

## The role of the ultra short-acting $\beta_1$ -adrenoreceptor antagonist Landiolol in the treatment of atrial fibrillation: pharmacology, clinical application and current evidence in anaesthesiology, intensive care and emergency medicine

S. Gibb · S. Rehberg

## Rolle des ultrakurzwirksamen $\beta_1$ -Adrenorezeptor-Antagonisten Landiolol in der Therapie des Vorhofflimmerns

Pharmakologie, klinische Anwendung und derzeitige Evidenz in der Anästhesiologie, Intensiv- und Notfallmedizin

Klinik für Anästhesiologie Anästhesie-, Intensiv-, Notfall- und Schmerzmedizin  
Universitätsmedizin Greifswald  
(Direktor: Prof. Dr. K. Hahnenkamp)

### Zusammenfassung

Supraventrikuläre tachykarde Rhythmusstörungen, insbesondere das Vorhofflimmern, sind ein häufiges Phänomen in der Anästhesie, Intensiv- und Notfallmedizin. Bisher erfolgte der Einsatz von  $\beta$ -Adrenorezeptor-Antagonisten bei eingeschränkter kardialer Pumpfunktion sowie Katecholaminpflichtigkeit aufgrund der befürchteten negativ inotropen und hypotensiven Nebenwirkungen nur sehr zurückhaltend.

Mit Landiolol steht ein, seit Kurzem in den meisten Ländern Europas zugelassener, ultrakurzwirksamer hochselektiver  $\beta_1$ -Adrenorezeptor-Antagonist zur Verfügung. Im Vergleich zu anderen  $\beta$ -Adrenorezeptor-Antagonisten zeichnet er sich vor allem durch seinen schnellen Wirkeintritt, seine gute Steuerbarkeit (kurze Halbwertszeit von 3–5 min) sowie seine hohe Kardioselektivität aus. Letzteres resultiert in einer vergleichsweise geringen Beeinträchtigung der kardialen Pumpfunktion und des arteriellen Blutdruckes.

Dieser Artikel gibt eine Übersicht über die pharmakologischen Eigenschaften von Landiolol, insbesondere im Vergleich zu etablierten  $\beta_1$ -Adrenorezeptor-Antagonisten, sowie Indikationen und empfohlenen Dosierungen. Des Weiteren wird die derzeitige Evidenz für die prophylaktische und therapeutische Anwendung bei chirurgischen und internistischen Patienten dargestellt und kritisch diskutiert.

Aus klinischer Sicht lässt sich feststellen, dass Landiolol in Japan seit über zehn Jahren verwendet wird und somit bereits eine weitreichende praktische Erfahrung bei diesem Patientenkollektiv besteht. Eine abschließende Bewertung der wissenschaftlichen Evidenz wird neben diesen ethnischen Unterschieden durch die sehr heterogene Qualität der bisherigen Studien erschwert. Um beurteilen zu können, ob das vielversprechende pharmakologische Profil von Landiolol sich in der klinischen Praxis als vorteilhaft erweist, sind dringend sorgfältig geplante Untersuchungen an europäischen Patienten und der Vergleich zu etablierten Therapieoptionen erforderlich.

### Summary

Supraventricular tachycardia, especially caused by atrial fibrillation, represents a common problem in anaesthesia, critical care and emergency medicine. In respect of their negative inotropic and hypotensive side effects the use of beta-blockers was often restrained in patients with reduced ejection fraction and/or treated with catecholamines.

Landiolol is an ultra-short-acting and highly  $\beta_1$ -selective beta-blocker that has recently been introduced in most European countries. Compared to established  $\beta_1$ -selective beta-blockers it is characterised by a faster onset, more convenient control (due to a half-life of just 3–5 min.) and a very high cardioselectivity resulting in negligible negative inotropic effects and decreases in arterial blood pressure.

### Interessenkonflikt:

- S. Gibb
  - Kein Interessenkonflikt
- S. Rehberg
  - Beratertätigkeit und Vortragshonorare für Amomed Pharma GmbH
  - Studienzentrum für Landi-Sep Studie

### Schlüsselwörter

Landiolol – Vorhofflimmern –  $\beta_1$ -Adrenorezeptor-Antagonisten

### Keywords

Landiolol – Atrial Fibrillation – Beta-Blockers

This article reviews the pharmacological properties of landiolol, specifically in comparison to established  $\beta_1$ -selective beta-blockers and its indications and recommended dosage.

Additionally, the current scientific evidence about its prophylactical and therapeutical usage in surgical as well as medical patients is summarised and critically discussed.

In summary, landiolol has been used in Japan for more than ten years. Accordingly, there is already substantial clinical experience with this patient cohort. These ethnical differences as well as the heterogeneous quality of available studies prevent a conclusive assessment of the current evidence. Therefore, carefully designed trials focusing on European patient cohorts and considering locally established therapeutic measures are urgently needed if the promising pharmacological profile of landiolol is to produce an improved outcome in patients.

## Einleitung

Supraventrikuläre tachykarde Rhythmusstörungen, insbesondere das Vorhofflimmern (VHF), sind ein häufiges Phänomen in der Anästhesie, Intensiv- und Notfallmedizin. Etwa ein Viertel aller Europäer und Amerikaner werden während ihres Lebens ein VHF entwickeln. Bei Frauen und Männern erhöht VHF das Gesamtmortalitätsrisiko um den Faktor 2 respektive 1,5. Jedes Jahr werden bis zu 40% der Patienten mit VHF stationär aufgenommen [1]. Zudem präsentieren sich ungefähr ein Fünftel aller ST-Hebungsinfarkt-Patienten mit neu aufgetretenem VHF [2].

Perioperativ sind VHF und supraventrikuläre Tachykardien (SVT) insbesondere in der Herz- und Thoraxchirurgie häufige Komplikationen, die in 9–46% der Fälle auftreten [3–5], und mit erhöhter Morbidität, Mortalität und verlängerter Krankenhausverweildauer assoziiert sind [4,6].

Auch bei Intensivpatienten, die eine Sepsis oder einen septischen Schock entwickeln, ist das VHF mit 3–42% bzw.

11–57% die häufigste Rhythmusstörung. Eine unzureichende Frequenz- bzw. Rhythmuskontrolle geht bei dieser Patientengruppe mit einer 1,1–3,3 × höheren Mortalität und einem um 9 Tage längeren Intensivaufenthalt einher [7].

$\beta$ -Adrenorezeptor-Antagonisten gehören zur etablierten Therapieoption in der Frequenzkontrolle des VHF. Bei gleichzeitig bestehender eingeschränkter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF) sowie Katecholaminpflichtigkeit wurden sie jedoch, wahrscheinlich aufgrund ihrer negativ inotropen und hypotonen Effekte, selten eingesetzt. Ein weiteres Defizit stellte die lange Halbwertszeit der meisten Präparate und die damit verbundene schlechte Steuerbarkeit der Therapie, insbesondere bei kritisch kranken Patienten, dar. Bisher war bei diesen Patienten Amiodaron das Mittel der Wahl [8]. Diese Therapieempfehlung hat sich jedoch mit den 2016 veröffentlichten Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie zur Therapie des VHF geändert.  $\beta$ -Adrenorezeptor-Antagonisten werden jetzt sowohl bei erhaltener als auch eingeschränkter LVEF mit dem Evidenzgrad 1B zur Initialtherapie empfohlen [1]. Auch in weiteren Notfallsituationen, wie dem Myokardinfarkt oder dem septischen Schock, wurden die positiven Effekte einer  $\beta$ -Adrenorezeptorblockade nachgewiesen [2,9–11]. Außerdem sollte bei herz- und thoraxchirurgischen Eingriffen eine perioperative Applikation von  $\beta$ -Adrenorezeptor-Antagonisten erfolgen [12,13].

Diese Erweiterungen der Therapieindikationen erfordern eine gute Steuerbarkeit und hohe  $\beta_1$ -Selektivität. Diesem Profil entspricht der seit 2016 in Europa zugelassene  $\beta_1$ -Adrenorezeptor-Antagonist Landiolol. Der vorliegende Artikel gibt einen kurzen Überblick über die pharmakologischen Eigenschaften von Landiolol, insbesondere im Vergleich zu etablierten  $\beta_1$ -Adrenorezeptor-Antagonisten, sowie Indikationen und empfohlenen Dosierungen. Außerdem wird die derzeitige Evidenz zu Landiolol für die verschiedenen Indikationen zusammengefasst und kritisch diskutiert.

## Pharmakologie

Landiolol ist ein hoch selektiver  $\beta_1$ -Adrenorezeptor-Antagonist. Das chirale Molekül enthält zwei Stereozentren und ergibt somit vier Stereoisomere. Die aktive Form ist das SS-Enantiomer. Abbildung 1 zeigt die Strukturformeln von Landiolol und seiner Metabolite.

Landiolol ist seit 2016 in Deutschland und über 20 weiteren europäischen Ländern zugelassen. Die Amomed Pharma GmbH vertreibt es seit Juni 2017 als Rapibloc® in zwei Formulierungen. Die pharmakokinetischen und -dynamischen Eigenschaften der zur Injektion nach Verdünnung gedachten Konzentrationslösung (20 mg/2 ml) sowie des in lyophilisierter (gefriergetrockneter) Form vorliegenden Pulvers (300 mg) zur Herstellung einer Infusionslösung für längerfristige Therapien sind vergleichbar [14]. Unterschiede in der Zusammensetzung und Haltbarkeit zeigt Tabelle 1.

## Pharmakokinetik

Landiolol wird durch die Hydrolyse des Esterrestes metabolisiert (Abb. 1). Der Abbau erfolgt durch die Pseudocholesterase und hepatische Carboxylasen [15,16]. Letztere scheinen von geringerer Bedeutung zu sein, da bei Patienten, die am kardiopulmonalem Bypass eine reduzierte Leberdurchblutung aufwiesen, keine Veränderung der Halbwertszeit festgestellt wurde [17]. Allerdings zeigten sich in einer Studie an 6 Patienten mit Leberinsuffizienz (Child Pugh A/B) eine um ca. 40% erhöhte mittlere maximale Blutkonzentration und eine erniedrigte Clearance. Klinisch blieben eine Verlängerung der Halbwertszeit sowie verstärkte Auswirkungen auf Herzfrequenz (HF) und Blutdruck (BD) aus [18]. Aufgrund der niedrigen Fallzahlen und der geringen Krankheitsschwere in diesen Studien können keine verlässlichen Empfehlungen zur Dosisanpassung bei Patienten mit höhergradiger Leberinsuffizienz gegeben werden. Entsprechendes gilt für Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit, für die ebenfalls ein erniedrigtes Verteilungsvolumen und eine erniedrigte Clearance beschrieben worden sind [19].

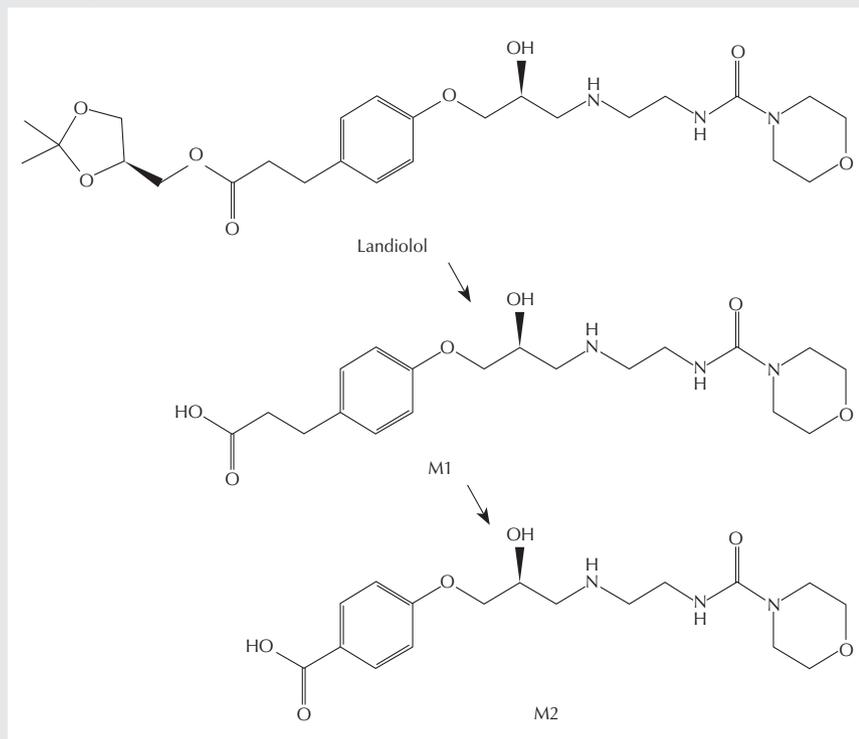


Tabelle 1

Vergleich der zwei verfügbaren Rapibloc®-Formulierungen [15].

