

Perioperative Betablockade (CME 4/02)

Perioperative administration of beta-blockers

P. H. Tonner¹, C. Brockhoff², A. Paris¹ und J. Scholz¹

¹ Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin, Universitätsklinikum Kiel (Direktor: Prof. Dr. J. Scholz)

² Abteilung für Kardiologie, Medizinische Klinik, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (Direktor: Prof. Dr. T. Meinertz)

Die Zertifizierung der freiwilligen Fortbildung anhand von Fortbildungsbeiträgen in unserer Zeitschrift können alle Mitglieder von DGAI und BDA nutzen.

Je Fortbildungsbeitrag ist ein Satz von Multiple-choice-Fragen zu beantworten. Entsprechend den Bewertungskriterien der Bundesärztekammer erhalten Sie einen Fortbildungspunkt, wenn Sie mindestens 60% der Fragen zutreffend beantwortet haben. Insgesamt können Sie mit diesem Verfahren jährlich 10 Fortbildungspunkte erzielen. Die richtigen Antworten werden unmittelbar nach Einsendeschluß in dieser Zeitschrift bekanntgegeben. Die Fortbildungszertifikate werden nach Ende jeden Kalenderjahres von der Landesärztekammer Westfalen-Lippe ausgestellt. Die Fortbildungspunkte werden auch von den anderen Ärztekammern, gemäß den jeweiligen Bestimmungen, anerkannt.

Für Nutzer des Online-Verfahrens (<http://cme.Anaesthesisten.de>) ist die Zertifizierung kostenfrei. Vor der erstmaligen Teilnahme ist eine Registrierung erforderlich, bei der das Zugangskennwort vergeben wird. Auf Wunsch kann den Nutzern des Online-Verfahrens der jeweils aktuelle Stand des Fortbildungskontos automatisch mitgeteilt werden.

Zusammenfassung: Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen haben ein erhöhtes Risiko für perioperativ auftretende Myokardischämien. Da gezeigt werden konnte, daß perioperative Myokardischämien einen Risikofaktor für postoperative kardiale Ereignisse, wie zum Beispiel einen Myokardinfarkt oder den kardialen Tod, darstellen, stellt deren Prävention ein wichtiges Ziel zur Verbesserung des postoperativen Outcomes dar. Daneben haben Studien aus den letzten Jahren Methoden herausgearbeitet, Patienten mit einem erhöhten kardialen Risiko mittels relativ einfacher Scoringsysteme zu identifizieren. Die perioperative Betablockade ist zur Zeit, wie in randomisierten prospektiven Studien demonstriert wurde, die effektivste Strategie zur Verringerung der perioperativen kardialen Morbidität und Mortalität. Zusätzliche Untersuchungen sind aber notwendig, um die perioperative Betablockade weiter zu optimieren.

Summary: Patients with pre-existing cardiovascular disease are at an increased risk for perioperative myo-

cardial ischaemia. It has been shown that perioperative myocardial ischaemia is a risk factor for postoperative cardiac events such as myocardial infarction or cardiac death. The prevention of perioperative myocardial ischemia therefore presents an important strategy to improve postoperative outcome. In addition, relatively simple methods such as risk indices have been developed in studies of the past few years to identify patients at an increased cardiac risk. The perioperative administration of beta-blockers currently represents the most effective strategy to reduce perioperative cardiac morbidity and mortality. However, additional studies are required to optimize drug selection and dosage strategies.

Schlüsselwörter: Beta-Adrenozeptorantagonisten – Prämedikation – Myokardischämie – Myokardinfarkt

Key words: Beta-Blockers – Adrenergic Receptor Antagonists – Premedication – Myocardial Ischaemia – Myocardial Infarction.

Einleitung

Bei etwa 25 - 40% aller Menschen in den Industrieländern treten kardiovaskuläre Erkrankungen auf. Aufgrund der Bevölkerungsentwicklung muß in den nächsten Jahren mit einem ansteigenden Anteil älterer Menschen (> 65 Jahre) gerechnet werden (1). Gerade in diesem Lebensalter treten aber kardiovaskuläre Erkrankungen, zum Beispiel die koronare Herzkrankung, überproportional häufig auf. Auch werden Operationen in diesem Lebensalter häufiger not-

wendig als bei jüngeren Menschen. Diese Entwicklung erfordert Strategien zur Reduzierung des operativen und anästhesiologischen Risikos (1, 2). Erschwerend kommt hinzu, daß die Aufwendungen für Diagnose und Therapie perioperativer kardiovaskulärer Komplikationen einen erheblichen Kostenfaktor im Gesundheitswesen darstellen (2, 3). In den letzten Jahren sind wiederholt Studien veröffentlicht worden, die zeigen, daß durch eine perioperative Verabreichung von Betablockern eine wirksame Prävention kardiovaskulärer Komplikationen erreicht werden

Fort- und Weiterbildung

kann. In dieser Übersicht sollen einige dieser Studien vorgestellt werden. Anhand der derzeitigen Datenlage wird eine Empfehlung für die perioperative Beta-blockade bei nichtkardiochirurgischen Patienten gegeben.

Was ist ein kardialer Risikopatient?

Die Notwendigkeit einer differenzierten kardialen Risikostratifizierung ergibt sich aus der Tatsache, daß heute auch Patienten mit erhöhtem kardialen Risiko operativen Eingriffen unterzogen werden, da moderne chirurgische Techniken sowohl in kurativer als auch in palliativer Hinsicht einen Gewinn an Lebensdauer und auch Lebensqualität versprechen. Ein erster breit angewendeter multivariater und prädiktiver Risikoindex wurde von *Goldman* et al. eingeführt (4). Später wurde der ursprüngliche Risikoindex durch *Detsky* et al. modifiziert, indem der Schweregrad einer Angina pectoris und ein früherer Myokardinfarkt berücksichtigt wurden ("Modified cardiac risk index") (5). Das American College of Physicians erweiterte diesen Index um eine Klasseneinteilung der Patienten in drei Risikogruppen (6). Ähnlich dem Risikoindex nach *Goldman* stellt der modifizierte kardiale Risikoindex in der routinemäßigen klinischen Erhebung einen relativ großen Aufwand dar. Aufgrund dieser Erfahrungen wurde von *Lee* et al. ein sogenannter "Revised cardiac risk index" vorgeschlagen (7). Mittels dieses relativ einfach zu erhebenden Risikoindex können die Patienten in vier verschiedene Risikoklassen eingeordnet werden (Tab. 1). Der Risikoindex basiert auf der perioperativen Analyse von 2.893 nichtkardiochirurgischen Patienten. Die für das Outcome relevanten Prädiktoren wurden in einer zweiten Phase an 1.422 Patienten validiert. Dabei zeigte sich, daß der "Revised cardiac risk index" oder *Lee*-Index, obwohl er weniger Kriterien beinhaltet als die beiden Vorgänger, den höchsten statistischen Vorhersagewert besitzt (Abb. 1) (7). Neben spezifischen kardialen Risikoindizes wurde in dieser Studie auch die Risikoklassifizierung der American Society of Anesthesiologists (ASA) validiert. Obwohl die ASA-Klassifizierung nicht speziell für kardiale Risikopatienten entwickelt wurde, erreichte sie einen höheren Vorhersagewert als die spezifischen kardialen Indizes nach *Goldman* und *Detsky* (5, 8). Der "Revised cardiac risk index" nach *Lee* war dagegen auch dem ASA-Score überlegen (Abb. 1).

Pathophysiologie der Myokardischämie

Perioperative myokardiale Ischämien erhöhen die kardiale Morbidität und Mortalität (9 - 11). *Mangano* und Mitarbeiter konnten zeigen, daß dabei insbesondere der postoperativen Phase eine erhöhte Aufmerksamkeit zukommen sollte. So erleiden präoperativ etwa 25% der Risikopatienten eine Myokard-

Empfehlungen für die perioperative Versorgung von kardialen Risikopatienten:

Die Empfehlungen schließen insgesamt drei wesentliche Punkte ein:

1. Zunächst muß die Identifizierung eines kardialen Risikopatienten erfolgen. Wesentliche Informationen können dabei innerhalb der Prämedikationsvisite aus der Anamnese und der körperlichen Untersuchung des Patienten gezogen werden. Anhand der so gewonnenen Daten kann dann eine Einstufung in das kardiale Risikoprofil nach *Lee* et al. ("Revised cardiac risk index") (7) erfolgen. Patienten mit mindestens einem Risikoprädiktor sollten einer perioperativen Betablockade zugeführt werden. Dabei ist darauf zu achten, daß die Herzfrequenz nicht unter 60 Schlägen pro Minute oder der systolische Blutdruck nicht unter 100 mm Hg liegt. Patienten mit mehr als einem Risikoprädiktor sollten einer spezifischen kardiologischen Voruntersuchung zugeführt werden; die Durchführung eines Dobutaminstresschests oder alternativ einer Myokardszintigraphie mit Dipyridamolbelastung ist zu empfehlen, da eine Reihe dieser Patienten von einer koronaren Revaskularisierung profitieren kann.
2. Patienten, die schon präoperativ einen Betablocker erhielten, sollte die Medikation perioperativ weiter verabreicht werden.
3. Obwohl die Datenlage zur Zeit keinen Hinweis darauf gibt, wie lange eine Betablockadetherapie postoperativ fortgesetzt werden sollte, gibt es Hinweise, daß auch eine längerfristige Therapie mit Betablockern bei vielen Patienten sinnvoll ist. Aus diesem Grunde sollte sich ein Patient, der perioperativ mit einem Betablocker versorgt wurde, möglichst bald nach dem Krankenhausaufenthalt bei einem Kardiologen vorstellen, um abzuklären, ob eine dauerhafte Therapie mit einem Betablocker vorteilhaft ist.

