; Klasse-I-Indikation für den Gebrauch von Betablockern und Esmolol)
- Esmolol kann bei einer breiten Vielfalt von supraventrikulären und ventrikulären Tachykardien verwendet werden,

- z.B. bei inadäquater Sinustachykardie, supraventrikulären Reentry-Tachykardien, unifokalen ektopischen Vorhoftachykardien, Vorhofflimmern oder -flattern und VT (besonders bei Patienten mit KHK, nach MI oder mit ICD).
- VHF bei kritisch kranken Patienten ist oft resistent gegen DC-Kardioversion, und eine Frequenzkontrolle bei stabilen postoperativen VHF-Patienten kann mit Betablockern erzielt werden. Für die Verwendung von Esmolol bei VHF besteht eine Klasse-I-Indikation. Unter Esmolol findet sich eine höhere Konversionsrate zum Sinusrhythmus als unter Verapamil.
- Bei andauernder VT können Betablocker ebenfalls empfohlen werden; Esmolol kann in Kombination mit Amiodaron verwendet werden.
- Es gibt gute Daten zu Sicherheit und Nutzen von Esmolol bei postoperativen Patienten, sowohl nach kardialer als auch nach nichtkardialer Chirurgie.
- Esmolol kann auch bei postoperativer Hypertonie sicher eingesetzt werden.
- Durch die gute Steuerbarkeit ist Esmolol für den perioperativen Einsatz prädestiniert.

Literatur:

1. Sum CY et al. Clin Pharmacol Ther 1983; 34 (4): 427–34.
2. Esmocard – Esmolol hydrochloride 10 mg/ml solution for injection – Summary of Product Characteristics.
3. Wiest D, Clinical Pharmacokinetics 1995; 28 (3): 190–202.
4. Regardh CG et al. Clin Pharmacokinetics 1981; 6 (5): 375–88.
5. Borg KO et al. Acta Pharmacol Toxicol (Copenh) 1975; 36 (Suppl 5): 125–35.
6. Richard J et al. Eur J Drug Metab Pharmacokinet 1994; 19 (2): 157–62.
7. Kirchheiner J et al. Clin Pharmacol Ther 2004; 76 (4): 302–12.
8. Sill JC et al. Anesthesiology 1985; 62 (1): 67–70.
9. Flaherty JF et al. Clin Pharmacol Ther 1989; 45 (3): 321–7.

10. Seiler KU et al. Clin Pharmacokinetics 1980; 5 (2): 192–8.
11. Kirshenbaum JM et al. J Am Coll Cardiol 1988; 12 (3): 773–80.
12. Van de Werf F et al. Eur Heart J 2008; 29 (23): 2909–45.
13. Gersh BJ et al. J Thorac Cardiovasc Surg 2011; 142 (6): e153–e203.
14. Camm AJ et al. The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine, 2nd ed. 2009, Oxford University Press Oxford, New York, 2009; 1398.
15. Erbel R et al. Eur Heart J 2001; 22 (18): 1642–81.
16. ESC/ESH. J Hypertens 2003; 21 (6): 1011–53.
17. Camm AJ et al. Eur Heart J 2010; 31 (19): 2369–429.
18. Fragakis N et al. Europace 2009; 11 (1): 70–4.
19. Mayr A et al. Crit Care Med 2003; 31 (2): 401–5.

20. Fuster V et al. J Am Coll Cardiol 2006; 48 (4): e149–e246.
21. McKeown P, Epstein AE. Chest 2005; 128 (2 Suppl): 61S–64S.
22. Wyse DG et al. N Engl J Med 2002; 347 (23): 1825–33.
23. Hohnloser SH et al. Lancet 2000; 356 (9244): 1789–94.
24. Martinez EA et al. Chest 2005; 128 (2 Suppl): 56S–60S.
25. Ornstein E et al. Anesth Analg 1995; 81 (2): 297–300.

26. Platia EV et al. Am J Cardiol 1989; 63 (13): 925–9.
27. Zipes DP et al. Circulation 2006; 114 (10): e385–e484.
28. Nademanee K et al. Circulation 2000; 102 (7): 742–7.
29. Zangrillo A et al. J Cardiothorac Vasc Anesth 2009; 23 (5): 625–32.
30. Landoni G et al. J Cardiothorac Vasc Anesth 2010; 24 (2): 219–29.
31. Gray RJ et al. Am J Cardiol 1985; 56 (11): 49F–56F.

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Norbert Hasenöhl

E-Mail: info@medizinjournalist.at

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ Bestellung e-Journal-Abo

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum

Disclaimers & Copyright

Datenschutzerklärung