	Konzentrationslösung	Pulver
<b>Bezeichnung</b>	Rapibloc® 20 mg/2 ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung	Rapibloc® 300 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung
<b>Darreichungsform</b>	Klare und farblose bis gelbliche Lösung	Weißes bis nahezu weißes Pulver
<b>Sonstige Bestandteile</b>	Hydroxypropylbetadex Macrogol 300 Ethanol 96% Natriumchlorid Kaliumchlorid Dinatriumphosphat, wasserfrei Kaliumdihydrogenphosphat Wasser für Injektionszwecke	Mannitol Natriumhydroxid
<b>Empfohlene Dosierung</b>	0,1–0,2 mg/kgKG	10–40 µg/kgKG/min
<b>Maximale Tagesdosis</b>	100 mg	8064 mg
<b>Osmolalität (verdünnt mit NaCl) (Osm/kg)</b>	1,896	0,341 bzw. 0,401
<b>Haltbarkeit (Monate)</b>	18	36

Abbildung 1



Landiolol ([[(4S)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]methyl 3-[4-[(2S)-2-hydroxy-3-[2-(morpholine-4-carbonylamino)ethylamino]propoxy]phenyl]propanoate;  $C_{25}H_{39}N_3O_8$ ) wird durch Esterhydrolyse in den weiterhin  $\beta$ 1-selektiven Metaboliten M1 und ein Ketal (nicht abgebildet) gespalten. Aus der anschließenden  $\beta$ -Oxidation resultieren der inaktive Metabolit M2 und 1,3-Dioxalan (nicht abgebildet; nach Krüml et al. [21]).

Im Gegensatz dazu verlängert die kompetitive Hemmung der Pseudocholinesterase durch Suxamethonium oder Procain die Halbwertszeit von Landiolol in vitro um den Faktor 2,5 bzw. 60 erheblich [20]. Es existieren keine aussagekräftigen Fallberichte zur Applikation von Landiolol bei Patienten mit Pseudocholinesterasemangel, aber ähnlich wie bei Suxamethonium und Mivacurium ist aufgrund der experimentellen Ergebnisse von einer Verlängerung der Wirkung auszugehen.

Die meisten pharmakokinetischen Werte wurden bisher an gesunden Freiwilligen und Patienten aus Japan erhoben. 2017 wurden erstmalig Untersuchungen zur Bolusapplikation [21] als auch zur kontinuierlichen Infusion [16] von Landiolol bei 12 europäischen, gesunden Freiwilligen, je 5 Frauen und 7 Männern, publiziert. Dabei zeigte sich für beide Applikationsformen eine dosisabhängige Steigerung der Fläche unter der Blutkonzentrationskurve (AUC). Auch die maximale Blutkonzentration war abhängig von der Dosis nach 1,8–90 min (Bolus von 0,3 mg/kg<sub>KG</sub> Landiolol bzw. kontinuierliche Infusion von 10 µg/kg<sub>KG</sub>/min Landiolol) erreicht.

Die ermittelte Halbwertszeit lag bei der klinisch empfohlenen Bolusapplikation von 0,1–0,3 mg/kg<sub>KG</sub> Landiolol im Mittel bei 3,2–3,6 min. Während der kontinuierlichen Infusion von 40 µg/kg<sub>KG</sub>/min Landiolol zeigte sich eine Halbwertszeit von 4,5 min. Die Clearance betrug 54–66 ml/kg/min [21] respektive 53 ml/kg/min [16]. Das Verteilungsvolumen war mit 283–305 ml/kg [21] bzw. 366 ml/kg niedrig (Tab. 2).

Die Plasmaproteinbindung von Landiolol nimmt dosisabhängig zu, ist mit 1,5–7,0% aber gering [20].

Laut Fachinformation von Rapibloc® beeinflusst Landiolol in vitro keines der häufigsten Cytochrom-P450-Enzyme [15].

Während die pharmakokinetischen Eigenschaften zwischen Japanern und Europäern als vergleichbar bewertet werden [14], scheint es zwischen Chinesen und Japanern größere Unterschiede, z.B. eine fast verdoppelte Halbwerts-

**Tabelle 2**

Übersicht Pharmakokinetik von Landiolol in Studien an Probanden aus verschiedenen Ländern. Die Werte entsprechen den jeweils berichteten Mittelwerten, auf die gleiche Anzahl von Nachkommastellen gerundet.

$C_{\max}$  = maximale Blutkonzentration; **CL** = Clearance; **n. a.** = nicht angegeben;  $t_{1/2}$  = Halbwertszeit;  $V_d$  = Verteilungsvolumen.

Parameter	Europäer [16]	Japaner [22]	Chinesen [22]
Dosierung $\mu\text{g}/\text{kgKG}/\text{min}$	40	250 (1. min) + 40	250 (1. min) + 40
$C_{\max}$ ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	1,00	1,24	0,73
$t_{1/2}$ (min)	4,5	3,5	6,5
CL (ml/min/kg)	53	n. a.	76
$V_d$ (ml/kg)	366	n. a.	694

zeit, zu geben (Tab. 2) [22]. Aufgrund unterschiedlicher Enzymausstattung in verschiedenen Regionen der Welt wären theoretisch Unterschiede zu erwarten. Doch die geringe Studienanzahl und die eingeschränkte Vergleichbarkeit der Ergebnisse (Unterschiede in verwendeten Formulierungen, Dosierungen und der Applikationsdauer) verhindern eine abschließende Aussage.

Die interindividuellen Schwankungen der Halbwertszeit für Landiolol scheinen bei Europäern mit einer relativen Standardabweichung von ca. 8–16% gering zu sein [21]. Geschlechtsspezifische Unterschiede in der Pharmakokinetik konnten nicht nachgewiesen werden [16,21–23].

### Pharmakodynamik

Die therapeutische Hauptwirkung von Landiolol besteht in der negativen Chronotropie basierend auf der Inhibition von  $\beta_1$ -Adrenorezeptoren. Eine signifikante Reduktion der HF ist bei Bolusapplikation nach weniger als einer Minute zu verzeichnen [21]. Sowohl bei Bolus- als auch bei kontinuierlicher Applikation scheint der negativ chronotrope Effekt linear dosisabhängig zu sein [16,24]. Hervorzuheben ist die in verschiedenen Zellmodellen *in vitro* nachgewiesene ausgesprochen hohe  $\beta_1$ -Selektivität von  $\beta_1/\beta_2 = 216\text{--}255$  [25,26].

Mehrere Studien beschreiben zusätzlich eine absolute Verlängerung der QT-Zeit, die nach Frequenzkorrektur (QTc) nicht mehr vorhanden ist [16,22,27], oder zwar als statistisch signifikant verlängert [28],

aber klinisch noch immer normwertig und somit als nicht relevant eingeordnet wird.

Die Studienergebnisse zum Einfluss von Landiolol auf die Inotropie des Herzens sind widersprüchlich. Einerseits wurden in einer experimentellen Untersuchung an isolierten Meerschweinchenherzen nach Landiololapplikation nur geringe negative Einflüsse auf die Länge des Aktionspotentials, den Kalziumeinstrom  $I_{\text{CaL}}$  und den systolischen linksventrikulären Druck festgestellt [29]. Andererseits wurde sowohl im Tiermodell mittels Pulmonalarterienkatheters [30] als auch an zehn anästhesierten ASA-I-II-Patienten mittels minimal-invasiven Monitorings des Herzzeitvolumens [31] eine klinisch relevante Reduktion des selben gemessen. In letztgenannter Studie fiel bei einer kontinuierlichen Infusion von  $40 \mu\text{g}/\text{kg}_{\text{KG}}/\text{min}$  Landiolol das Herzzeitvolumen von 6,0 auf 4,8 l/min. Ursächlich dafür war neben einer signifikanten Abnahme der HF ein Rückgang des Schlagvolumens. Zusätzlich scheint Landiolol die Schlagvolumenvarianz zu reduzieren [31]. Ob dies durch eine Homogenisierung der Schlagvolumina oder eine Abflachung der Frank-Starling-Kurve begründet ist, bleibt unklar. Trotzdem ist bei der Interpretation der Schlagvolumenvarianz zur Steuerung der Volumentherapie unter Landiolol erhöhte Aufmerksamkeit erforderlich.

Auch hinsichtlich der Effekte auf den arteriellen BD gibt es teilweise widersprüchliche Angaben. Die Hypotonie,

definiert als systolischer Blutdruck (sBD)  $<90 \text{ mmHg}$ , stellt den häufigsten unerwünschten Effekt von Landiolol dar. Die Reduktion des BD nimmt mit steigenden Dosen zu. Eine lineare Dosis-Wirkungsbeziehung scheint jedoch nicht vorzuliegen [32,33]. So wird in den meisten Studien erst bei einer Dosis von  $40 \mu\text{g}/\text{kg}_{\text{KG}}/\text{min}$  eine Senkung des sBD um 5–15 mmHg beschrieben (klinisch übliche Dosis 10–40  $\mu\text{g}/\text{kg}_{\text{KG}}/\text{min}$ ), die zudem von den Autoren als klinisch wenig bedeutsam kategorisiert wurde [16,21,34]. Abhängig von der hämodynamischen Ausgangssituation ist bei einzelnen Patienten mit SVT durch Reduktion der HF mit der einhergehenden Verlängerung der Diastole und Ökonomisierung der Herzarbeit allerdings auch eine Stabilisierung bis Steigerung des sBD möglich [35].

Während der kontinuierlichen Infusion ist die pharmakodynamische Wirkung stabil. Bei 12 gesunden Probanden trat bei Langzeitanwendung keine Toleranzentwicklung mit der Notwendigkeit einer Dosissteigerung auf [16,21]. Unmittelbar nach einer kontinuierlichen Infusion über 24 h führte das Absetzen von Landiolol zu einer kurzfristigen, klinisch nicht relevanten Erhöhung der HF. Beim BD waren hingegen keine Rebound-Phänomene zu beobachten [16,26]. 10–30 min nach einmaliger Bolusgabe als auch nach kontinuierlicher Infusion bis zu 24 h waren keine Auswirkungen auf die HF oder den BD nachzuweisen [16,21,24].