Tabelle 1: "Revised cardiac risk index" nach *Lee* (7)

a)				
Hochrisiko-OP				
Koronare Herzerkrankung				
Linksherzinsuffizienz				
Z. n. zerebralem Insult/TIA				
b)				
Klasse	Prädiktoren	Kardiales Risiko		
I	-	0,4	(0,05 - 1,5)	%
II	1	0,9	(0,3 - 2,1)	%
III	2	6,6	(3,9 - 10,3)	%
IV	3 - 4	11,0	(5,8 - 18,4)	%

Legende:

- a) Nach *Lee* konnten vier unabhängige Prädiktoren für das kardiale Risiko eines Patienten herausgearbeitet werden.
 b) Anhand der Anzahl vorhandener Prädiktoren werden Patienten präoperativ in vier Klassen eingeteilt, deren perioperatives kardiales Risiko quantitativ zugeordnet werden kann. Modifiziert nach (7).

ischämie (12). Intraoperativ ist das Risiko nicht wesentlich erhöht, obwohl in dieser Phase starke Streßfaktoren auftreten, wie zum Beispiel die In- oder Extubation. In der postoperativen Phase schließlich, in der das Monitoring im allgemeinen gegenüber der intraoperativen Periode reduziert wird, steigt die Inzidenz perioperativer Myokardischämien auf über 40% an (13 - 20). Gründe für postoperativ auftretende myokardiale Ischämien sind vielfältig. Diese Einflüsse können zu hämodynamischen Veränderungen führen und Ursachen für eine erhöhte Inzidenz myokardialer Ischämien darstellen (12, 15, 21).

Myokardiale Ischämien gehen häufig mit hämodynamischen Veränderungen einher, insbesondere werden Steigerungen der Herzfrequenz beobachtet (22). Die ungünstigen Wirkungen erhöhter Herzfrequenzen konnten klar gezeigt werden (17). Mit ansteigender Herzfrequenz wird die Diastolendauer gesenkt und damit die Versorgung des Herzmuskels mit oxygeniertem Blut eingeschränkt. Entsprechend steigt die Inzidenz für Myokardischämien um das Doppelte bei Herzfrequenzen von über 110 Schlägen pro Minute gegenüber Frequenzen von weniger als 70 Schlägen pro Minute (17). Die Balance aus myokardialem Sauerstoffangebot und -bedarf wird neben der Herzfrequenz auch von Preload, Afterload und Kontraktilität beeinflusst. Eine Therapie perioperativer Myokardischämien kann das Outcome nicht nur kurz-, sondern auch langfristig beeinflussen, da das Auftreten einer einzelnen Episode einer Myokardischämie intra- oder unmittelbar postoperativ das kardiale Risiko sogar noch nach 2 Jahren um mehr als das Doppelte erhöhen kann (15, 23). Eine Myokardischämie, die innerhalb von 48 Stunden nach einer Operation auftritt, erhöht das Risiko postoperativ auftretender kardialer Komplikationen um das 2,8fache (ventrikuläre Tachykardie, Herzinsuffizienz), das Risiko ischämischer Komplikationen (instabile Angina, Myokardinfarkt-kardialer Tod) sogar um das 9,2fache. (10) (Abb. 2).

Pharmakologie der Betablocker

Die perioperative Phase stellt für Patienten eine Phase mit einem erhöhten Streßaufkommen dar. Dadurch wird die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse aktiviert, und es kommt zur Ausschüttung von Katecholaminen und Kortikoiden (24). Katecholamine können eine Reihe ungünstiger Faktoren verstärken. Neben einem Mißverhältnis zwischen myokardialem Sauerstoffangebot und -verbrauch können durch erhöhte Scherkräfte Plauefissuren und -rupturen begünstigt werden. Auch Thrombozytenaggregation, Freisetzung endovaskulärer Adhäsionsmoleküle, Hyperkoagulabilität, Hypertension sowie eine direkte Toxizität auf Myozyten tragen zu den negativen Effekten von Katecholaminen bei. Am Herzen werden verschiedene Reaktionen beobachtet, wie zum Beispiel eine erhöhte Inotropie, Chronotropie sowie auch eine Myozytenapoptose. Eine andauernde Streßsituation kann am Herzen ein ven-

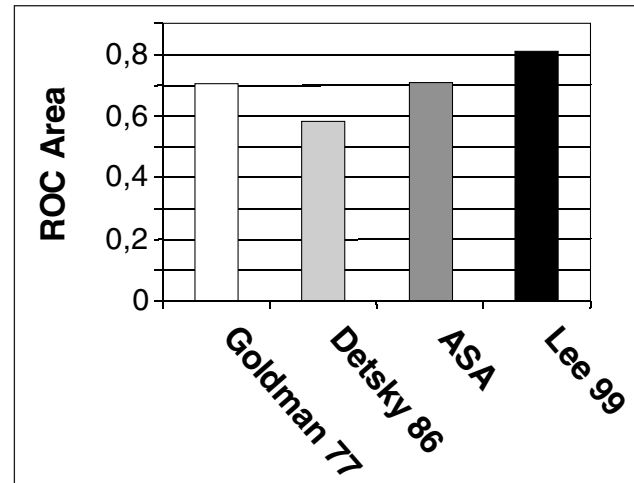


Abbildung 1: Verglichen mit dem von Goldman vorgeschlagenen Risikoindex sowie mit der von Detsky modifizierten Form ("Modified cardiac risk index") zeigte der "Revised cardiac risk index" nach Lee einen signifikant besseren statistischen Vorhersagewert. Auch die Klassifizierung nach der American Society of Anesthesiologists (ASA) war dem Index nach Lee unterlegen. ROC = Receiver operator characteristic. Modifiziert nach (7).

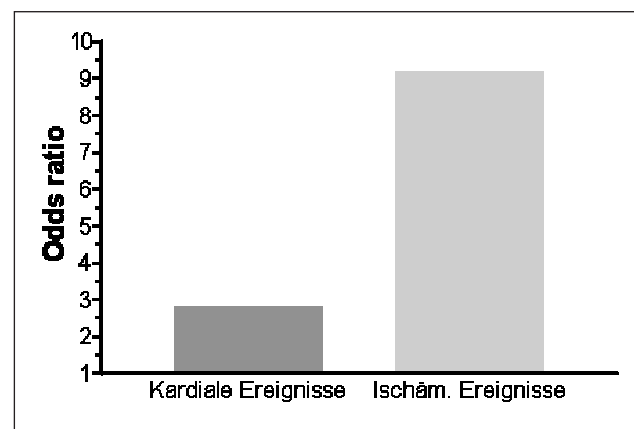


Abbildung 2: Bei Patienten, bei denen unmittelbar perioperativ eine Myokardischämie auftritt, ist das Risiko, langfristig eine kardiale Komplikation zu erleiden, erhöht. So ist das Risiko für eine kardiale Komplikation (ventrikuläre Tachykardie, Herzinsuffizienz) auch zwei Jahre nach dem operativen Eingriff noch um das 2,8fache, das Risiko für eine ischämische Komplikation (kardialer Tod, Myokardinfarkt, instabile Angina pectoris) um das 9,2fache erhöht. Modifiziert nach (10).

trikuläres Remodeling sowie eine erhöhte Inzidenz an Angina pectoris, Rhythmusstörungen und Kardiomyopathien herbeiführen. Da Katecholamine den Sauerstoffverbrauch des Herzmuskels auf verschiedene Weise steigern können, ist vorstellbar, daß sich die Gabe von Betablockern in der perioperativen Phase günstig auswirkt. Obwohl spekuliert wurde, daß Betablocker auch die neuroendokrine Streßantwort auf Anästhesie und chirurgischen Eingriff modulieren, konnte dieser Effekt in einer kürzlich erschienenen Studie an älteren Patienten nicht gezeigt werden. Die

Fort- und Weiterbildung

Katecholaminkonzentrationen im Serum waren sowohl in der Patientengruppe, die intraoperativ, als auch in der Gruppe, die perioperativ einen Betablocker erhielt, identisch mit der Kontrollgruppe, obwohl die Herzfrequenz niedriger lag (25).

Eine Reihe von Studien zeigte, daß eine perioperative Betablockade die Inzidenz perioperativer Myokardischämien vermindern kann (18, 23, 26). So führen Betablocker zu einer Reduktion der Herzfrequenz sowie der Wandspannung und der Kontraktilität. Neben einem Mißverhältnis im myokardialen Sauerstoffangebot bzw. Verbrauch führen aber auch andere Ereignisse zu akuten koronaren Komplikationen. Kommt es zu einer Ruptur eines atheromatösen Plaques, so kann ein Gefäß innerhalb kurzer Zeit durch einen Thrombus verschlossen werden. In einer Studie, bei der Patienten postmortal untersucht wurden, konnte gezeigt werden, daß von 42 Patienten, die perioperativ einen Myokardinfarkt erlitten, die Mehrzahl eine akute Thrombenbildung aufwies (27). Betablocker reduzieren den Scherstreß an atheromatösen Plaques und führen so zu einer Reduktion der Inzidenz von Plaquerupturen und der konsekutiven Bildung von akuten koronaren Thromben (28). Auch die Inzidenz von Arrhythmien wird durch Betablocker gesenkt (29, 30).

Wie oben dargestellt, können Betablocker die perioperative kardiovaskuläre Morbidität vermindern, indem ein günstigeres Blutdruck- bzw. Herzfrequenzverhalten sowie eine Reduktion der Rate perioperativer Myokardischämien erreicht wird (18, 26, 31, 32). Diese Parameter stellen aber nur Surrogatparameter für das kardiale Outcome dar. Obwohl Betablocker das Outcome von nichtchirurgischen Patienten mit akutem Myokardinfarkt, stummer Ischämie und Herzinsuffizienz verbessern können (33-35), konnte in keiner der oben zitierten Studien gezeigt werden, daß Betablocker auch tatsächlich zu einer verbesserten Überlebensrate führen.