Landiolol wirkt wie andere  $\beta$ -Adrenorezeptor-Antagonisten in geringem Maße als Partialagonist am  $\beta_1$ -Adrenorezeptor und verursacht somit eine cAMP-Erhöhung sowie Phosphorylierung der Kinase ERK1/2 (**extracellular signal-regulated kinases**) in der Zelle. Dies wird unter anderem als Grundlage für die kardioprotektiven Effekte von  $\beta$ -Adrenorezeptor-Antagonisten im Rahmen einer Ischämie diskutiert [26]. Des Weiteren reduziert Landiolol die Viskosität von Mitochondrienmembranen. Daraus sollen antioxidative und damit ebenfalls kardioprotektive Effekte resultieren, die typisch für die gesamte Klasse der  $\beta$ -

Adrenorezeptor-Antagonisten sind [36]. Zusätzlich unterdrückt Landiolol proinflammatorische Zytokine wie den Tumornekrosefaktor- $\alpha$  und Interleukin 6 (IL-6) im septischen Tiermodell [37]. Reduzierte IL-6-Werte konnten auch in klinischen Studien bei Patienten nach thoraxchirurgischen Eingriffen beobachtet werden [4,5,38]. Ähnliches ist bereits für andere  $\beta_1$ -Adrenorezeptor-Antagonisten wie Esmolol beschrieben [39]. Möglicherweise resultiert aus der  $\beta_1$ -Blockade eine relative Überstimulation der  $\beta_2$ -Adrenorezeptoren der CD4+ T-Helferzellen Typ 1. Diese werden dadurch supprimiert und das Gleichgewicht zu Gunsten der T-Helferzellen Typ 2 verschoben. Letztere sind unter anderem für die humorale Immunantwort und Produktion antiinflammatorischer Zytokine verantwortlich [39]. Die negativen Effekte durch erhöhten adrenergen Stress, wie Tako-Tsubo-Kardiomyopathie, Insulinresistenz, überschießende Immunreaktion bzw. -suppression etc., konnten durch die Therapie einer nicht-kompensatorischen Sinustachykardie mit dem  $\beta_1$ -Adrenorezeptor-Antagonisten Esmolol bei Patienten im septischen Schock reduziert und damit die Mortalität von 80 auf 49% gesenkt werden [10]. Demnächst starten zwei internationale, randomisierte, kontrollierte multizentrische Studien mit den Akronymen **Landi-Sep** und **STRESS-L**, die Landiolol in dieser Indikation untersuchen.

In der Pharmakodynamik finden sich, wie bereits in der Pharmakokinetik, keine geschlechtsspezifischen Unterschiede [33]. Mit zunehmendem Alter verändern sich das sympathikoadrenerge System und die Pharmakokinetik, so dass die Empfindlichkeit gegenüber  $\beta$ -Adrenorezeptor-Antagonisten im Allgemeinen und Landiolol im Speziellen zunimmt [33].

### Metabolite

Bei der Esterhydrolyse wird Landiolol in ein Ketal und den Metabolit M1 gespalten. In der folgenden  $\beta$ -Oxidation von M1 entstehen der inaktive Metabolit M2 und 1,3-Dioxalan (Abb. 1) [15,21].

M1 und M2 weisen insbesondere bei kontinuierlicher Infusion von Landiolol mit im Mittel 126 und 138 min gegenüber Landiolol eine deutlich längere Halbwertszeit auf. In Übereinstimmung damit ist die Clearance geringer (4,5 bzw. 53 ml/kg/min) und das Verteilungsvolumen größer (811 bzw. 10 650 ml/kg).

Der Metabolit M1 hat zwar eine hohe  $\beta_1$ -Selektivität  $\beta_1/\beta_2 = 59$ , seine Affinität zum  $\beta_1$ -Adrenorezeptor ist jedoch 42× geringer als die der Muttersubstanz Landiolol, so dass die Wirkung klinisch vernachlässigbar ist [26].

Da M1 hauptsächlich renal ausgeschieden wird, ist bei kontinuierlicher Infusion wegen der längeren Halbwertszeit und geringeren Clearance gegenüber Landiolol bei Patienten mit hochgradig eingeschränkter Nierenfunktion von einer

Akkumulation auszugehen. Trotz der geringen Rezeptoraffinität von M1 wird bei diesen Patienten zu einer vorsichtigen Anwendung von Landiolol geraten [15,16,26].

### Vergleich zu anderen $\beta_1$ -Adrenorezeptor-Antagonisten

Aufgrund des schnellen Wirkeintrittes, der hohen  $\beta_1$ -Selektivität und der geringen Halbwertszeit könnte sich Landiolol als wertvolle Alternative zu den etablierten  $\beta_1$ -Adrenorezeptor-Antagonisten Esmolol und Metoprolol bei neu aufgetretenem VHF insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter LVEF erweisen.

Landiolol wurde durch Modifikation des ultrakurzwirksamen **Esmolols** entwickelt [25]. Während die Halbwertszeit von Esmolol mit 3,6–9 min etwas länger ist, hat Landiolol eine ca. 9× höhere Potenz und weist eine 7–8× höhere  $\beta_1$ -Selektivität auf (Tab. 3) [21,25,26]. Dadurch könnte sich der im Vergleich zu Esmolol stärkere negativ chronotrope Effekt erklären [21]. Der Wirkeintritt beider Substanzen ist vergleichbar [21].

Bei gesunden Probanden war der negative Einfluss beider Substanzen auf den sBD nach Bolusapplikation im Rahmen einer pharmakologischen Studie zwar statistisch signifikant, mit <10 mmHg gegenüber dem Ausgangswert jedoch klinisch nicht relevant [21]. Im Tiermodell zeigte sich erst ab einer sehr hohen Dosis von mehr als 10 mg/kg<sub>KG</sub> Landiolol eine Senkung des mittleren BD. Indessen

**Tabelle 3**

Übersicht pharmakokinetischer und -dynamischer Eigenschaften ausgewählter  $\beta$ -Adrenorezeptor-Antagonisten.

Die Angaben sind den jeweiligen Fachinformationen bzw. den hinter den Präparatnamen angegebenen Publikationen entnommen.

**CL**=Clearance; **LD<sub>50</sub>**=mittlere letale Dosis (Landiolol, Esmolol: Mausmodell, Metoprolol: Rattenmodell); **n. a.**=nicht angegeben; **PPB**=Plasmaproteinbindung; **t<sub>1/2</sub>**=Halbwertszeit; **V<sub>d</sub>**=Verteilungsvolumen.

Medikament (intravenös)	t <sub>1/2</sub> (min)	Selektivität ( $\beta_1/\beta_2$ )	PPB (%)	V <sub>d</sub> (l/kgKG)	CL (ml/kgKG/min)	Dosierung	LD <sub>50</sub> (mg/kgKG)	Metabolisierung
<b>Landiolol</b> [16,20–22,25,26]	3,5–6,5	216–255	1,5–7	0,3–0,4	54–66	5–40 µg/kgKG/min	290	Pseudocholinesterase, Carboxylasen
<b>Esmolol</b> [21,25,26]	3,6–9,0	30–33	55	3,4	285	50–300 µg/kgKG/min	83	Esterasen aus Erythrozyten
<b>Metoprolol</b> [62,63]	180–420	1,6–2,4	12	5,6	n. a.	5–15 mg	70	Hepatisch (CYP2D6)
<b>Propranolol</b> [25]	180–420	0,68	90	3,6	n. a.	1–10 mg	n. a.	Hepatisch (CYP1A2, CYP2D6)

korrelierte der BD-Abfall in der Esmololgruppe mit dessen Dosis und war deutlich ausgeprägter [32]. Ursächlich für die erhöhte negative Inotropie und die Hypotonie unter Esmolol könnte die am isolierten Meerschweinchenherzen beobachtete dosisabhängige Verkürzung des Aktionspotentials in der Herzmuskelzelle, unter anderem durch die Blockierung der einwärtsgerichteten  $K^+$  ( $I_{K1}$ ) sowie  $Ca^{2+}$ -Ströme ( $I_{CaL}$ ), sein. Diese Kanäle wurden durch Landiolol kaum beeinflusst [29].

Die langfristige Anwendung von Esmolol erhöht die Anzahl an  $\beta_1$ -Adrenorezeptoren auf der Zelloberfläche, weil es als sog. pharmakologisches Chaperon günstige Faltungszustände der Rezeptorproteine stabilisiert. Das daraus resultierende Überangebot an  $\beta_1$ -Adrenorezeptoren verursacht nach dem Absetzen von Esmolol ein ausgeprägtes Rebound-Phänomen [26]. Dieser Effekt zeigt sich zunächst bei der HF und später auch beim BD, da die hypotensive Wirkung von Esmolol länger anhält als die negativ chronotrope. Für Landiolol konnte keine pharmakologische Chaperonaktivität nachgewiesen werden [26].

Im Gegensatz zu Landiolol ist der Abbau von Esmolol nicht von der Pseudocholinesteraseaktivität abhängig. Es wird von erythrozytären Esterasen zu einem inaktiven Metaboliten und Methanol verstoffwechselt [21].

Im Mausmodell zeigt Landiolol eine deutlich geringere Toxizität als Esmolol. Die mittlere letale Dosis ist mit 290 mg/kg<sub>KG</sub> ca. 3,5× höher als die von Esmolol (83 mg/kg<sub>KG</sub>) [25].

Zum in Deutschland häufig verwendeten **Metoprolol** existieren bisher keine Vergleichsstudien, somit ist eine direkte Gegenüberstellung nicht möglich. Da Metoprolol eine deutlich geringere  $\beta_1$ -Selektivität von  $\beta_1/\beta_2=1,6-2,4$  aufweist, ist von einem höheren Risiko für arterielle Hypotonien auszugehen. Durch die mit 180–420 min vielfach längere Halbwertszeit ist die Steuerung bzgl. Dosistitration und Behandlung hypotensiver Nebenwirkungen schwieriger. Zusätzlich wird Metoprolol zu 70–80%

über CYP2D6 metabolisiert. Abgesehen davon, dass dieses Enzym zahlreiche andere Medikamente abbaut und eine Vielzahl an Wechselwirkungen bestehen, ist es genetisch und funktionell hoch variabel. Ungefähr ein Drittel aller Menschen europäischer Abstammung besitzen einen Haplotyp, der in einem Enzym mit reduzierter oder fehlender Aktivität resultiert. Immerhin 8% aller Europäer sind phänotypisch **poor metabolizer**, da ihre beiden Haplotypen nicht-funktionale Varianten kodieren. Dies führt zu großen Unterschieden in den pharmokokinetischen Kenngrößen von Metoprolol. So liegt die Halbwertszeit bei ca. 80% der Europäer, den **extensive metabolizer** mit zwei funktionsfähigen Haplotypen, bei ca. 180 min, die der **poor metabolizer** ist mit 420 min deutlich verlängert. Auch die Plasmaspiegel sind 2,3 bzw. 5,3× höher als die der **extensive** respektive **ultra-rapid metabolizer**, was zu erheblichen Über- und Unterdosierungen führen kann. Demgegenüber tritt in Europa der hinsichtlich Landiolol potentiell relevante Pseudocholinesterasemangel aufgrund zweier schwach-funktional kodierender Haplotypen mit 1:2.000–3.000 vergleichsweise selten auf [40]. In der Regel ist die Funktion der Pseudocholinesterase um 30–70% reduziert. Die sog. **silent form**, die ein nahezu inaktives Enzym zur Folge hat, scheint in Europa mit 1–8:100.000 sehr selten zu sein [40]. Aufgrund der geringen Halbwertszeit, der geringen interindividuellen Schwankungen und der Metabolisierung sollte Landiolol gegenüber Metoprolol besser steuerbar sein und zuverlässigere Dosis-Wirkungseffekte zeigen.

### Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten

Für Landiolol gilt, wie für alle  $\beta$ -Adrenorezeptor-Antagonisten, dass man Kombinationen mit Calciumantagonisten, Antiarrhythmika der Klasse I, Amiodaron und Digitalisderivaten möglichst vermeiden bzw. nur nach sorgfältiger Nutzen-Abwägung verabreichen sollte, da ein erhöhtes Risiko für Hypotonien, Bradykardien und kardiale Erregungsleitungsstörungen besteht. Zusätzlich

sind Hypoglykämien in Kombination mit Insulin und oralen Antidiabetika nicht auszuschließen.

Landiolol-spezifische Wechselwirkungen bestehen mit Medikamenten, die ebenfalls über die Pseudocholinesterase abgebaut werden bzw. diese hemmen. Bei gleichzeitiger Anwendung ist eine Wirkverlängerung von Landiolol und **Suxamethonium** in vitro und in vivo nachgewiesen worden [20,41]. Die letztgenannte In-vivo-Studie berichtet von einer statistisch signifikanten Verlängerung der neuromuskulären Blockade durch Suxamethonium in Kombination mit Landiolol um etwas mehr als 2 min [41]. In den meisten Fällen wird diese geringe Wirkverlängerung klinisch nicht relevant sein.

Untersuchungen zu **Mivacurium**, das ebenfalls über die Pseudocholinesterase hydrolysiert wird, fehlen. Dennoch ist auch hier von einer Wirkverstärkung und -verlängerung beider Substanzen auszugehen.

Außerdem ist zu vermuten, dass auch (Acetyl-)Cholinesterasehemmer, wie z.B. **Neostigmin**, zu einer verlängerten Wirkung von Landiolol führen.

In vitro hemmt auch **Metoclopramid** die Pseudocholinesterase. In einer Studie mit 60 Patienten, in der ein Drittel sowohl Landiolol als auch Metoclopramid erhielten, konnte jedoch keine Wirkverlängerung beobachtet werden [42].

Weitere kompetitive Effekte sind in vitro aufgrund des selben Metabolismus für Lokalanästhetika der Aminoesterklasse, wie beispielsweise **Procain**, beschrieben worden [20]. Die Bedeutung ist für die klinische Praxis aufgrund der seltenen Verwendung dieser Wirkstoffe in der Anästhesie und der noch selteneren intravenösen Applikation sicherlich vernachlässigbar.

Eine für die Anästhesie potentiell relevante Wechselwirkung könnte zum **Propofol** bestehen. Eine randomisierte, nicht verblindete Studie untersuchte prospektiv 20 ASA-I-Patienten, von denen jeweils 10 Patienten 5 mg/kg<sub>KG</sub>/h und 10 mg/kg<sub>KG</sub>/h Propofol zur Aufrechterhaltung der Narkose erhielten. 15 min

nach Intubation wurden beiden Gruppen im Abstand von 2 min in aufsteigender Dosierung 40–100 µg/kgKG/min Landiolol appliziert. Zu beachten ist, dass diese Dosierungen weit über dem vom Hersteller empfohlenen Dosisbereich von 10–40 µg/kg<sub>KG</sub>/min lagen. Über alle Dosierungsstufen hinweg war die HF-Reduktion durch Landiolol in der Gruppe mit geringerer Propofoldosierung ausgeprägter. Der primäre Endpunkt einer Reduktion der Ausgangs-HF um 15/min war ab 90 µg/kg<sub>KG</sub>/min Landiolol bei allen Patienten in der 5 mg/kg<sub>KG</sub>/h Propofolgruppe erreicht. Demgegenüber war dies nur bei 4 von 10 Patienten mit der maximalen Landiololdosis von 100 µg/kg<sub>KG</sub>/min in der 10 mg/kgKG/h Propofolgruppe der Fall. Die Autoren vermuten die Ursache in der (im Tiermodell nachgewiesenen) Reduktion der Bindungsaffinität und Signaltransduktion von kardialen β<sub>1</sub>-Adrenorezeptoren durch Propofol.

## Klinische Anwendung

### Indikationen

Landiolol ist für die Behandlung von SVT sowie zur Frequenzkontrolle bei peri- bzw. postoperativem VHF und Vorhofflattern zugelassen. Eine EKG- und BD-Überwachung wird grundsätzlich empfohlen [15].

In Japan, wo Landiolol seit über einem Jahrzehnt eingesetzt wird, hat sich zudem die prophylaktische Anwendung von Landiolol bei herz- sowie thoraxchirurgischen Eingriffen zur Vermeidung von VHF und SVT etabliert [3,5,38,43–45]. Vergleichbare Daten aus dem europäischen oder amerikanischen Raum sind bisher nicht verfügbar.

### Kontraindikationen

Bei einer Unverträglichkeit gegen den Wirkstoff oder Bestandteile des Medikaments darf Landiolol nicht eingesetzt werden. Außerdem sind in der Fachinformation die für β-Adrenorezeptor-Antagonisten üblichen Kontraindikationen aufgeführt: Bradykardie mit einer HF <50 /min, Sick-Sinus-Syndrom, AV-Block 2. oder 3. Grades, kardiogener

Schock, schwere Hypotonie, dekompensierte Herzinsuffizienz und pulmonale Hypertonie. Die Applikation bei einem unbehandelten Phäochromozytom, einem akuten Asthmaanfall oder schwerer metabolischer Azidose sollte ebenfalls unterbleiben [15].

Landiolol ist aufgrund seiner kurzen Halbwertszeit und seines geringen Einflusses auf den BD nicht zur Therapie von chronischen Erkrankungen, arteriellem Hypertonus oder hypertensiven Krisen geeignet.

### Dosierungen

Der Hersteller empfiehlt für Bolusapplikation die Konzentrationslösung mit 20 mg/2 ml nach Verdünnung mit einer Dosis von 0,1–0,2 mg/kg<sub>KG</sub>. Bei ausbleibender therapeutischer Wirkung kann eine Erhöhung auf 0,3 mg/kgKG erfolgen. Der Trägerstoff Ethanol begrenzt die Tageshöchstdosis auf 100 mg/d. Für die kontinuierliche Infusion wird die lyophilisierte Form mit einer initialen Dosis von 0,1 mg/kg<sub>KG</sub> innerhalb 1 min und im Anschluss einer Dosis von 10–40 µg/kg<sub>KG</sub>/min empfohlen. Eine Steigerung bis 80 µg/kg<sub>KG</sub>/min bei ausbleibendem Therapieeffekt ist möglich. Als Tageshöchstdosis werden für diese Formulierung 8 g/d angegeben [15].

In der klinischen Praxis werden für die kontinuierliche Infusion von Landiolol niedrigere Dosierungen ohne initialen Bolus bevorzugt. Bei thorax- bzw. herzchirurgischen Eingriffen wurden zur perioperativen Prophylaxe oder Behandlung von VHF hauptsächlich Dosierungen von 0,7; 2,5; 3 und 5 µg/kg<sub>KG</sub>/min genutzt [5,46–48]. Bei Patienten nach Herzinfarkt, Vorhofablation oder akuter Herzinsuffizienz mit oder ohne eingeschränkter LVEF wurde mit 1–10 µg/kg<sub>KG</sub>/min ebenfalls niedriger dosiert [34,49–52].

In der einzigen retrospektiven Studie an septischen Patienten mit SVT betrug die Dosis im Mittel 6,3 µg/kg<sub>KG</sub>/min [53].

Während die Fachinformation auf fehlende Erfahrungen bei der Applikation von Landiolol über mehr als 24 h hinweist, finden sich in den Studien zur perioperativen prophylaktischen Anwen-

dung Therapiezeiträume bis zu 3 Tagen [45] und in Fallberichten sogar bis zu 12 Tagen [54].

Für Kinder gibt die Fachinformation keine Dosierungsangaben, sondern verweist auf Fallberichte und Fall-Kontroll-Studien mit sehr geringer Fallzahl. Nach herzchirurgischen Operationen sind bei Kindern mit tachykarden Rhythmusstörungen Dosierungen von 1–13 µg/kg<sub>KG</sub>/min beschrieben worden [54,55]. Das Protokoll der in Rekrutierung befindlichen HEARTFUL-Studie, die Landiolol bei Kindern mit angeborener Herzinsuffizienz untersucht, sieht Dosierungen von 1–10 µg/kg<sub>KG</sub>/min vor [56].

### Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Dem Wirkmechanismus entsprechend sind die häufigsten Nebenwirkungen nach Applikation von Landiolol Bradykardien und arterielle Hypotonien.

Der Einfluss auf den BD wird in vielen Publikationen und der Fachinformation als klinisch vernachlässigbar gewertet [15]. Allerdings sind arterielle Hypotonien, die den Abbruch der Applikation von Landiolol und/oder weitere Behandlungen notwendig machten, in klinischen Studien mit einer Häufigkeit von 6–21% beschrieben worden [6,24,27,34,49,57,58].

Gelegentlich treten auch ST-Strecken-Senkungen und erhöhte Messwerte für die Alanin- bzw. Aspartat-Aminotransferase, Kreatinin, Harnstoff, Gesamtbilirubin sowie seltener Abnormalitäten im Blutbild auf [15].

Im Gegensatz zu nicht-selektiven β-Adrenorezeptor-Antagonisten sind Nebenwirkungen auf hyperreaktive Atemwege seltener [59], trotzdem fanden aus diesem Grund vereinzelte Therapieabbrüche statt [3,24].

Bei freiwilligen Probanden sind – abgesehen von Kopf- und Injektionsschmerzen sowie alkoholischem Geschmack bzw. Geruch – keine Nebenwirkungen beschrieben [14,16,21,22]. Letztere sind nur bei der Konzentrationslösung beobachtet worden und am wahrscheinlichsten durch den Trägerstoff Ethanol bedingt [14].

## Kosten

Da weder für Landiolol noch für Esmolol eine definierte Tagesdosis festgelegt wurde, ist ein direkter Kostenvergleich schwierig. Zur Einführung liegt der offizielle Apothekenpreis einer Ampulle Landiolol 300 mg Trockensubstanz bei 376,36 EUR. Für einen 80 kg schweren Patienten belaufen sich die Tagestherapiekosten bei 10–40 µg/kg<sub>KG</sub>/min Landiolol auf ca. 1.500–6.000 EUR. Demgegenüber kostet eine Ampulle Esmolol (Esmocard Lyo) 2.500 mg laut offiziellem Apothekenpreis 238,56 EUR. Die Therapiekosten für denselben Patienten betragen bei einer mittleren Dosierung von 150 µg/kg<sub>KG</sub>/min ca. 1.700 EUR. Eine aktuelle Kosten-Nutzen-Analyse, die nur in der Zusammenfassung vorliegt, ermittelte für Landiolol zur postoperativen Prophylaxe von VHF nach herzchirurgischen Eingriffen ein Einsparpotential [60]. Einschränkend ist darauf hinzuweisen, dass sich die Analyse zwar auf das deutsche Gesundheitssystem bezieht, aber aus Mangel an Alternativen die klinischen Daten aus Japan nutzt.

## Klinische Studien

Der folgende Abschnitt gibt eine Übersicht über die aktuelle Evidenzlage zur Anwendung von Landiolol, unterteilt nach der perioperativen Anwendung zur Prophylaxe und Therapie von VHF bzw. SVT und der Anwendung im nicht-operativen Bereich. Dabei liegt der Fokus auf Veröffentlichungen ab 2013, da frühere Publikationen bereits durch einen Übersichtsartikel zusammengefasst wurden [6]. Tabelle 4 zeigt die wichtigsten Untersuchungen mit dem jeweiligen Studiendesign, dem Patientenkollektiv, den verwendeten Dosierungen und den Hauptergebnissen.

Die Qualität der Evidenz ist trotz einiger neuer Studien sehr gering. Allen Studien gemein ist die geringe Fallzahl, die unzureichende Verblindung, die mangelhafte Beschreibung des Patientenkollektivs, die häufig fehlende aktive Kontrollgruppe sowie unterschiedliche Dosierungs- und Applikationsschemata. Deshalb sind dringend qualitativ hochwertige, randomisierte, multizentrische

Untersuchungen mit einer indikations- und leitliniengerechten, in Europa üblichen Medikation (z.B. Digitoxin, Metoprolol, Esmolol etc.) in der Kontrollgruppe für alle Indikation von Landiolol erforderlich.