Klinische Wirkungen von Betablockern

Erste Hinweise auf die günstigen Wirkungen einer Betablockade bei Patienten mit ischämischen Myokardkrankungen kamen aus der groß angelegten Internatioal Study of Infarct Survival ISIS-1-Studie. Im Rahmen dieser Studie wurden Patienten untersucht, die einen Myokardinfarkt erlitten hatten und entweder einer Betablocker- oder Placebogruppe zugeordnet wurden. Die günstige Wirkung von Betablockern wurde daraufhin verstärkt perioperativ untersucht. Eine frühe Studie, die einen günstigen Effekt von Betablockern in der perioperativen Phase zeigte, wurde an Patienten mit einem vorbestehenden Bluthochdruck durchgeführt (36). Weitere Hinweise auf die günstigen Effekte einer perioperativen Betablockade ergaben sich aus einer Studie an 50 Patienten, die koronarrevaskularisierend operiert wurden (37). Bei den Patienten wurde 24 bis 48

Stunden vor einer Operation Propranolol angesetzt und bis zum 30. postoperativen Tag fortgeführt. Es zeigte sich, daß Patienten der Propranololgruppe in der postoperativen Phase weniger Antihypertensiva benötigten und eine geringere Inzidenz von supraventrikulären oder ventrikulären Arrhythmien aufwiesen. Eine weitere frühe Studie wurde von Stone et al. Anfang der 90er Jahre durchgeführt (18). In dieser Studie wurden Patienten untersucht, die einen bisher unbehandelten Hypertonus aufwiesen und sich einem abdominalen oder gefäßchirurgischen Eingriff unterzogen. Die Patienten erhielten präoperativ entweder eine Einzeldosis Labetalol oder aber ein Placebopräparat. Es zeigte sich, daß in der Kontrollgruppe 11 von 39 Patienten intraoperativ eine myokardiale Ischämie aufwiesen, dagegen kam es nur bei 2 von 89 Patienten in der Labetalolgruppe zu dem Auftreten einer Myokardischämie (18). Die Studie wurde aber aus mehreren Gründen kritisiert. Die Gruppen waren sehr unterschiedlich, 89 Patienten wurden mit einem Betablocker behandelt und nur 39 Patienten mit Placebo. Darüber hinaus war die Studie nicht geblendet und eine Beeinflussung der Untersucher konnte nicht ausgeschlossen werden. Da es in der Kontrollgruppe intraoperativ häufiger zu tachykarden Phasen kam, wurde kritisiert, daß möglicherweise die Narkosetiefe nicht ausreichte. In einem begleitenden Editorial von Roizen wurde das Ergebnis jedoch für so bedeutend erachtet, daß er in der Titelzeile fragte: "Should we all have a sympathectomy at birth? Or at least preoperatively?" (38). Ähnliche Befunde wie für Propranolol ergaben sich auch für eine Vorbehandlung mit dem Betablocker Metoprolol (32).

Prospektive randomisierte Studien

Erst Mitte der 90er Jahre wurden randomisierte prospektive Studien zur perioperativen Betablockade veröffentlicht, die sich auch mit dem postoperativen Outcome beschäftigten. In einer Studie der Multi-center Study for Perioperative Ischemia Research Group (McSPI-Gruppe) um Mangano konnte erstmals ein Effekt eines Betablockers auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität nach einem nichtkardialen Eingriff nachgewiesen werden (39). Es wurden 200 Patienten untersucht, die sich gefäßchirurgischen, abdominalen, orthopädischen oder aber neurochirurgischen Eingriffen unterziehen mußten (Atenolol: n = 99, Placebo: n = 101). Einschlusskriterien waren unter anderem ein Risiko für eine koronare Herzerkrankung oder eine definitive Koronare Herzerkrankung (Tab. 2).

Atenolol wurde unmittelbar präoperativ in einer Dosis von 5 bzw. 10 mg intravenös verabreicht und danach zweimal täglich für 7 Tage weitergegeben. Sofern eine orale Nahrungsaufnahme möglich war, wurde auf eine einmalige Dosis von 50 bzw. 100 mg oral umgestellt. Die Studienmedikation wurde nur verabreicht, wenn die Herzfrequenz ≥ 55 Schläge pro Minute und der systolische Blutdruck ≥ 100 mm Hg war und kein Hinweis auf eine akute Herzinsuffizienz,

einen AV-Block III° oder einen Bronchospasmus bestand. Diese Kriterien wurden initial in der ISIS-1 definiert und für die perioperative Prophylaxe mit Atenolol übernommen (33). Endpunkte der Untersuchung waren die Mortalität bis zu zwei Jahre postoperativ sowie die Rate an Myokardinfarkten, Herzinsuffizienz, instabiler Angina und myokardialer Revaskularisierung.

Die Mortalität lag in der Atenololgruppe nach zwei Jahren deutlich niedriger (9%) als in der Kontrollgruppe (21%). Diese Risikoreduktion war bereits nach sechs Monaten erkennbar (keine kardialen Komplikationen in der Atenololgruppe, 12% in der Kontrollgruppe), danach wiesen die Überlebenskurven einen parallelen Verlauf auf (Abb. 3). An der Interpretation der Studie wurde aber auch Kritik geübt. Auch wenn kein signifikanter Unterschied im Ausgangszustand zwischen den Patienten in der Atenololgruppe und der Placebogruppe bestand, so gab es doch einen Trend zu mehr Vorerkrankungen in der Kontrollgruppe (40, 41). Darüber hinaus wurden in der Atenololgruppe mehr Patienten mit einem ACE-Hemmer sowie verschiedenen Betablockern behandelt. In der unmittelbaren postoperativen Phase konnte kein Unterschied der beiden Gruppen in bezug auf die Rate von Myokardinfarkten oder aber der kardialen Todesrate gezeigt werden (23). Dieser Kritikpunkt wurde aber von *Mangano* et al. selbst in der Diskussion relativiert. So wurde an den ersten beiden postoperativen Tagen eine reduzierte Inzidenz der Myokardischämie gefunden, von 9 gegenüber 32 Patienten ($p < 0,01$) und zwischen Tag 0 bis 7 lag die Inzidenz der Myokardischämie bei 16 Patienten in der Atenololgruppe und 37 Patienten in der Placebogruppe ($p = 0,004$). Es bleibt allerdings diskussionswürdig, warum eine einwöchige pharmakologische Intervention, deren Wirkung in der ISIS-1-Studie – also bei Patienten mit Myokardinfarkt – nach einem Jahr statistisch nicht mehr nachweisbar war, hier einen über zwei Jahre andauernden Effekt gezeigt hat.

Eine weitere große randomisierte und kontrollierte Studie wurde 1999 von der DECREASE-Studien-Gruppe um *Poldermans* et al. veröffentlicht (42). Während bei der Studie von *Mangano* Patienten eingeschlossen wurden, die sowohl ein Risiko für eine koronare Herzerkrankung als auch eine definitive koronare Herzerkrankung aufwiesen, wurden in der DECREASE-Studie ausschließlich Hochrisikopatienten eingeschlossen, die sich gefäßchirurgischen Eingriffen unterziehen mußten. Zu den Einschlusskriterien gehörten ein vorausgegangener Myokardinfarkt, eine Angina pectoris, eine frühere oder eine akute Herzinsuffizienz, ein Alter von über 70 Jahren, behandelte ventrikuläre Arrhythmien oder aber ein Diabetes mellitus. Alle Patienten, die mindestens einen Risikofaktor aufwiesen, wurden einer Dobutaminstreßchokardiographie (DSE) unterzogen. Alle Patienten, die eine positive DSE aufwiesen, wurden als Hochrisikopatienten eingeschätzt. Patienten wurden ausgeschlossen, wenn sie schon in Ruhe Wandbewegungsstörungen aufwiesen, ein Asthma bronchiale oder aber eine Dreifäß-

Tabelle 2: Definition des kardialen Risikopatienten nach *Mangano* (modifiziert nach (39)).

Risiko für KHK

Alter > 65 Jahre
Hypertension
Raucher
Serumcholesterol > 240 mg/dl
Diabetes mellitus

Definitive KHK

Myokardinfarkt in der Anamnese
Angina pectoris (typisch)
Angina pect. (atypisch) + positiver Belastungstest

Legende:

In der Untersuchung von *Mangano* et al. erhielten Patienten perioperativ Atenolol, die entweder drei Risikofaktoren für eine koronare Herzerkrankung (KHK) oder aber mindestens ein Zeichen einer definitiven KHK aufwiesen.

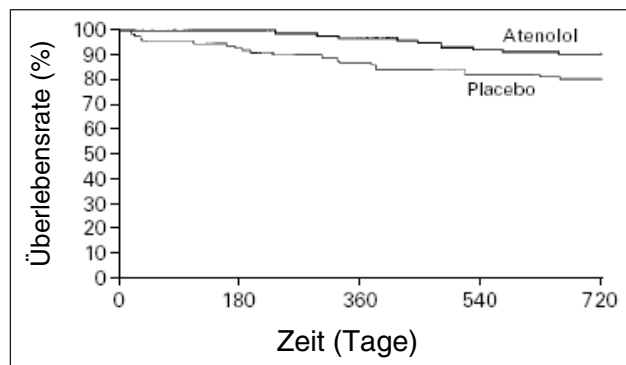


Abbildung 3: In einer prospektiven, randomisierten und kontrollierten Studie zeigten *Mangano* et al. (39) eine signifikant verbesserte Überlebensrate bei Patienten, denen perioperativ Atenolol verabreicht wurde, gegenüber einer Kontrollgruppe. Auch nach zwei Jahren war dieser Effekt noch deutlich ($p < 0,019$). Modifiziert nach (39).

erkrankung bzw. eine Hauptstammstenose aufwiesen. Auch Patienten, die bereits vor Eintritt in die Studie einen Betablocker erhielten, wurden nicht eingeschlossen. Insgesamt wurden in der Studie 112 Patienten untersucht. Von diesen Patienten erhielten 59 den Betablocker Bisoprolol, weitere 53 Patienten wurden einem Standardregime zugeführt. Diese Standardbehandlung orientierte sich an den Guidelines des American College of Cardiology und der American Heart Association (43). In der Bisoprololgruppe wurde eine Behandlung mit 5 mg p. o. eine Woche vor dem geplanten Eingriff gestartet. Wenn die Herzfrequenz nach einer Woche noch über 60 Schläge pro Minute lag, wurde die Dosis auf 10 mg pro Tag erhöht. Die Patienten erhielten kein Bisoprolol, wenn die Herzfrequenz unter 50 Schläge pro Minute abgefallen war oder aber der systolische Blutdruck unter 100 mm Hg lag. Endpunkte der Studie waren die Myokardinfarktrate sowie die kardiale Mortalität innerhalb der ersten 30 Tage nach der Operation.