## Perioperative Anwendung von Landiolol

### Herzchirurgie

Es existieren bereits vier Metaanalysen zum Einsatz von Landiolol zur Prophylaxe von VHF nach Eingriffen wie koronararterieller Bypassanlage und Herzklappenersatz [3,43–45]. Bei den jeweils 5–8 eingeschlossenen japanischen Studien handelt es sich um randomisierte, kontrollierte Untersuchungen mit 60–150 Patienten. Insgesamt überblicken die Analysen 500–800 Patienten. Lediglich eine Studie verwendete Diltiazem als Kontrolle und wurde aus diesem Grund nur in zwei Metaanalysen berücksichtigt [3,44]. Die anderen Untersuchungen nutzten Natriumchlorid, Placebo ohne nähere Angaben oder eine Kontrollgruppe ohne zusätzliche Medikamentengabe zum Vergleich. Die Qualität der Verblindung wird von den Autoren unterschiedlich bewertet. Eine doppelte oder gar dreifache Verblindung fand kaum statt, was zumindest teilweise auf das Fehlen einer aktiven Kontrollgruppe zurückzuführen ist. In der Regel wurden 1–10 µg/kg<sub>KG</sub>/min Landiolol für 48–72 h appliziert. Hinsichtlich des Infusionsbeginns von Landiolol war das Studiendesign sehr heterogen. Eine Studie begann mit der Landiololgabe direkt nach der Narkoseeinleitung, zwei weitere erst intraoperativ zum Zeitpunkt der zentralen Anastomose und die restlichen nach Naht bzw. nach Ankunft auf der Intensivstation. Alle Metaanalysen ergaben mit einem relativen Risiko von 0,26–0,41 einen protektiven Effekt von Landiolol für den primären Endpunkt, der Inzidenz von VHF innerhalb der ersten sieben postoperativen Tage. Keines der 95% Konfidenzintervalle überdeckte die 1,0. Da nicht alle eingeschlossenen Studien Angaben zu den sekundären Endpunkten Inzidenz von Hypotonien, Gesamtkomplikationen, Myokardinfarkt, Schlaganfall, AV-Blockierungen sowie

Krankenhausmortalität machten, war die jeweilige Fallzahl zu gering, um diesbezügliche Unterschiede nachzuweisen. Einzige Ausnahme stellte die von drei Studien erfasste Krankenhausverweildauer dar, die für Patienten mit Landiolol um 2,5 Tage signifikant kürzer war. Bei der Interpretation der Ergebnisse mahnen die Autoren zur Vorsicht, da die Hälfte der Studien (3 von 6; 268 von 534 Patienten) von derselben Autorengruppe durchgeführt worden sind. Hierunter fallen auch alle Untersuchungen, die Angaben zu Nebenwirkungen, Mortalität und Krankenhausverweildauer enthalten. Zusätzlich ergaben sich in dieser Metaanalyse Hinweise für das Vorliegen eines Publikationsbias [45].

Landiolol scheint zur Prophylaxe von VHF nach herzchirurgischen Operationen geeignet und wirksamer als Placebo zu sein. Dies ist nicht überraschend, da bereits Empfehlungen zur perioperativen prophylaktischen Gabe von β-Adrenorezeptor-Antagonisten bei diesen Eingriffen existieren [12,13]. Ob durch die höhere β<sub>1</sub>-Selektivität und kürzere Halbwertszeit von Landiolol ein Zusatznutzen gegenüber anderen β<sub>1</sub>-Adrenorezeptor-Antagonisten besteht, kann derzeit nicht beurteilt werden.

Die Behandlung von neu aufgetretenem postoperativem VHF nach herzchirurgischen Operationen ist seltener untersucht. In einer retrospektiven Studie von Patienten nach Anlage eines koronararteriellen Bypasses oder Klappenersatzes konnte der Sinusrhythmus (SR) im Median mit Landiolol gegenüber Amiodaron früher wiederhergestellt werden (75 min gegenüber 150 min) [47]. Insgesamt waren die Konversionsraten jedoch vergleichbar. Verglichen wurden 32 Patienten, die 0,3 mg/kg<sub>KG</sub> Landiolol als Bolus (gefolgt von 0,7–2,5 µg/kg<sub>KG</sub>/min) erhalten hatten, mit 23 Patienten, denen 150 mg Amiodaron über 30 min (gefolgt von 20–50 mg/h) appliziert worden war. Ausschließlich in der Amiodarongruppe traten bei drei Patienten Bradykardien auf.

Die JL-KNIGHT-Studie [57] verglich zwar prospektiv randomisiert, jedoch nicht verblindet Landiolol mit Diltiazem

Tabelle 4

Übersicht klinischer Studien seit 2013.

N=Anzahl der eingeschlossenen Patienten; CABG=koronararterielle Bypassanlage;  $\bar{D}/\tilde{D}/\max_D$ =mittlere/mediane/maximale Dosis; DB=doppelt verblindet; G5=Glucose 5%; HF=Herzfrequenz; IL-6=Interleukin 6; LOS=Dauer des Krankenhausaufenthaltes; LVEF=linksventrikuläre Ejektionsfraktion; MC=multi-center; NaCl=Natriumchlorid; NB=nicht verblindet; POD=postoperativer Tag; PSVT=postoperative supraventrikuläre Tachykardie; PVHF=postoperativ neu aufgetretenes Vorhofflimmern; QTc=korrigierte QT-Zeit; RCT=randomized controlled trial; SB=einfach verblindet; sBD=systolischer Blutdruck; SC=single-center; SR=Sinusrhythmus; SVT=supraventrikuläre Tachykardie; UAW=Unerwünschte Arzneimittelwirkungen; VR=Herzklappenersatz; ↑/↓=Erhöhung/Reduktion; (↔)=kein Effekt; Pfeile in Klammern weisen auf statistisch nicht signifikante Ergebnisse hin.

Fragestellung	Studienart	Population	N	Intervention (Landiolol)	Kontrolle	Primäres Ergebnis	Sekundäre Ergebnisse
Prophylaxe PVHF [43]	Metaanalyse (5 RCT)	nach Herzchirurgie	543	1–10 µg/kg <sub>KG</sub> /min, 48–72 h	Placebo/keine Medikation	PVHF↓	
Prophylaxe PVHF [44]	Metaanalyse (6 RCT)	nach Herzchirurgie	560	0,5–10 µg/kg <sub>KG</sub> /min, 48–72 h	2,5–5 mg/d Carvedilol (oral)/ 0,5–1 µg/kg <sub>KG</sub> /min Diltiazem/NaCl/ keine Medikation	PVHF↓	
Prophylaxe PVHF [3]	Metaanalyse (8 RCT)	nach Herzchirurgie	807	0,5–10 µg/kg <sub>KG</sub> /min, 48–72 h	0,5–1 µg/kg <sub>KG</sub> /min Diltiazem/NaCl/ keine Medikation	PVHF↓	Komplikationen(↓)
Prophylaxe PSVT [53]	retrospektiv, SC	Intensivpatienten (chirurgisch/ internistisch)	80	$\tilde{D}$ = 5 µg/kg <sub>KG</sub> /min		HF↓	50% Konversion zum SR
Prophylaxe PVHF [4]	RCT, DB, SC	Lungenchirurgie, ASA I-II	50	5 µg/kg <sub>KG</sub> /min, intraoperativ	NaCl	PVHF(↔) bis zum 7. POD	IL-6↓
Prophylaxe PVHF [38]	RCT, DB, SC	Ösophagektomie, ASA I-II	39	5 µg/kg <sub>KG</sub> /min, (Ø 20,5 h)	NaCl	PVHF↓, PVST↓ bis zum 2. POD	IL-6↓
Prophylaxe PVHF [5]	RCT, DB, SC	Rechts-Thoraxoskopische-Ösophagektomie, normale Organfunktion	100	3 µg/kg <sub>KG</sub> /min, 72 h	G5 3 ml/h, 72 h	PVHF↓ bis zum 7. POD	HF↓, sBD↓, postoperative Komplikationen↓, IL-6↓
Prophylaxe PVHF [45]	Metaanalyse (6 RCT)	nach Herzchirurgie	534	2–10 µg/kg <sub>KG</sub> /min, 48–72 h	NaCl/keine Medikation	PVHF↓	LOS↓, Komplikationen(↓), Mortalität(↓)
Therapie PVHF [57]	RCT, NB	nach CABG/VR, NYHA I/II	71	0,5–40 µg/kg <sub>KG</sub> /min	Diltiazem 0,25 mg/kg <sub>KG</sub> Bolus + 3–15 mg/h	Konversion SR↑	Hypotonie↑, SR(↔) nach 24 h, 4 Bradykardien unter Diltiazem
Therapie VHF [34]	RCT, SB, MC	NYHA III/IV, LVEF 25–50%	198	1–10 µg/kg <sub>KG</sub> /min ( $\bar{D}$ = 6,7 ± 2,3 µg/kg <sub>KG</sub> /min)	Digoxin 0,25–0,5 mg	HF↓ nach 2 h	Hypotonie(↑), UAW(↔)
Therapie PSVT [58]	RCT, DB, MC	nach Herz-/Thoraxchirurgie, NYHA I/II	96	30 µg/kg <sub>KG</sub> Bolus + 10 µg/kg <sub>KG</sub> /min für 10 min + 60 µg/kg <sub>KG</sub> Bolus + 20 µg/kg <sub>KG</sub> /min für 10 min	Placebo	(HF < 100/min oder ≥ 20% Reduktion)↑	sBD↓, QTc(↔). UAW(↔)
Therapie PSVT [58]	RCT, DB, MC	nach Herz-/Thoraxchirurgie, NYHA I/II	98	60 µg/kg <sub>KG</sub> Bolus + 20 µg/kg <sub>KG</sub> /min für 10 min + 125 µg/kg <sub>KG</sub> Bolus + 40 µg/kg <sub>KG</sub> /min für 10 min	Placebo	(HF < 100/min oder ≥ 20% Reduktion)↑	sBD↓, QTc(↔). UAW(↔)
Therapie SVT [50]	prospektiv, NB, SC	NYHA III/IV	23	1–2 µg/kg <sub>KG</sub> /min	keine Medikation	HF↓ nach 2 h	7 von 8 VHF konvertierten in SR, keine Bradykardie/ Hypotonie
Therapie SVT [53]	retrospektiv, SC	Sepsispatienten	61	$\bar{D}$ = 6,3 ± 3,3 µg/kg <sub>KG</sub> /min	Placebo	HF↓ nach 1 h	Konversion SR↑
Therapie PVHF [47]	retrospektiv	nach CABG/VR	55	0,7–2,5 µg/kg <sub>KG</sub> /min	Amiodaron 150 mg + 20–50 mg/h Diltiazem	Konversion SR(↔)	Hypotonie(↔), 3 Bradykardien unter Amiodaron
Therapie SVT [51]	retrospektiv, SC	akute Herzinsuffizienz	59	$\max_D$ = 5,6 ± 4,8 µg/kg <sub>KG</sub> /min	Diltiazem $\max_D$ = 2,7 ± 1,2 µg/kg <sub>KG</sub> /min	HF↓ nach 2 h	früherer Beginn der oralen β-Adrenorezeptor-Antagonisten-Therapie

zur Behandlung von neu aufgetretenem postoperativen VHF nach offenen herzchirurgischen Eingriffen. Dabei erhielten 35 Patienten 0,5–40 µg/kgKG/min Landiolol und 36 Patienten 0,25 mg/kg<sub>KG</sub> Diltiazem über 2 min, gefolgt von 3–15 mg/h. Als primärer Endpunkt wurde die Rückkehr zum normofrequenten SR innerhalb der ersten 8 h nach Therapiebeginn gewertet. In der Landiololgruppe konnte dieses Ziel in 54,3% (19/35) der Fälle und damit statistisch signifikant häufiger als in der Diltiazemgruppe (30,6% (11/36)) erreicht werden. Zum sekundären Endpunkt, der Konversion in den SR nach 24 h, fanden sich keine Unterschiede. Ein Abbruch der Behandlung wegen arterieller Hypotonie (sBD <90 mmHg) erfolgte in der Landiololgruppe bei 11,4% gegenüber 30,6% signifikant seltener. Zusätzlich traten bei 4 Patienten unter Diltiazem Bradykardien auf.

In einer prospektiv randomisierten, placebo-kontrollierten, doppelt verblindeten Multi-Center-Studie wurde die Effektivität und Sicherheit von Landiolol zur Behandlung von SVT bei 146 Patienten nach hauptsächlich herz- und thoraxchirurgischen Eingriffen (64% bzw. 26% der Eingriffe) untersucht [58]. Den drei Studiengruppen wurde entweder Placebo oder Landiolol (10 und 20 µg/kg<sub>KG</sub>/min für jeweils 10 min oder 20 und 40 µg/kg<sub>KG</sub>/min für jeweils 10 min) appliziert. In beiden Landiololgruppen konnte bei 60% bzw. bei 42% der primäre Endpunkt, eine Frequenzkontrolle (HF-Reduktion um >20%), erreicht werden. Arterielle Hypotonien (BD ≤90/60 mmHg) traten lediglich in den Landiololgruppen auf (6/48 und 5/50 Patienten). Jedoch ließen sich statistisch keine Unterschiede in den Nebenwirkungen über alle drei Behandlungsarme feststellen.

Zusammengefasst zeigen die ersten Ergebnisse zur Therapie von neu aufgetretenem VHF nach herzchirurgischen Operationen mit Landiolol im Vergleich zu Amiodaron bzw. Diltiazem eine frühere Konversion zum SR bei einem günstigeren Nebenwirkungsprofil (geringere Inzidenz von Bradykardien). Im Gegensatz zu Placebo ist mit Landiolol

häufiger eine Frequenzkontrolle möglich. Dies deckt sich mit den Erkenntnissen vorheriger nicht-randomisierter Studien [6].

### Thoraxchirurgie

Zur Prävention von VHF nach Ösophagektomie wurden seit 2013 zwei randomisierte, kontrollierte und verblindete Studien publiziert [5,38]. Ab dem ersten postoperativen Tag nach Rechts-Thorakoskopischer-Ösophagektomie erhielten in der ersten Studie je 50 Patienten 3 µg/kg<sub>KG</sub>/min Landiolol für 72 h oder 3 ml/h Glucose 5% [5]. Die Inzidenz von VHF innerhalb der ersten postoperativen Woche lag bei 10% (5/50) gegenüber 30% (15/50) der Patienten zu Gunsten von Landiolol. Alle 20 Patienten mit VHF erhielten als Therapie 3–5 µg/kg<sub>KG</sub>/min Landiolol. Damit konnte bei 18 Patienten eine Konversion in den SR erreicht werden. Bei den sekundären Endpunkten zeigte sich eine insgesamt erhöhte Komplikationsrate in der Placebogruppe. Dabei wurden VHF, Pneumonien, Anastomoseninsuffizienzen, Chylothoraces und Mortalität zusammengefasst. Abgesehen vom VHF gab es allerdings in keiner Einzelkategorie einen signifikanten Unterschied. Der sBD war in der Landiololgruppe zum Beginn der Landiololtherapie statistisch signifikant niedriger, jedoch ohne klinische Relevanz. Paraklinisch zeigte sich gegenüber der Kontrollgruppe ein geringerer Anstieg von IL-6.

Die zweite Studie untersuchte 39 Patienten (ASA I/II) nach Ösophagektomie [38]. Hier begann die Applikation von 5 µg/kg<sub>KG</sub>/min Landiolol bzw. Natriumchlorid bereits mit Narkoseeinleitung und wurde bis zum nächsten Morgen fortgeführt (im Mittel 20,5 h). Eine SVT trat bei 15 von 20 Patienten in der Kontrollgruppe gegenüber 1 von 19 Patienten in der Landiololgruppe auf. Diese sehr hohe Inzidenz von VHF mit 45% bzw. in Kombination mit Sinustachykardien von 75% in der Kontrollgruppe gegenüber den in der Literatur berichteten 9–46% in der Ösophaguschirurgie bzw. den in den herzchirurgischen Metaanalysen vorherrschenden 30–40% [3, 43–45] ist ungewöhnlich. Unter den

sekundären Endpunkten fand diese Studie ebenfalls eine Reduktion der IL-6-Werte. Zusätzlich fiel eine gesteigerte Diurese unter Landiolol auf. Die Autoren führten dieses Ergebnis auf einen β<sub>1</sub>-spezifischen Effekt zurück und begründeten ihre Hypothese mit tierexperimentell beobachteten diuretischen Effekten von Esmolol [38]. Bemerkenswert war zudem eine erhöhte Anzahl an Bluttransfusionen trotz vergleichbarer Blutungsmengen in der Placebogruppe. Da es im Studienprotokoll keinen festgelegten Transfusionstrigger gab, wäre eine mögliche Hypothese, dass die behandelnden Ärzte sich aufgrund der höheren HF eher für eine Transfusion entschieden haben. Andererseits erhielten in der zuvor beschriebenen Studie die Patienten unter Landiolol mehr Transfusionen. Dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant [5].

In Anlehnung an die erfolgreiche Prophylaxe von VHF mittels Landiolol bei herzchirurgischen Eingriffen, untersuchte eine weitere randomisierte, placebo-kontrollierte und doppelt verblindete Studie Gleiches für Pneumektomien bzw. Lobektomien [4]. Da die Inzidenz von VHF zu gering war, um mit der geplanten Patientenzahl signifikante Ergebnisse zu erzielen, wurde die Studie im Rahmen einer Zwischenanalyse abgebrochen. Zu dem Zeitpunkt war der primäre Endpunkt VHF in der Interventionsgruppe, die die intraoperative Applikation von 5 µg/kg<sub>KG</sub>/min Landiolol vorsah, bei 5 von 25 und in der Placebogruppe bei 4 von 25 Patienten innerhalb der ersten 7 postoperativen Tage aufgetreten. Einzig die Reduktion von IL-6 unter Landiolol direkt postoperativ unterschied als sekundärer Endpunkt beide Gruppen. Die Autoren schlussfolgerten, dass eine ausschließlich intraoperative Gabe von Landiolol nicht ausreichend ist, um die Inzidenz von postoperativem VHF zu senken. Diese Annahme scheint plausibel, da Landiolol eine Halbwertszeit von nur 3–5 min hat und das postoperative VHF sowohl nach herz- als auch thoraxchirurgischen Eingriffen hauptsächlich am 2. und 3. postoperativen Tag auftritt [3–5,38,47]. Unter diesem Aspekt verwundern die

Ergebnisse der zuvor beschriebenen Studie, die nach ca. 20,5 h Landiolol ein postoperatives VHF nahezu verhindern konnten. Alle anderen hier betrachteten Studien applizierten Landiolol über mehr als 48 h postoperativ.

Lediglich eine Studie berichtete neben dem prophylaktischen Einsatz von Landiolol zusätzlich von der erfolgreichen, jedoch unverblindeten Therapie von postoperativem VHF nach thoraxchirurgischen Eingriffen. Mit 3–5  $\mu\text{g}/\text{kg}_{\text{KG}}/\text{min}$  Landiolol konnte in 90% eine Konversion zum SR erreicht werden [5]. Eine weitere doppelt verblindete Studie, die bereits im Abschnitt Herzchirurgie besprochen wurde, schloss u.a. auch 39 Patienten nach Ösophagusresektion mit ein (26% des Gesamtkollektivs). Bei ungefähr der Hälfte aller mit Landiolol behandelten Patienten mit postoperativem VHF konnte eine Frequenzkontrolle erreicht werden. Eine Untergruppenanalyse zum Einfluss der Art des chirurgischen Eingriffes fand nicht statt [58].

### Supraventrikuläre Tachykardie im nicht-operativen Bereich

#### Notfallmedizin

Im nicht-operativen Bereich wird Landiolol hauptsächlich zur schnellen Frequenzkontrolle bei akuter SVT bzw. akutem VHF mit schneller Überleitung eingesetzt. In der bisher größten prospektiv randomisierten, einfach verblindeten Studie zu dieser Indikation, der japanischen J-Land-Studie [34], ermöglichte Landiolol im Vergleich zu Digoxin eine schnellere Frequenzkontrolle. Eingeschlossen wurden 198 Patienten mit einer LVEF von 25–50%, einer Herzinsuffizienz NYHA III/IV und neu aufgetretenem VHF oder Vorhofflattern. Die beiden Gruppen erhielten 1–10  $\mu\text{g}/\text{kg}_{\text{KG}}/\text{min}$  Landiolol (im Mittel 6,7  $\mu\text{g}/\text{kg}_{\text{KG}}/\text{min}$ ) bzw. 0,25–0,5 mg Digoxin. Die hohe Anzahl an teilnehmenden Zentren (95) bei nur 198 Patienten (im Durchschnitt ca. 2 Patienten pro Zentrum) gibt allerdings Anlass für kritische Spekulationen. Zudem ist eine Verblindung bei Medikamenten, die unterschiedlich appliziert werden, kontinuierlich bzw. als Bolus, nur schwierig sicherzustellen. Der ge-

wählte primäre Endpunkt einer HF  $<110/\text{min}$  und  $\geq 20\%$  Reduktion gegenüber der Ausgangsfrequenz nach 2 h benachteiligt von vorneherein Digoxin, das mitunter einen stundenlangen Wirkeintritt hat. Bei der Frage nach dem besseren Medikament zur Frequenzkontrolle in der Akutsituation ist das allerdings ein relevanter Aspekt. So erreichten nach 2 h auch 48% der Patienten unter Landiolol den primären Endpunkt und nur knapp 14% unter Digoxin. Jedoch traten in diesem Zeitraum auch signifikant mehr unerwünschte Ereignisse unter Landiolol auf. 48 h nach der letzten Gabe der jeweiligen Studienmedikation hatten sich diese Unterschiede nivelliert. In beiden Gruppen sank der sBD signifikant, aber im Mittel klinisch wenig relevant um ca. 15 mmHg. Trotzdem kam es in der Landiololgruppe mit 7,5% knapp doppelt so häufig zu arteriellen Hypotonien wie in der Digoxingruppe mit 3,7%. Allerdings war dieser Unterschied statistisch nicht signifikant. Insgesamt erlitten etwa ein Drittel der Patienten jeder Gruppen Nebenwirkungen wie Hypotonie, Übelkeit, Erbrechen, Obstipation und einen Anstieg von Kreatinin und Harnstoff.

Der Einsatz von Landiolol gegen Diltiazem bei Patienten mit SVT und akuter Herzinsuffizienz wurde retrospektiv analysiert [51]. Von 59 Patienten erhielten 15 Landiolol (10 mit Herzinsuffizienz und eingeschränkter LVEF  $<40\%$  (HFrEF) und 5 mit Herzinsuffizienz und erhaltener LVEF  $\geq 40\%$  (HFpEF)) und 44 Diltiazem (HFrEF: 25 / HFpEF: 19). Die maximale Dosierung betrug 5,6  $\mu\text{g}/\text{kg}_{\text{KG}}/\text{min}$  für Landiolol und 2,7  $\mu\text{g}/\text{kg}_{\text{KG}}/\text{min}$  für Diltiazem. Damit erreichten 53% der Patienten der Landiololgruppe gegenüber 34% der Diltiazemgruppe das in J-Land festgelegte Ziel einer Frequenzkontrolle innerhalb von 2 h. Im Median konnte in der Landiololgruppe deutlich früher, d.h. nach 2 gegenüber 4 Tagen, mit der oralen  $\beta$ -Adrenorezeptor-Antagonisten-Therapie begonnen werden. Dieses Ergebnis war aufgrund der geringen Fallzahl nur für Patienten mit HFrEF statistisch signifikant und hatte keine Verkürzung des Krankenhausaufenthaltes zur Folge. Laut den europäischen Empfehlungen sollte Diltiazem ohnehin aufgrund

seiner negativen Inotropie bei Patienten mit HFrEF vermieden und stattdessen mit  $\beta$ -Adrenorezeptor-Antagonisten oder Digitalisderivaten behandelt werden [1].