Fort- und Weiterbildung

In der Kontrollgruppe starben neun Patienten aus kardialen Gründen innerhalb der perioperativen Phase (17%), dagegen starben nur zwei Patienten (3,4%) in der Bisoprololgruppe ($p = 0,02$). Ebenfalls neun Patienten in der Kontrollgruppe erlitten einen Myokardinfarkt (17%), dagegen kein Patient der Bisoprololgruppe ($p < 0,01$). Es zeigte sich, daß in der Bisoprololgruppe insgesamt deutlich weniger kardiale Komplikationen auftraten (3,4%) als in der Kontrollgruppe (34%) (Abb. 4). Die Studie wurde vorzeitig abgebrochen, da es nicht ethisch erschien, den Patienten der Kontrollgruppe weiterhin Bisoprolol vorzuenthalten.

Auch an dieser Studie von *Poldermans* wurde nachträglich Kritik geübt. Die Studie war nicht geblendet und wegen des vorzeitigen Studienabbruchs wurde nur eine geringe Patientenzahl eingeschlossen (112 von 266 geplanten Patienten). Daß sich ein derartig deutlicher Unterschied schon bei der kleinen Zahl eingeschlossener Patienten zeigte, ist darauf zurückzuführen, daß die Untersucher eine Patientenpopulation mit einem sehr hohen Risiko untersuchten. In einer vorangegangenen Studie konnten die gleichen Untersucher bereits zeigen, daß diese Patientenpopulation ein hohes Risiko für einen perioperativen kardial bedingten Tod von etwa 28% aufwies (44). Daher wurde gewarnt, von der DECREASE-Studie auf Patienten mit einem mittleren kardialen Risiko zu extrapolieren. Aufgrund der geringen Nebenwirkungsrate von Betablockern ist argumentiert worden, daß es vertretbar ist, Betablocker einer größeren Gruppe von Patienten auch mittleren Risikos zukommen zu lassen, ohne sie einer aufwendigen und potentiell risikoreichen Diagnostik zuzuführen und damit die Hochrisikopatienten indirekt einzuschließen (45). Es bleibt aber unklar, ob Patienten mit einem mittleren kardialen Risiko von der Betablockertherapie profitieren. Weiterhin wurde kritisiert, daß viele Krankenhäuser nicht die Möglichkeit haben, bei allen Risikopatienten in der Vorbereitung auf einen großen operativen Eingriff eine DSE oder eine äquivalente Ischämietestung durchzuführen (41).

Im Licht dieser Fragen unterzogen *Boersma* et al. die Daten aller im Rahmen der DECREASE-Studie gescreenten Patienten – also auch derer mit niedrigerem kardialen Risiko – einer retrospektiven Analyse bezüglich der Abhängigkeit kardialer Ereignisse von klinischen und streßchokardiographischen Risikoprädiktoren sowie der Betablockertherapie (46). Es wurden 1.351 konsekutive Patienten untersucht, von denen 846 Patienten mit mindestens einem der folgenden Risikofaktoren (Alter über 70 Jahre, Angina pectoris, vorangegangener Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz, behandelte ventrikuläre Arrhythmien, behandelter Diabetes mellitus oder eingeschränkte Belastbarkeit) einer DSE unterzogen wurden. Darüber hinaus wurden 245 weitere Patienten eingeschlossen, bei denen der behandelnde Arzt aufgrund von Risikofaktoren wie einer Hyperlipidämie oder Rauchen eine DSE für indiziert hielt. Insgesamt wurden also 1.091 Patienten mittels einer DSE untersucht. Von diesen erhielten 360 Patienten perioperativ

Betablocker, 301 Patienten waren bereits langfristig mit einem Betablocker versorgt. Von acht Patienten, die eine ausgesprochene Ruheangina bzw. Belastungsangina aufwiesen, wurden vier Patienten mit einem koronararteriellen Bypass therapiert, bevor der geplante Eingriff durchgeführt wurde. Zwei dieser vier Patienten verstarben während der Bypassoperation. Die anderen vier Patienten erhielten nur einen Betablocker und wurden dem gefäßchirurgischen Eingriff unterzogen. Alle vier Patienten überlebten den Eingriff ohne Komplikationen.

Endpunkt der Studie von *Boersma* war ein kardialer Tod bzw. ein nichtfataler Myokardinfarkt innerhalb der ersten 30 Tage nach dem operativen Eingriff. Es zeigte sich, daß eine anamnestisch aufgetretene Herzinsuffizienz der stärkste Prädiktor für ein postoperatives kardiales Ereignis war. Weitere wichtige Determinanten waren ein vorausgegangener Myokardinfarkt, ein vorausgegangenes zerebrovaskuläres Ereignis, derzeit vorhandene oder vorausgegangene Angina pectoris sowie ein Alter über 70 Jahre. Auch die Medikation der Patienten stellte einen Prädiktor für ein schlechteres Outcome dar. Bei der Analyse der Daten fiel auf, daß die Patienten, die keine DSE erhielten, also weniger als einen Risikofaktor nach *Lee* aufwiesen, eine statistisch signifikant geringere Rate von kardialen Todesfällen bzw. Myokardinfarkten aufwiesen (0,4%). Die Patienten, bei denen eine DSE durchgeführt wurde, aber keine neuen regionalen Wandbewegungsstörungen gezeigt werden konnten, hatten eine Komplikationsrate von 1,6%, dagegen hatten die Patienten, die neue regionale Wandbewegungsstörungen in der DSE aufwiesen in 13,5% der Fälle Komplikationen. Darüber hinaus zeigte sich, daß auch der Schweregrad der Wandbewegungsstörungen einen prädiktiven Charakter besaß. Bei Patienten mit neuen regionalen Wandbewegungsstörungen in ein bis vier Segmenten lag die Komplikationsrate bei 10,8%, dagegen bei Patienten die Wandbewegungsstörungen in > 4 Segmenten aufwiesen bei 23,9% (Abb. 5).

Liegt der Risikoscore zwischen 0 und 2 Punkten und werden perioperativ Betablocker verabreicht, so ist die Rate an kardialen Komplikationen gering (< 2%), unabhängig davon, ob eine DSE vorliegt. 83% aller Patienten in der *Boersma*-Studie gehörten in diese Kategorie. Liegt dagegen der Risikoscore bei 3 oder mehr Punkten, findet sich in der DSE keine neue Wandbewegungsstörung und werden Betablocker gegeben, so ist das Risiko immer noch relativ gering. Werden jedoch neben einem Risikoscore von mehr als 3 auch neue regionale Wandbewegungsstörungen in der DSE gefunden, haben diese Patienten auch mit einer Betablockerprophylaxe ein nicht unerhebliches kardiales Risiko (> 6%).

Die Studie bestätigt frühere Untersuchungen, bei denen gezeigt werden konnte, daß mit der DSE das kardiale Outcome nach einem chirurgischen Eingriff vorhergesagt werden kann. Da die Rate perioperativer kardialer Ereignisse bei Patienten mit weniger als 3 Punkten im Risikoscore, die einen Betablocker bekamen, bei unter 1% lag, ist es angebracht, bei diesen Patienten, die die Mehrheit aller Risikopatienten dar-

stellen, auf eine DSE zu verzichten (46). Wenn jedoch 3 oder mehr Punkte im klinischen Risikoscore erreicht werden, erlaubt die DSE eine weitere Differenzierung des Risikos. Treten keine neuen Wandbewegungsstörungen auf und erhalten diese Patienten einen Betablocker, so bleibt die Rate von kardialen Ereignissen in dieser Patientengruppe gering. Treten jedoch während der DSE neue Wandbewegungsstörungen auf, so erhöht sich das Risiko deutlich (> 6%). Lagten aber nur geringgradige Wandbewegungsstörungen vor (weniger als 4 Segmente), dann profitierten auch diese Patienten durch eine Prophylaxe mit Betablockern. Sind jedoch mehr als 4 Segmente in der DSE betroffen, kann auch die Gabe von Betablockern das Risiko von kardialen Komplikationen nicht mehr reduzieren. Bei diesen Patienten sollten weitergehende Untersuchungen durchgeführt werden und eventuell eine myokardiale Revaskularisierung angestrebt werden (Abb. 5). Ein weiteres Ergebnis der Studie zeigte, daß bei Patienten, die einen Risikoscore von 0 Punkten aufweisen, auch ohne perioperative Betablockertherapie nur in 1,2% perioperative Komplikationen auftreten. Die Autoren schließen, daß diese geringe Komplikationsrate vertretbar ist und daher diese Patienten ohne weitere Verzögerung und ohne Betablockade dem operativen Eingriff zugeführt werden können.

Postoperative Therapie mit Betablockern

Während sowohl in der Studie von *Mangano et al.* als auch in der Studie von *Poldermans et al.* die perioperative Betablockade untersucht wurde, sind in jüngerer Zeit auch kleinere Studien veröffentlicht worden, die den Effekt einer postoperativen Betablockade untersuchten.