Eine retrospektive Analyse von 39 Patienten mit VHF bei HFrEF suggeriert, dass die Wahrscheinlichkeit einer suffizienten Frequenzkontrolle mit geringerer LVEF abnehme. Stattdessen würden die hypotensiven Nebenwirkungen zunehmen [52]. Die Aussagekraft ist aufgrund des Studiendesigns und der geringen Fallzahl allerdings fraglich.

In einer prospektiven, nicht randomisierten Studie an 23 Patienten mit einer Herzinsuffizienz Stadium NYHA III/IV, akutem VHF und systolischer oder diastolischer Dysfunktion konnte bereits mit 1–2  $\mu\text{g}/\text{kg}_{\text{KG}}/\text{min}$  Landiolol innerhalb von 2 h eine Reduktion der HF um 22% erreicht werden [50]. Zusätzlich konvertierten von 8 Patienten mit paroxysmale VHF 7 wieder in einen normfrequenten SR. Bradykardien oder Hypotonien traten unter diesen Dosierungen nicht auf.

Die hier angesprochenen Studien haben methodische Schwächen, geben aber Hinweise, dass Landiolol aufgrund seines schnellen Wirkeintrittes gut zur Akuttherapie geeignet sein könnte. Außerdem zeigen sie, dass im Gegensatz zu der in der Fachinformation empfohlenen Bolusgabe von 100  $\mu\text{g}/\text{kg}_{\text{KG}}$  gefolgt von 10–40  $\mu\text{g}/\text{kg}_{\text{KG}}/\text{min}$  Landiolol [15] auch mit Dosierungen von 1–10  $\mu\text{g}/\text{kg}_{\text{KG}}/\text{min}$  ohne Bolusgabe eine zeitnahe Frequenzkontrolle bei möglicherweise geringeren Nebenwirkungen, insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter LVEF, erreicht werden kann.

#### Intensivmedizin

Die Erfahrungen zur Anwendung von Landiolol bei Intensivpatienten sind begrenzt. So existieren einige Studien zur Prophylaxe oder Therapie von SVT bei Patienten, die nach herz- oder thoraxchirurgischen Eingriffen auf einer Intensivstation behandelt wurden [3,5, 38,43–45].

Doch die Anzahl der Studien zur Anwendung von Landiolol bei nicht-chirurgischen Intensivpatienten ist sehr

gering. Eine japanische Studie berichtet retrospektiv von 80 Patienten, die während ihres Intensivaufenthalts Landiolol erhalten hatten [61]. Davon waren 58 chirurgische Patienten, hauptsächlich nach herz- und thoraxchirurgischen Operationen, im wesentlichen zur Ischämieprophylaxe mit Landiolol behandelt worden. In diesen Fällen begann die Landiololapplikation in der Regel bereits intraoperativ. Die verbliebenen 22 internistischen Patienten hatten größtenteils einen akuten Myokardinfarkt erlitten und erhielten Landiolol zur Therapie von Rhythmusstörungen, am häufigsten VHF. Genauere Angaben zur Krankheitschwere sind dem Bericht nicht zu entnehmen. Im Median wurden 5 µg/kg<sub>KG</sub>/min Landiolol für 2 Tage verabreicht und damit die HF von 106 auf 84/min gesenkt. Die Effektivität von Landiolol war von der Katecholamingabe unabhängig. In jeweils ca. 50% der Fälle (chirurgische Patienten: 8/17, internistische Patienten: 5/10) konvertierte das VHF in einen SR. Aus Sicht der Autoren gab es keine Komplikationen wie linksventrikuläre Dysfunktion, Hypotonien, Bradykardien oder Bronchospasmen. Sieben Patienten verstarben an Sepsis, kardiogenem Schock, hämorrhagischem Schock oder ARDS.

Eine ebenfalls retrospektive Studie hat 61 internistische Intensivpatienten mit Sepsis und tachykarden Rhythmusstörungen, wiederum hauptsächlich VHF, nachverfolgt [53]. 39 Patienten erhielten im Mittel 6,3 µg/kg<sub>KG</sub>/min Landiolol und 22 dienten als Kontrolle. Innerhalb der ersten Stunde sank durch Landiolol die HF von 145/min auf 119/min. In der Placebogruppe blieb dieser Effekt aus. Nach 24 h waren 70% gegenüber 36% zum SR konvertiert. Es gab in der Landiololgruppe keine negativen Effekte auf die Hämodynamik.

Die bisherige Evidenz zur Therapie tachykarder Rhythmusstörungen mittels Landiolol bei internistischen Intensivpatienten stützt sich lediglich auf wenige Fallberichte bzw. retrospektive Betrachtungen.

### Zusammenfassung

Supraventrikuläre tachykarde Rhythmusstörungen, insbesondere das VHF, sind ein häufiges Phänomen in der Anästhesie, Intensiv- und Notfallmedizin. Aufgrund der damit einhergehenden Komplikationen mit nachweislich negativen Effekten auf das Outcome ist eine schnelle und effektive Behandlung indiziert.

Die Europäische Gesellschaft für Kardiologie hat in den letzten Revisionen der Leitlinien für VHF, aber auch für den ST- und Nicht-ST-Hebungsinfarkt, die Bedeutung der β-Adrenorezeptor-Antagonisten zur Frequenzkontrolle gestärkt. Insbesondere bei eingeschränkter kardialer Pumpfunktion sowie Katecholaminpflichtigkeit sind jedoch die negativ inotropen und hypotensiven Nebenwirkungen der β-Adrenorezeptor-Antagonisten gefürchtet.

Landiolol ist ein seit 2016 in den meisten Ländern Europas zugelassener, ultrakurzwirksamer, hochselektiver β<sub>1</sub>-Adrenorezeptor-Antagonist. Im Vergleich zu anderen β-Adrenorezeptor-Antagonisten zeichnet es sich vor allem durch seinen schnellen Wirkeintritt innerhalb von <1–2 min, seine kurze Halbwertszeit von 3–5 min sowie seine hohe Kardioselektivität (β<sub>1</sub>/β<sub>2</sub>=216–255) aus. Seine negativ chronotrope Wirkung ist dosisabhängig. Nach der Langzeitanwendung von Landiolol gibt es nur schwache chronotrope Rebound-Phänomene. Nebenwirkungen auf den arteriellen BD sind bei indikationsgemäßer Anwendung selten oder klinisch irrelevant. Im Gegensatz zu vergleichbaren β<sub>1</sub>-Adrenorezeptor-Antagonisten wie Esmolol ist der Einfluss von Landiolol auf Inotropie und BD gering. Gegenüber dem häufig verwendeten Metoprolol besitzt Landiolol eine deutliche Dosis-Wirkungsbeziehung, eine höhere β<sub>1</sub>-Selektivität sowie eine kürzere Halbwertszeit, die nur geringe interindividuelle Schwankungen aufweist.

Landiolol wird durch die Pseudochoolinesterase verstoffwechselt. Aus anästhesiologischer Sicht sind damit Wechselwirkungen zu Muskelrelaxanzien wie

Suxamethonium und Mivacurium sowie zu Lokalanästhetika aus der Aminoesterklasse zu berücksichtigen. Des Weiteren existieren Berichte zur reduzierten Wirksamkeit in Kombination mit Propofol.

Zur Therapie von (intraoperativem) VHF werden vom Hersteller 10–40 µg/kg<sub>KG</sub>/min empfohlen. Einige Studien berichten von Erfolgen mit geringeren Dosen von 1–10 µg/kg<sub>KG</sub>/min. Eine Überwachung von EKG und BD ist bei Applikation von Landiolol Pflicht.

In Japan wird Landiolol bereits seit über zehn Jahren mit den geschilderten positiven Effekten in der Klinik eingesetzt. Allerdings entsprechen viele der japanischen Studien nicht den gewohnten Standards und lassen beispielsweise detaillierte Beschreibungen des Patientenkollektivs vermissen. Damit sind die Ergebnisse nur eingeschränkt übertragbar. Die klinischen Erfahrungen in Europa sind dagegen noch gering. Um beurteilen zu können, ob das vielversprechende pharmakologische Profil von Landiolol sich in der klinischen Praxis als vorteilhaft erweist, sind dringend qualitativ hochwertige Studien für alle Indikationen an europäischen Patienten notwendig.

### Literatur

1. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al: 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016;37:2893-2962
2. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al: 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2017;39:119-177
3. Li L, Ai Q, Lin L, Ge P, Yang C, Zhang L: Efficacy and safety of landiolol for prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Clin Exp Med* 2015;8:10265
4. Aoyama H, Otsuka Y, Aoyama Y: Landiolol infusion during general anesthesia does not prevent postoperative atrial fibrillation in patients undergoing lung resection. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2016;64:735-741

5. Ojima T, Nakamori M, Nakamura M, Katsuda M, Hayata K, Kato T, et al: Randomized clinical trial of landiolol hydrochloride for the prevention of atrial fibrillation and postoperative complications after oesophagectomy for cancer. *Br J Surg* 2017;104:1003-1009
6. Plosker GL: Landiolol: A Review of its use in Intraoperative and Postoperative Tachyarrhythmias. *Drugs* 2013;73:959-977
7. Keller M, Meierhenrich R: Neu aufgetretenes Vorhofflimmern beim septischen Patienten. *Anaesthesist* 2017;66:786-794
8. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, et al: Guidelines for the management of atrial fibrillation: The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010;31:2369-2429
9. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al: 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2015;37:267-315
10. Morelli A, Ertmer C, Westphal M, Rehberg S, Kampmeier T, Ligges S, et al: Effect of Heart Rate Control With Esmolol on Hemodynamic and Clinical Outcomes in Patients With Septic Shock. *JAMA* 2013;310:1683
11. Fuchs C, Wauschkuhn S, Scheer C, Vollmer M, Meissner K, Kuhn SO, et al: Continuing chronic beta-blockade in the acute phase of severe sepsis and septic shock is associated with decreased mortality rates up to 90 days. *Br J Anaesth* 2017;119:616-625
12. Bradley D, Creswell LL, Hogue CW, Epstein AE, Prystowsky EN, Daoud EG: Pharmacologic Prophylaxis. *Chest* 2005;128:395-475
13. Hillis LD, Smith PK, Anderson JL, Bittl JA, Bridges CR, Byrne JG, et al: 2011 ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2011;124:e652-e735
14. Kruppl G, Ulč I, Trebs M, Kadlecová P, Hodisch J: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of two different landiolol formulations in a healthy Caucasian group. *Eur J Pharm Sci* 2016;92:64-73
15. Fachinformation Rapibloc® 20 mg/2 ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung. Stand Dezember 2016. Amomed Pharma GmbH, Wien. Zulassungsnummer: 94096.00.00 und Fachinformation Rapibloc® 300 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung. Injektionslösung. Stand Dezember 2016. Amomed Pharma GmbH, Wien. Zulassungsnummer: 94094.00.00
16. Kruppl G, Ulč I, Trebs M, Kadlecová P, Hodisch J, Maurer G, et al: Pharmacodynamic and -kinetic behavior of low, intermediate and high dose landiolol during long term infusion in Caucasians. *J Cardiovasc Pharmacol* 2017;70:1
17. Matsumoto N, Aomori T, Kanamoto M, Usui T, Shiga T, Yamamoto K, et al: Influence of Hemodynamic Variations on the Pharmacokinetics of Landiolol in Patients Undergoing Cardiovascular Surgery. *Biol Pharm Bull* 2012;35:1655-1660
18. Takahata T, Yasui-Furukori N, Sakamoto J, Suto K, Suto T, Tateishi T, et al: Influence of Hepatic Impairment on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Landiolol Hydrochloride, an Ultra-Short-Acting  $\beta$ 1-Blocker. *Drugs R&D* 2005;6:385-394
19. Kunisawa T, Yamagishi A, Suno M, Nakade S, Honda N, Kurosawa A, et al: Target-controlled infusion and population pharmacokinetics of landiolol hydrochloride in patients with peripheral arterial disease. *TCRM* 2015;11:107-114
20. Tsunekawa K, Imawaka H, Yamamoto K, Shibakawa K, Hiraku S: Studies on the Metabolic Fate of Ultra Short Acting  $\beta$ 1-Blocker ONO-1101. (3). Metabolism and Protein Binding. *Drug Metab Pharmacokinet* 1997;12:31-41
21. Kruppl G, Ulč I, Trebs M, Kadlecová P, Hodisch J: 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
22. Wang M, Zhang Q, Hua W, Zhou W, Huang M, Wang H: Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Safety of Landiolol Hydrochloride in Healthy Chinese Subjects. *Drug Research* 2013;64:141-145
23. Kunisawa T, Yamagishi A, Suno M, Nakade S, Higashi R, Kurosawa A, et al: Target-controlled infusion and population pharmacokinetics of landiolol hydrochloride in gynecologic patients. *J Anesth* 2014;29:198-205
24. Taenaka N, Kikawa S: Dose-Dependent Effect of Landiolol, a New Ultra-Short-Acting  $\beta$ 1-Blocker, on Supraventricular Tachyarrhythmias in Postoperative Patients. *Clin Drug Invest* 2013;33:505-514
25. 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* 1992;40:1462-1469
26. Nasrollahi-Shirazi S, Sucic S, Yang Q, Freissmuth M, Nanoff C: Comparison of the  $\beta$ -Adrenergic Receptor Antagonists Landiolol and Esmolol: Receptor Selectivity, Partial Agonism, and Pharmacochaperoning Actions. *J Pharmacol Exp Ther* 2016;359:73-81
27. Xiao J, He P, Zou Q, Zhao Y, Xue Z, Deng X, et al: Landiolol in the treatment of the intraoperative supraventricular tachycardia: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Anesth* 2015;27:120-128.
28. Murakami M, Furuie H, Matsuguma K, Wanibuchi A, Kikawa S, Irie S: Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Landiolol Hydrochloride, an Ultra Short-acting  $\beta$ 1-Selective Blocker, in a Dose Escalation Regimen in Healthy Male Volunteers. *Drug Metab Pharmacokinet* 2005;20:337-344
29. Shibata S, Okamoto Y, Endo S, Ono K: Direct Effects of Esmolol and Landiolol on Cardiac Function, Coronary Vasoactivity, and Ventricular Electrophysiology in Guinea-Pig Hearts. *J Pharmacol Sci* 2012;118:255-265
30. Takahashi S, Fujii Y, Hoshi T, Uemura A, Miyabe M, Toyooka H: Milrinone attenuates the negative inotropic effects of landiolol in halothane-anesthetized dogs. *Can J Anaesth* 2003;50:830-834
31. Wajima Z, Shiga T, Imanaga K, Inoue T: Does intravenous landiolol, a  $\beta$ 1-adrenergic blocker, affect stroke volume variation? *J Anesth* 2013;27:890-894
32. Sasao J, Tarver SD, Kindscher JD, Taneyama C, Benson KT, Goto H: In rabbits, landiolol, a new ultra-short-acting  $\beta$ -blocker, exerts a more potent negative chronotropic effect and less effect on blood pressure than esmolol. *Can J Anesth* 2001;48:985-989
33. Mizuno J, Yoshiya I, Yokoyama T, Yamada Y, Arita H, Hanaoka K: Age and sex-related differences in dose-dependent hemodynamic response to landiolol hydrochloride during general anesthesia. *Eur J Clin Pharmacol* 2007;63:243-252
34. 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. *Circ J* 2013;77:908-916
35. Atarashi H: Pharmacokinetics of landiolol hydrochloride, a new ultra-short-acting  $\beta$ -blocker, in patients with cardiac arrhythmias. *Clin Pharmacol Ther* 2000;68:143-150

36. Tsuchiya H, Mizogami M: Characteristic interactivity of landiolol, an ultra-short-acting highly selective  $\beta_1$ -blocker, with biomimetic membranes: Comparisons with  $\beta_1$ -selective esmolol and non-selective propranolol and alprenolol. *Front Pharmacol* 2013;4:150
37. Hagiwara S, Iwasaka H, Maeda H, Noguchi T: Landiolol, an ultrashort-acting  $\beta_1$ -adrenoceptor antagonist, has protective effects in an LPS-induced systemic inflammation model. *Shock* 2009;31:515-520
38. Horikoshi Y, Goyagi T, Kudo R, Kodama S, Horiguchi T, Nishikawa T: The suppressive effects of landiolol administration on the occurrence of postoperative atrial fibrillation and tachycardia, and plasma IL-6 elevation in patients undergoing esophageal surgery: A randomized controlled clinical trial. *J Clin Anesth* 2017;38:111-116
39. Suzuki T, Suzuki Y, Okuda J, Kurazumi T, Suhara T, Ueda T, et al: Sepsis-induced cardiac dysfunction and  $\beta$ -adrenergic blockade therapy for sepsis. *J Intensive Care* 2017;5
40. Steegmüller H: On the geographical distribution of pseudochoolinesterase variants. *Hum Genet* 1975;26:167-185
41. Suzuki T, Aono M, Isaka T, Miyake E, Fukano N, Saeki S, et al: Effect of landiolol hydrochloride on suxamethonium-induced neuromuscular block. *J Anesth* 2009;23:188-191
42. Inoue S, Abe R, Kawaguchi M, Kobayashi H, Furuya H: Metoclopramide does not prolong duration of action of landiolol attenuating the hemodynamic response to induction of anesthesia and tracheal intubation. *J Anesth* 2010;24:649-652
43. Liu S, Bian C, Zhang Y, Jian Y, Liu W: Landiolol Hydrochloride for Prevention of Atrial Fibrillation after Cardiac Surgery: A Meta-Analysis. *Pacing Clin Electrophysiol* 2014;37:691-696
44. Sakamoto A, Hamasaki T, Kitakaze M: Perioperative Landiolol Administration reduces Atrial Fibrillation after Cardiac Surgery: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Adv Ther* 2014;31:440-450
45. Tamura T, Yatabe T, Yokoyama M: Prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery using low-dose landiolol: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Anesth* 2017;42:1-6
46. Maisawa K, Yamazaki K, Ishitoya H, Shimamura Y: Effect of landiolol hydrochloride after off-pump coronary artery bypass. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2013;21:170-175
47. Shibata SC, Uchiyama A, Ohta N, Fujino Y: Efficacy and Safety of Landiolol Compared to Amiodarone for the Management of Postoperative Atrial Fibrillation in Intensive Care Patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2016;30:418-422
48. Osumi M, Tashiro T, Morita Y, Kamiya S, Minematsu N, Nishimi M, et al: Preventive Effect of Intraoperative Landiolol Administration on Atrial Fibrillation After Off-Pump Coronary Artery Bypass Grafting. *Adv Ther* 2014;31:1109-1117
49. Kiyokuni M, Konishi M, Sakamaki K, Kawashima C, Narikawa M, Doi H, et al: Beneficial effect of early infusion of landiolol, a very short-acting beta-1 adrenergic receptor blocker, on reperfusion status in acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2016;221:321-326
50. Kobayashi S, Murakami W, Myoren T, Tateishi H, Okuda S, Doi M, et al: A Low-Dose  $\beta_1$ -Blocker Effectively and Safely Slows the Heart Rate in Patients with Acute Decompensated Heart Failure and Rapid Atrial Fibrillation. *Cardiology* 2013;127:105-113
51. Kiuchi S, Aikawa H, Hisatake S, Kabuki T, Oka T, Dobashi S, et al: Efficacy of Intravenous Administration of Landiolol in Patients With Acute Heart Failure and Supraventricular Tachyarrhythmia. *J Clin Med Res* 2017;9:426-432
52. Wada Y, Aiba T, Tsujita Y, Itoh H, Wada M, Nakajima I, et al: Practical applicability of landiolol, an ultra-short-acting  $\beta_1$ -selective blocker, for rapid atrial and ventricular tachyarrhythmias with left ventricular dysfunction. *J Arrhythmia* 2016;32:82-88
53. Okajima M, Takamura M, Taniguchi T: Landiolol, an ultra-short-acting  $\beta_1$ -blocker, is useful for managing supraventricular tachyarrhythmias in sepsis. *WJCCM* 2015;4:251
54. Miyake K, Fujita Y, Yoshizawa S, Tomita M, Miyazu M, Sento Y, et al: Effects of landiolol on refractory tachyarrhythmia after total cavopulmonary connection: a retrospective, observational, cohort study. *J Anesth* 2015;30:331-336
55. Tokunaga C, Hiramatsu Y, Kanemoto S, Takahashi-Igari M, Abe M, Horigome H, et al: Effects of Landiolol Hydrochloride on Intractable Tachyarrhythmia After Pediatric Cardiac Surgery. *Ann Thorac Surg* 2013;95:1685-1688
56. Sumitomo N, Horigome H, Miura M, Ono H, Ueda H, Takigiku K, et al: Study design for control of HEART rate in infant and child tachyarrhythmia with heart failure Using Landiolol (HEARTFUL): A prospective, multicenter, uncontrolled clinical trial. *J Cardiol* 2017;70:232-237
57. Sakamoto A, Kitakaze M, Takamoto S, Namiki A, Kasanuki H, Hosoda S, et al: Landiolol, an Ultra-Short-Acting  $\beta_1$ -Blocker, More Effectively Terminates Atrial Fibrillation Than Diltiazem After Open Heart Surgery. *Circ J* 2012;76:1097-1101
58. Taenaka N, Kikawa S: The Effectiveness and Safety of Landiolol Hydrochloride, an Ultra-Short-Acting  $\beta_1$ -Blocker, in Postoperative Patients with Supraventricular Tachyarrhythmias: A Multi-center, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Am J Cardiovasc Drugs* 2013;13:353-364
59. Yamakage M, Iwasaki S, Jeong SW, Satoh JI, Namiki A: Beta-1 selective adrenergic antagonist landiolol and esmolol can be safely used in patients with airway hyperreactivity. *Heart Lung* 2009;38:48-55
60. Walter E, Schalle K: Cost-Effectiveness of Landiolol, An Ultra-Short-Acting Beta-Blocker, For Prevention of Postoperative Atrial Fibrillation In Germany. *Value in Health* 2017;20:A615
61. Yoshida Y, Terajima K, Sato C, Akada S, Miyagi Y, Hongo T, et al: Clinical role and efficacy of landiolol in the intensive care unit. *J Anesth* 2008;22:64-69
62. Schliep HJ, Harting J:  $\beta_1$ -Selectivity of Bisoprolol, a New  $\beta$ -Adrenoceptor Antagonist, in Anesthetized Dogs and Guinea Pigs. *J Cardiovasc Pharmacol* 1984;6:1156-1160
63. Blake CM, Kharasch ED, Schwab M, Nagele P: A Meta-Analysis of CYP2D6 Metabolizer Phenotype and Metoprolol Pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Ther* 2013;94:394-399.

### Korrespondenz- adresse



**Dr. med.  
Sebastian Gibb**

Klinik für Anästhesiologie Anästhesie-,  
Intensiv-, Notfall- und Schmerzmedizin  
Universitätsmedizin Greifswald  
Ferdinand-Sauerbruch-Straße  
17475 Greifswald, Deutschland

E-Mail:  
sebastian.gibb@uni-greifswald.de