In einer Studie von *Urban et al.* wurde der Einfluß einer postoperativen Betablockade mit Esmolol und Metoprolol untersucht (47). Es wurden 120 Patienten eingeschlossen, die sich einer Kniearthroplastie unterziehen mußten und von denen 60 der Betablockergruppe und 60 der Kontrollgruppe zugeordnet wurden. Alle Patienten hatten Risikofaktoren für eine koronare Herzerkrankung entsprechend der von *Mangano* (39) vorgeschlagenen Kriterien. Der operative Eingriff wurde in Epiduralanästhesie durchgeführt und postoperativ wurde eine Esmolo-/Placeboinfusion gestartet. Am Morgen des ersten postoperativen Tages wurden die Patienten auf eine orale Medikation mit Metoprolol/Placebo umgesetzt, die für mindestens 48 Stunden aufrechterhalten wurde.

Die Inzidenz postoperativer myokardialer Ischämien im Holter-EKG war auch ohne Betablockade relativ gering (10%) und lag niedriger als in anderen Studien (10, 15, 48, 49). Wahrscheinlich ist dies auf die Art des operativen Eingriffs zurückzuführen. So stellen operative Eingriffe im Bereich der Extremitäten ein geringeres Risiko dar als zum Beispiel gefäßchirurgische Eingriffe. Trotzdem zeigen die Resultate der Studie,

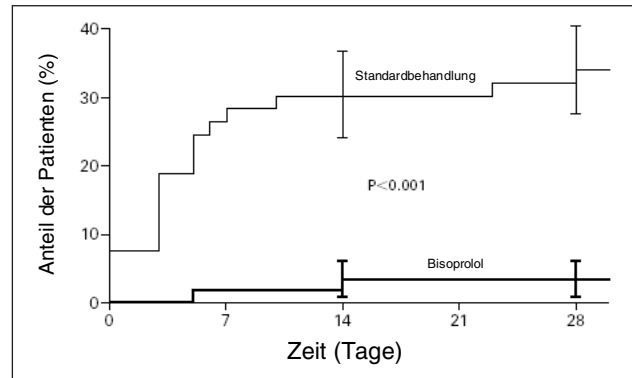


Abbildung 4: Perioperative Bisoprolol-Verabreichung. Kaplan-Meier-Kurven des Prozentsatzes der an kardialen Komplikationen verstorbenen Patienten bzw. Patienten mit einem Myokardinfarkt. Gegenüber der Gruppe der Patienten, die eine übliche Standardbehandlung erhielt, war überlebten in der Bisoprololgruppe signifikant mehr Patienten. Die Studie wurde vorzeitig abgebrochen, da es nicht ethisch erschien, Patienten der Kontrollgruppe Bisoprolol vorzuenthalten. Modifiziert nach (42).

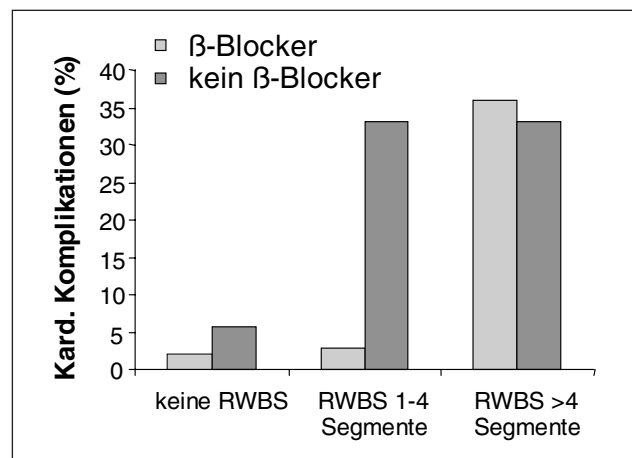


Abbildung 5: Risiko kardialer Komplikationen (kardialer Tod, Myokardinfarkt) in Abhängigkeit von dem Ergebnis der Dobutaminstresschokardiographie. In der Gruppe der Patienten, die nur ein geringes Risiko im "Revised cardiac risk index" aufweisen und die keine neuen regionalen Wandbewegungsstörungen (RWBS) aufweisen, ist das perioperative Risiko unabhängig von der Betablockade gering. Dagegen profitieren Patienten mit neuen Wandbewegungsstörungen in 1 - 4 Segmenten deutlich von einer perioperativen Verabreichung von Bisoprolol. Patienten mit neuen Wandbewegungsstörungen in mehr als 4 Segmenten scheinen dagegen von einer perioperativen Betablockade nicht mehr zu profitieren. Modifiziert nach (46).

daß kardiale Risikopatienten postoperativ weniger ischämische Perioden aufweisen, wenn sie mit einem Betablocker behandelt werden. Dies kennzeichnete sich insbesondere in der Phase der intensiven hämodynamischen Kontrolle mittels eines iv-Betablockerregimes, in der keine myokardialen Ischämien beob-

Fort- und Weiterbildung

achtet wurden. Auffällig war, daß in dieser Phase keine Herzfrequenzen von über 80 Schlägen pro Minute beobachtet wurden. Diese Herzfrequenzkontrolle kann wesentlich zur Reduktion der Inzidenz myokardialer Ischämien beigetragen haben. Darüber hinaus konnte auch an den beiden folgenden postoperativen Tagen die Inzidenz kardialer Ereignisse, zum Beispiel Angina, Herzinsuffizienz oder aber EKG-Veränderungen sowie ein Myokardinfarkt reduziert werden.

Ein ähnliches Ergebnis zeigte sich auch in einer Studie, in der der Effekt einer postoperativen Reduktion der Herzfrequenz durch eine intravenöse Therapie mit Esmolol untersucht wurde (50). Eingeschlossen wurden Patienten, die sich gefäßchirurgischen Eingriffen unterziehen mußten und präoperativ im Holter-EKG Zeichen einer Myokardischämie aufwiesen. Unmittelbar postoperativ wurde eine Esmolol-/Placebo-Infusion gestartet, mit dem Ziel, die Herzfrequenz 20% unterhalb der vorab bestimmten ischämischen Schwelle zu halten. Mittels dieses Regimes konnte die Inzidenz an Myokardischämien innerhalb der ersten 48 Stunden nach dem gefäßchirurgischen Eingriff deutlich reduziert werden (Ischämische Episoden: Esmolol 33%, Placebo 73%) (50). Obwohl in den beiden vorgestellten Studien kein Outcome untersucht wurde, deutet die Reduktion von Myokardischämien durch eine postoperativ begonnene Betablockade darauf hin, daß auch in dieser späten Phase ein therapeutischer Effekt möglich ist.

Perspektiven in der Diagnostik und Therapie des kardialen Risikopatienten

Derzeitige Richtlinien unterstützen die Verwendung nichtinvasiver Tests für eine myokardiale Ischämie bei Patienten, die ein mittleres Risiko für Komplikationen aufweisen (6, 43). Auch wenn in der aktuellen Studie von *Boersma* et al. speziell der Wert der DSE untersucht wurde, dürfte die Myokardszintigraphie unter Dipyridamolbelastung einen vergleichbaren Wert in der Risikostratifizierung haben (4). In der klinischen Praxis werden diese Verfahren je nach Verfügbarkeit alternativ eingesetzt, zumal die DSE aufgrund unterschiedlicher Schallverhältnisse nicht bei jedem Patienten mit ausreichender Qualität durchführbar ist. Eine Koronarangiographie bzw. eine Revascularisation wird bei Patienten durchgeführt, die positive Ergebnisse in der nichtinvasiven bzw. invasiven Diagnostik aufweisen. Bislang ist aber noch nicht gezeigt worden, daß dieses Vorgehen auch tatsächlich das Risiko vermindert (51). Wenn die Summe des Risikos der präoperativen Diagnostik und eventueller revascularisierender Eingriffe mit dem geringen Risiko kardialer Komplikationen bei den behandelten Patienten in der DECREASE-Studie (3,4%) verglichen wird, so erscheint es unwahrscheinlich, daß sich zukünftig ein aufwendiges und invasives Vorgehen auch bei mittlerem Risiko rechtfertigen läßt (52).

Weitere Untersuchungen zu diesem Thema sind aber dringend erforderlich.

Auch die Rolle der präoperativen nichtinvasiven Diagnostik ist in Frage gestellt worden (45). Da Betablocker im allgemeinen gut vertragen werden, im Verhältnis zu vielen anderen Medikamenten preiswert sind und auch bei langfristiger Verabreichung günstige Effekte bei koronaren Erkrankungen aufweisen, könnte in Zukunft allen Patienten, die aufgrund klinischer Hinweise ein erhöhtes kardiales Risiko aufweisen, ein Betablocker perioperativ verabreicht werden. Entsprechende Strategien wurden bereits 1996 vorgeschlagen (53). Die perioperative Risikostratifizierung kann anhand klinischer Daten, zum Beispiel anhand des "Revised cardiac risk index", durchgeführt werden.

Da die Datenlage derzeit eine koronare Revascularisierung zur perioperativen Risikominderung nicht unterstützt, sollte diese Therapiemaßnahme Patienten mit extremem Risiko, wie zum Beispiel bei instabiler Angina pectoris oder bei einem erkannten hohen Risiko anhand der nichtinvasiven Diagnostik vorbehalten sein. Es ist zu bedenken, daß die ausführliche Diagnostik sowie auch die darauf folgende Intervention ein höheres Risiko bergen können als der eigentlich geplante operative Eingriff (52). Zur Zeit wird aus diesem Grund eine Studie durchgeführt, bei der die prophylaktische Revascularisierung der Koronararterien bei diesen Patienten untersucht wird (54).

Für Hochrisikopatienten wie zum Beispiel gefäßchirurgische Patienten konnte gezeigt werden, daß sie von einer perioperativen Betablockade profitieren. Noch nicht vollständig ist aber die Frage geklärt, ob sich bei Patienten, die sich Eingriffen mit geringerem Risiko unterziehen und bei denen entsprechend weniger Komplikationen auftreten, ebenfalls Vorteile ergeben. Darüber hinaus ist noch unklar, zu welchem Zeitpunkt mit der perioperativen Betablockade begonnen werden sollte. Ist es ausreichend, erst am Operationstag zu beginnen oder gibt es ein besseres Outcome, wenn frühzeitig, das heißt zum Beispiel sieben Tage präoperativ, begonnen wird? Eventuell kann auch eine längere Phase der Vorbehandlung zu noch günstigeren Ergebnissen führen.

Ein weiterer Punkt, der bisher ungeklärt ist, ist das Absetzen der Betablockertherapie. In der Studie von *Mangano* et al. wurden die Betablocker für sieben Tage postoperativ verabreicht bzw. bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus, wenn diese vor dem siebten Tag erfolgte. Dagegen wurde in der Studie von *Poldermans* et al. die Bisoprololgabe für insgesamt 30 Tage postoperativ fortgesetzt. In beiden Studien gab es keine Hinweise auf negative Folgen nach dem Absetzen der Betablockertherapie. Es ist aber denkbar, daß nach Absetzen der Therapie ein sogenanntes Rebound-Phänomen auftritt, das die Patienten potentiell gefährden könnte. Es ist daher also möglich, daß zukünftige Studien zeigen, daß es zu einem vermehrten Auftreten von Myokardischämien oder aber von Myokardinfarkten kommt, wenn Betablocker postoperativ abgesetzt werden. Der Frage der Langzeitbehandlung

mit Betablockern bzw. des postoperativen Absetzens ist daher in Zukunft besondere Aufmerksamkeit zuzuwenden.

Generell wird die perioperative Betablockade von den chirurgischen Patienten gut vertragen. Insbesondere bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz, die noch vor wenigen Jahren als Kontraindikation für die Verabreichung von Betablockern galt, ist inzwischen ein therapeutischer Wandel eingetreten. Da gezeigt werden konnte, daß eine Betablockade sich gerade bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz günstig auswirken kann, ist die chronische, nicht aber die akute Herzinsuffizienz in jüngerer Zeit als Indikation für einen Betablocker anzusehen (55). Einschränkend ist aber anzumerken, daß die Dosierung des Betablockers einschleichend erfolgen sollte. Auch ein bestehender Diabetes mellitus wird heute nicht mehr als eine Kontraindikation für eine Betablockade angesehen. Die einzige derzeit noch bestehende Kontraindikation stellt das Asthma bronchiale dar. Selbst bei Patienten mit einer COPD konnte demonstriert werden, daß sich bei einer gleichzeitig auftretenden koronaren Herzerkrankung eine Betablockade günstig auswirken kann (56) (Abb. 6).

In einer retrospektiven Studie, die eine Analyse von über 200.000 Patienten vornahm, zeigte sich, daß das Überleben in der Gruppe von Patienten mit COPD, die aufgrund einer koronaren Herzerkrankung einen Betablocker erhielten, besser war als in der Gruppe, die eine COPD aufwies, aber keinen Betablocker erhielt (56). Die Richtlinien des American College of Physicians empfehlen zur Zeit, perioperativ bei kardialen Risikopatienten Betablocker zu verabreichen. Als Kontraindikationen finden sich auch hier nur das Asthma bronchiale bzw. die schwere COPD mit starkem Ansprechen auf β_2 -Stimulatoren (6). Insgesamt zeigt sich, daß Betablocker aber unter anderem aus Furcht vor Nebenwirkungen noch nicht ausreichend eingesetzt werden (57).

Die optimale Wahl des Betablockers ist zur Zeit noch unklar. Zur Vermeidung nichtkardialer Nebenwirkungen erscheint die Auswahl eines kardioselektiven Betablockers sinnvoll. Eine Auswahl innerhalb der Substanzgruppe könnte zunächst unter pharmakokinetischen Gesichtspunkten erfolgen. Wenn man ein Vorgehen wählt, bei dem ein Betablocker schon mehrere Tage vor der Operation verabreicht wird, kann man mit einer Substanz mit einer relativ langen Halbwertszeit problemlos ausreichende Plasmaspiegel erreichen. Je kürzer der Zeitraum bis zur Operation aber ist bzw. dann, wenn die Betablockade erst zur Operation oder sogar erst unmittelbar postoperativ gestartet wird, ist eine Substanz mit einer kurzen Halbwertszeit von Vorteil. Im anästhesiologischen Bereich sind mit der Substanz Esmolol gute Erfahrungen gemacht worden. Als eine Substanz mittlerer Wirkungsdauer ist dagegen das Metoprolol ebenfalls gut geeignet. Über die Dosierung der Betablockertherapie besteht zur Zeit noch keine Klarheit. So ist es sicherlich sinnvoll, eine Dosierung zu wählen, die eine ausreichende Sympathikolyse hervorruft. Dagegen sollten aber ungünstige Effekte wie

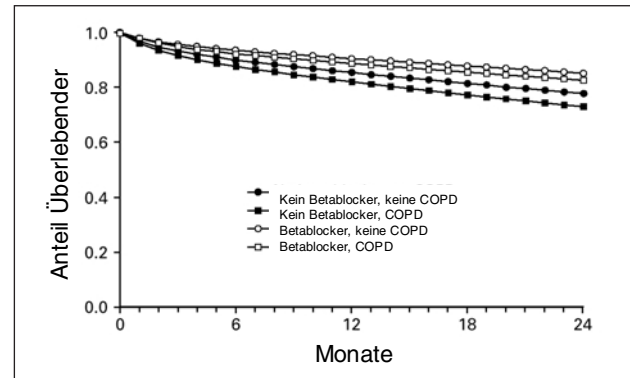


Abbildung 6: Überlebensrate von Patienten mit Myokardinfarkt in Abhängigkeit von einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) bzw. Betablocker verabreichung. Zu Beginn der Beobachtungszeit waren 201.752 Patienten am Leben, nach 24 Monaten 138.077. Es zeigte sich, daß Patienten mit einer COPD von der Verabreichung von Betablockern profitierten. Modifiziert nach (56).

eine Bradykardie oder Hypotension vermieden werden. Weitere Studien sind dringend erforderlich, um einen optimalen Dosierungsbereich festzulegen.

Wenn das Risiko der perioperativen Betablockierung, wie bereits dargestellt, sehr niedrig ist, so könnte man argumentieren, daß es sinnvoll ist, Betablocker an alle Patienten zu verabreichen, die oberhalb ein bestimmtes Lebensalter erreicht haben, keine Kontraindikationen aufweisen und bei denen ein elektiver großer chirurgischer Eingriff geplant ist. Zur Zeit gibt es aber keine Daten, die dieses Vorgehen unterstützen würden. So konnte zum Beispiel im nichtoperativen Bereich gezeigt werden, daß die Betablockertherapie für die sekundäre Prävention eines Myokardinfarktes, insbesondere bei Patienten mit einem Alter von über 60 Jahren und bei Patienten mit einem moderaten bis hohen Risiko für einen Reinfarkt oder aber einen kardialen Tod, indiziert ist (58).

Auch die Frage, ob die perioperative Betablockade Vorteile gegenüber anderen Strategien zur perioperativen Streßprophylaxe aufweist bzw. ob unterschiedliche Strategien der perioperativen Streßprophylaxe miteinander kombiniert werden sollten, ist bisher offen (59, 60). So stellen die α_2 -Adrenozeptoragonisten die einzige weitere medikamentöse Substanz dar, von der gezeigt werden konnte, daß sie zu einer Reduktion der perioperativen myokardialen Letalität führt (61). Eine Studie, die zeigt, ob eine Kombination aus Betablockern und α_2 -Adrenozeptoragonisten einen zusätzlichen Vorteil für den Patienten ergibt oder aber eine Gefährdung für den Patienten darstellt, wurde zur Zeit noch nicht durchgeführt (62). Auch über die Kombination einer Betablockade mit einer thorakalen Periduralanästhesie besteht zur Zeit noch Unklarheit (63).

Fort- und Weiterbildung

Literatur

1. *Tonner PH, Scholz J, Schulte am Esch J*: Anästhesiologische Aspekte des kardialen Risikopatienten bei extrakardialen Eingriffen. *Anästhesiologie und Intensivmedizin* 1996; 37: 373-85
2. *Zaugg M*: Kardioprotektion in der perioperativen Phase bei nichtkardialen Eingriffen. *Anaesthesist* 2000; 49: 570-85.
3. *Mangano DT*: Perioperative cardiac morbidity. *Anesthesiology* 1990; 72: 153-84
4. *Goldman L, Caldera D, Nussbaum S, Southwick F, Krogstad D, Murray B, Burke D, O'Malley T, Goroll A, Caplan C, Nolan J, Carabello B, Slater E*: Multifactorial index of cardiac risk in non-cardiac surgical procedures. *N Engl J Med* 1977; 297: 845-50
5. *Detsky A, Abrams H, Forbath N, Scott J, Hilliard J*: Cardiac assessment for patients undergoing noncardiac surgery. A multifactorial clinical risk index. *Arch Intern Med* 1986; 146: 2131-34
6. American College of Physicians: Clinical Guidelines Part I: Guidelines for assessing and managing the perioperative risk from coronary artery disease associated with major noncardiac surgery. *Ann Int Med* 1997; 127: 309-312
7. *Lee TH, Marcantonio ER, Mangione CM, Thomas EJ, Polanczyk CA, Cook EF, Sugarbaker DJ, Donaldson MC, Poss R, Ho KK, Ludwig LE, Pedan A, Goldman L*: Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. *Circulation* 1999; 100: 1043-9.
8. *Goldman L, Caldera DL, Nussbaum SR, Southwick FS, Krogstad D, Murray B, Burke DS, O'Malley TA, Goroll AH, Caplan CH, Nolan J, Carabello B, Slater EE*: Multifactorial index of cardiac risk in noncardiac surgical procedures. *N Engl J Med* 1977; 297: 845-50
9. *Raby K, Goldman L, Creager M, Cook E, Weisberg M, Whittemore A, Selwyn A*: Correlation between preoperative ischemia and major cardiac events after peripheral vascular surgery. *N Engl J Med* 1989; 321: 1296-1300
10. *Mangano DT, Browner WS, Hollenberg M, London MJ, Tubau JF, Tateo IM*: The Study of Perioperative Ischemia Research Group: Association of perioperative myocardial ischemia with cardiac morbidity and mortality in men undergoing noncardiac surgery. *N Engl J Med* 1990; 323: 1781-8
11. *Raby KE, Barry J, Creager MA, Cook EF, Weisberg MC, Goldman L*: Detection and significance of intraoperative and postoperative myocardial ischemia in peripheral vascular surgery. *JAMA* 1992; 268: 222-7
12. *Mangano DT, Browner WS, Hollenberg M, Li J, Tateo IM*: The Study of Perioperative Ischemia Research Group: Long-term cardiac prognosis following noncardiac surgery. *JAMA* 1992; 268: 233-9
13. *Landesberg G, Einav S, Christopherson R, Beattie C, Berlatzky Y, Rosenfeld B, Eidelman LA, Norris E, Anner H, Mosseri M, Cotev S, Luria MH*: Perioperative ischemia and cardiac complications in major vascular surgery: importance of the preoperative twelve-lead electrocardiogram. *J Vasc Surg* 1997; 26: 570-8.
14. *Mangano DT, Hollenberg M, Fegert G, Meyer ML, London MJ, Tubau JF, Krupski WC*: The Study of Perioperative Ischemia (SPI) Research Group: Perioperative myocardial ischemia in patients undergoing noncardiac surgery-I: Incidence and severity during the 4 day perioperative period. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 843-50
15. *Marsch SC, Schaefer HG, Skarvan K, Castelli I, Scheidegger D*: Perioperative myocardial ischemia in patients undergoing elective hip arthroplasty during lumbar regional anesthesia. *Anesthesiology* 1992; 76: 518-27
16. *Münzer T, Stimming G, Brucker B, Geel A, Heim C, Kreienbuhl G*: [Perioperative myocardial infarction and cardiac complications after noncardiac surgery in patients with prior myocardial infarction. I. Clinical data and diagnosis, incidence.]. *Anaesthesist* 1996; 45: 213-20.
17. *Slogoff S, Keats AS*: Does chronic treatment with calcium entry blocking drugs reduce perioperative myocardial ischemia? *Anesthesiology* 1988; 68: 676-80
18. *Stone JG, Foex P, Sear JW, Johnson LL, Khambatta HJ, Triner L*: Myocardial ischemia in untreated hypertensive patients: effect of a single small oral dose of a beta-adrenergic blocking agent. *Anesthesiology* 1988; 68: 495-500
19. *Sbarigia E, DarioVizza C, Antonini M, Speciale F, Maritti M, Fiorani B, Fedele F, Fiorani P*: Locoregional versus general anesthesia in carotid surgery: is there an impact on perioperative myocardial ischemia? Results of a prospective monocentric randomized trial. *J Vasc Surg* 1999; 30: 131-8.
20. *Sear JW, Foex P, Howell SJ*: Effect of chronic intercurrent medication with beta-adrenoceptor blockade or calcium channel entry blockade on postoperative silent myocardial ischemia. *Br J Anaesth* 2000; 84: 311-5.
21. *Mangano DT, Wong MG, London MJ, Tubau JF, Rapp JA*: Perioperative myocardial ischemia in patients undergoing noncardiac surgery-II: Incidence and severity during the 1st week after surgery. The Study of Perioperative Ischemia (SPI) Research Group. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 851-7
22. *Mangano DT*: Preoperative assessment of the patient with cardiac disease. *Curr Opin Cardiol* 1995; 10: 530-42
23. *Wallace A, Layug B, Tateo I, Li J, Hollenberg M, Browner W, Miller D, Mangano DT*: Prophylactic atenolol reduces postoperative myocardial ischemia. McSPI Research Group. *Anesthesiology* 1998; 88: 7-17
24. *Sametz W, Metzler H, Gries M, Porta S, Sadjak A, Supanz S, Juan H*: Perioperative catecholamine changes in cardiac risk patients. *Eur J Clin Invest* 1999; 29: 582-7
25. *Zaugg M, Tagliente T, Lucchinetti E, Jacobs E, Krol M, Bodian C, Reich DL, Silverstein JH*: Beneficial effects from beta-adrenergic blockade in elderly patients undergoing noncardiac surgery. *Anesthesiology* 1999; 91: 1674-86
26. *Prys-Roberts C, Foex P, Biro GP, Roberts JG*: Studies of anaesthesia in relation to hypertension. V. Adrenergic beta-receptor blockade. *Br J Anaesth* 1973; 45: 671-81
27. *Dawood MM, Gupta DK, Southern J, Walia A, Atkinson JB, Eagle KA*: Pathology of fatal perioperative myocardial infarction: implication regarding pathophysiology and prevention. *Int J Cardiol* 1996; 57: 37-44
28. *Rabhani R, Topol EJ*: Strategies to achieve coronary arterial plaque stabilization. *Cardiovasc Res* 1999; 41:
29. *von der Lippe G, Lund-Johanson P, Kjekhus J*: Effect of timolol on late ventricular arrhythmias after acute myocardial infarction. *Acta Med Scand* 1981; 651: 253-63
30. *Kjekhus J, Gullestad L*: Heart rate as a therapeutic target in heart failure. *Eur Heart J* 1999; 1: H64-H69
31. *Bedford RF, Feinstein B*: Hospital admission blood pressure: a predictor for hypertension following endotracheal intubation. *Anesth Analg* 1980; 59: 367-70
32. *Pasternack P, Grossi E, Baumann F, Riles T, Lamparello P, Giangiola G, Primis L, Mintzer R, Imparato A*: Beta-blockade to decrease silent myocardial ischemia during peripheral vascular surgery. *Am J Surg* 1989; 158: 113-6
33. First International Study of Infarct Survival Collaborative Group: Randomised trial of intravenous atenolol among 16027 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS 1. *Lancet* 1986; 2: 57-65
34. *Pepine CJ, Cohn PF, Deedwania PC, Gibson RS, Handberg E, Hill JA, Miller E, Marks RG, Thadani U*: Effects of treatment on outcome in mildly symptomatic patients with ischemia during daily life. The Atenolol Silent Ischemia Study (ASIST). *Circulation* 1994; 90: 762-8.
35. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 9-13
36. *Smulyan H, Weinberg SE, Howanowitz PJ*: Continuous pro-

- pranolol infusion following abdominal surgery. *Jama* 1982; 247: 2539-42
37. *Hammon JW, Wood AJ, Prager RL, Wood M, Muirhead JJ, Bender HW*: Perioperative beta-blockade with propranolol: reduction in myocardial oxygen demands and incidence of atrial and ventricular arrhythmias. *Ann Thorac Surg* 1984; 38: 363-7
38. *Roizen MF*: Should we all have a sympathectomy at birth? Or at least preoperatively? *Anesthesiology* 1988; 68: 482-4
39. *Mangano DT, Layug EL, Wallace A, Tateo I*: The Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group: Effect of atenolol on mortality and cardiovascular morbidity after noncardiac surgery. *N Engl J Med* 1996; 335: 1713-1720
40. *Leung JM, Manku K*: Prophylactic therapy of perioperative myocardial ischemia. *Curr Anesthesiol Rep* 2000; 2: 77-85
41. *Howell SJ, Sear JW, Foex P*: Peri-operative beta-blockade: a useful treatment that should be greeted with cautious enthusiasm. *Br J Anaesth* 2001; 86: 161-4
42. *Poldermans D, Boersma E, Bax JJ, Thomson IR, van de Ven LL, Blankensteijn JD, Baars HF, Yo TI, Trocino G, Vigna C, Roelandt JR, van Urk H*: The effect of bisoprolol on perioperative mortality and myocardial infarction in high-risk patients undergoing vascular surgery. Dutch Echocardiographic Cardiac Risk Evaluation Applying Streß Echocardiography Study Group. *N Engl J Med* 1999; 341: 1789-94
43. *Eagle KA, Brundage BH, Chaitman BR, Ewy GA, Fleisher LA, Hertzner NR, Leppo JA, Ryan T, Schlant RC, Spencer WH, 3rd, Spittell JA, Jr., Twiss RD, Ritchie JL, Cheitlin MD, Gardner TJ, Garson A, Jr., Lewis RP, Gibbons RJ, O'Rourke RA, Ryan TJ*: Guidelines for perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery. Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Committee on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery. *Circulation* 1996; 93: 1278-317
44. *Poldermans D, Arnese M, Fioretti PM, Salustri A, Boersma E, Thomson IR, Roelandt JR, van Urk H*: Improved cardiac risk stratification in major vascular surgery with dobutamine-atropine stress echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 648-53
45. *Lee TH*: Reducing cardiac risk in noncardiac surgery. *N Engl J Med* 1999; 341: 1838-40
46. *Boersma E, Poldermans D, Bax JJ, Steyerberg EW, Thomson IR, Banga JD, van De Ven LL, van Urk H, Roelandt JR*: Predictors of cardiac events after major vascular surgery: Role of clinical characteristics, dobutamine echocardiography, and beta-blocker therapy. *JAMA* 2001; 285: 1865-73
47. *Urban MK, Markowitz SM, Gordon MA, Urquhart BL, Kligfield P*: Postoperative prophylactic administration of beta-adrenergic blockers in patients at risk for myocardial ischemia. *Anesth Analg* 2000; 90: 1257-61
48. *Roy W, Edelist G, Gilbert B*: Myocardial ischemia during noncardiac surgical procedures in patients with coronary artery disease. *Anesthesiology* 1979; 51: 393-7
49. *Ebert TJ, Kharasch ED, Rooke GA, Shroff A, Muzi M*: Myocardial ischemia and adverse cardiac outcomes in cardiac patients undergoing noncardiac surgery with sevoflurane and isoflurane. Sevoflurane Ischemia Study Group. *Anesth Analg* 1997; 85: 993-9
50. *Raby KE, Brull SJ, Timimi F, Akhtar S, Rosenbaum S, Naimi C, Whitemore AD*: The effect of heart rate control on myocardial ischemia among high-risk patients after vascular surgery. *Anesth Analg* 1999; 88: 477-82
51. *Mangano DT*: Preoperative risk assessment: many studies, few solutions. Is a cardiac risk assessment paradigm possible? *Anesthesiology* 1995; 83: 897-901
52. *Krupski WC, Nehler MR, Whitehill TA, Lawson RC, Strecker PK, Hiatt WR*: Negative impact of cardiac evaluation before vascular surgery. *Vasc Med* 2000; 5: 3-9
53. *Bodenheimer MM*: Noncardiac surgery in the cardiac patient: what is the question? *Ann Intern Med* 1996; 124: 763-6
54. *McFalls EO, Ward HB, Krupski WC, Goldman S, Littooy F, Eagle K, Nyman JA, Moritz T, McNabb S, Henderson WG*: Prophylactic coronary artery revascularization for elective vascular surgery: study design. Veterans Affairs Cooperative Study Group on Coronary Artery Revascularization Prophylaxis for Elective Vascular Surgery. *Control Clin Trials* 1999; 20: 297-308
55. *Bristow MR*: Beta-adrenergic receptor blockade in chronic heart failure. *Circulation* 2000; 101: 558-69
56. *Gottlieb SS, McCarter RJ, Vogel RA*: Effect of beta-blockade on mortality among high-risk and low-risk patients after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339: 489-97
57. *Warltier DC*: Beta-adrenergic-blocking drugs: incredibly useful, incredibly underutilized. *Anesthesiology* 1998; 88: 2-5
58. *Frishman WH, Cheng A*: Secondary prevention of myocardial infarction: role of beta-adrenergic blockers and angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Am Heart J* 1999; 137: 25-34
59. *Loick HM, Schmidt C, Van Aken H, Junker R, Erren M, Berendes E, Rolf N, Meissner A, Schmid C, Scheld HH, Mollhoff T*: High thoracic epidural anesthesia, but not clonidine, attenuates the perioperative stress response via sympatholysis and reduces the release of troponin T in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Anesth Analg* 1999; 88: 701-9
60. *Zalunardo MP, Zollinger A, Szelloe P, Spahn DR, Seifert B, Pasch T*: Kardiovaskuläre Stressprotektion während der Anästhesieeinleitung. *Anaesthesist* 2001; 50: 21-5
61. *Oliver MF, Goldman L, Julian DG, Holme I*: Effect of mivazerol on perioperative cardiac complications during non-cardiac surgery in patients with coronary heart disease: the European Mivazerol Trial (EMIT). *Anesthesiology* 1999; 91: 951-61
62. *Tonner PH, Scholz J*: Pre-anaesthetic administration of alpha2-adrenoceptor agonists. In: Alpha2-adrenoceptor agonists in Anaesthesia and Intensive Care. P. H. Tonner and J. Scholz (Hrsg). Balliere Tindall, London 2001
63. *Möllhoff T, Theilmeier G, Van Aken H*: Regional anaesthesia in patients at coronary risk for noncardiac and cardiac surgery. *Curr Opin Anaesthesiol* 2001; 14: 17-25.

Korrespondenzadresse:

Priv.-Doz. Dr. med. Peter H. Tonner
Klinik für Anästhesiologie und
Operative Intensivmedizin
Universitätsklinikum Kiel
Schwanenweg 21
D-24105 Kiel.

Antworten CME 9/01 (Heft 12/2001)

Frage 1 : d	Frage 4 : e	Frage 7 : e	Frage 10 : d
Frage 2 : e	Frage 5 : c	Frage 8 : b	
Frage 3 : e	Frage 6 : a	Frage 9 : c	

Multiple-Choice-Fragen

1. **Welcher Faktor gehört nicht zum "Revised cardiac risk index" nach Lee?**
 - a) Hochrisiko - Operation
 - b) Zerebraler Insult
 - c) Kardiales Lungenödem
 - d) Z. n. Herzinfarkt
 - e) Diabetes mellitus
2. **Wann treten perioperative Myokardischämien am häufigsten auf?**
 - a) Präoperativ
 - b) Intraoperativ
 - c) Postoperativ
 - d) A und C sind richtig
 - e) B und C sind richtig
3. **Welcher Effekt wird nicht durch Betablocker hervorgerufen?**
 - a) Reduktion der Herzfrequenz
 - b) Reduktion des Blutdrucks
 - c) Diuresesteigerung
 - d) Plaquestabilisierung
 - e) Antiarrhythmische Wirkung
4. **Welche Effekte werden nicht durch erhöhte Katecholaminspiegel hervorgerufen?**
 - a) Steigerung des Sauerstoffverbrauchs
 - b) Reduktion des Afterloads
 - c) Hyperkoagulabilität
 - d) Freisetzung von Adhäsionsmolekülen
 - e) Herzrhythmusstörungen
5. **Welche Substanzgruppe/Maßnahme kann eine günstige perioperative Streßmodulation bewirken?**
 - a) Alpha2-Adrenozeptoragonisten
 - b) Betablocker
 - c) Thorakale Periduralanästhesie
 - d) Opiode
 - e) A - D alle sind richtig
6. **Bei welcher Vorerkrankung sollte man Betablocker nicht einsetzen:**
 - a) Herzinsuffizienz
 - b) Asthma bronchiale
 - c) Diabetes mellitus
 - d) COPD
 - e) AV-Block I°
7. **Anhand der Studie von Boersma et al. (46) wurde gezeigt, daß:**
 - a) Patienten der Gruppe I auf jeden Fall perioperativ Betablocker erhalten sollten
 - b) Patienten der Gruppe II von perioperativen Betablockern profitieren können
 - c) Patienten der Gruppe IV von perioperativen Betablockern profitieren
 - d) Patienten der Gruppe I einer invasiven präoperativen Diagnostik zugeführt werden sollen
 - e) neue Wandbewegungsstörungen im DSE keinen Einfluß auf das perioperative Risiko haben
8. **Patienten der Klasse III im "Revised cardiac risk index" nach Lee haben**
 - a) 2,0% perioperatives Risiko für eine kardiale Komplikation
 - b) 6,6% perioperatives Risiko für eine kardiale Komplikation
 - c) 10,8% perioperatives Risiko für eine kardiale Komplikation
 - d) 3 - 4 unabhängige Risikofaktoren
 - e) eine Niereninsuffizienz
9. **Welche Aussage ist korrekt:**
 - a) Atenolol eignet sich besser als Bisoprolol für eine perioperative Betablockade
 - b) Eine postoperative Outcomeverbesserung konnte für Atenolol gezeigt werden
 - c) Bisoprolol ist nur für die Protektion von Hochrisikopatienten geeignet
 - d) Die Überlebensrate von KHK-Patienten mit COPD wird durch Betablocker gesenkt
 - e) Bei der perioperativen Anwendung von Betablockern treten keine Rebound-Phänomene auf.

Auswertungsbogen für die zertifizierte Fortbildung (CME 4/02)
(aus Heft 4/2002)

BITTE DEUTLICH IN DRUCKBUCHSTABEN AUSFÜLLEN

Mitgliedsnummer (bitte immer angeben):

Name: _____

Straße _____

PLZ, Ort _____

Fax: _____ Email: _____

An dieser Auswertung können alle Mitglieder der DGAI und/oder des BDA teilnehmen. Eine korrekte Auswertung ist jedoch nur bei **Angabe der Mitgliedsnummer** möglich. Diese finden Sie auf Ihrer Mitgliedskarte oder auf dem Adressaufkleber Ihrer Zeitschrift, in der Mitte der 3. Zeile (siehe unten).

Der Fragebogen bezieht sich auf den vorstehenden Weiter- und Fortbildungsbeitrag. Die richtigen Antworten werden in der „Anästhesiologie & Intensivmedizin“ publiziert. Die Teilnahme an dieser Auswertung wird Ihnen zu Beginn des folgenden Kalenderjahres attestiert. Sie erhalten einen Fortbildungspunkt je Weiterbildungsbeitrag, wenn mindestens 60% der Fragen richtig beantwortet wurden.

Pro Fragebogen wird eine Bearbeitungsgebühr von 2,56 € berechnet. Diese ist am Ende des Jahres bei Erhalt des Fortbildungszertifikats zu zahlen.

Die Bearbeitung erfolgt für Sie kostenlos, falls sie Ihre Antworten online unter folgender Adresse einreichen*:
<http://cme.anaesthesisten.de>

Gleichzeitig erhalten Sie bei Online-Einreichung die Auswertung der Fragebogen per E-mail zugesandt.

Fortbildungszertifikate werden durch die DAAF im Auftrag der Landesärztekammer Westfalen-Lippe ausgestellt. Sie werden auch von anderen Ärztekammern im Rahmen der jeweiligen Bestimmungen anerkannt.

Einsendeschluß ist der **30.06.2002**.

Bitte senden Sie uns den Fragebogen **online (<http://cme.anaesthesisten.de>)** oder **per Fax (09 11 / 393 81 95)** zurück.

MUSTER

DIOmed Verlags GmbH	Obere Schmiedgasse 11	DE-90403 Nürnberg
PvSt. DPAG	B 2330	Entgelt bezahlt
01/02	012345	000

↑
Mitgliedsnummer

Antwortfeld

	a	b	c	d	e
Fragen	1				
	2				
	3				
	4				
	5				
	6				
	7				
	8				
	9				

Hinweis:

Bei den Multiple-Choice-Fragen können zum Teil auch mehrere Antworten richtig sein!