

Leserbrief zum Beitrag von J. Möllenheim und W. Schlack:

## Perioperative Therapie mit Betablockern und ACE-Hemmern: Wann – wann nicht?

Anästh Intensivmed 2004;45:607-619

J. Möllenheim und W. Schlack stellen in ihrem Artikel sehr übersichtlich das aktuelle Wissen über den Stellenwert der perioperativen Therapie mit Betablockern dar [1]. Sie schlussfolgern: „Auch wenn sie vielerorts noch nicht den Eingang in die klinische Routine gefunden hat, so ist die perioperative Betablockade heute für Risikopatienten als Standardtherapie zu fordern, sofern keine Kontraindikationen vorliegen.“

In unserer Klinik beschäftigt sich eine Arbeitsgruppe intensiv mit der Thematik, kann sich aber dieser Forderung (noch) nicht uneingeschränkt anschließen. Im Wesentlichen stützen sich die Empfehlungen auf fünf randomisiert kontrollierte Studien, welche in einer Meta-Analyse von Auerbach und Goldmann verglichen wurden [2]. Auerbach und Goldmann schlussfolgerten, dass nach dem jetzigen Kenntnisstand die perioperative Gabe von Betablockern wahrscheinlich die kardiale Morbidität und Mortalität senkt, betonten aber gleichzeitig, dass die Datenlage hierzu noch sehr dünn ist und weitere Studien mit größeren Patientenzahlen notwendig sind. In einem Editorial im British Journal of Anaesthesia [3] und in Briefwechseln in Anesthesia & Analgesia [4] und Anesthesiology [5] wird bereits ausführlich die Problematik dieser bisherigen Studien diskutiert.

Die größte Aufmerksamkeit haben sicherlich die Studien von Poldermans [6] und Mangano [7] erfahren. Poldermans beschränkte sich jedoch auf eine selektierte Population von per Stressecho identifizierten kardialen Hochrisiko-Patienten vor einer elektiven Hochrisiko-Gefäßoperation. Die von Poldermans erwartete Rate an perioperativen kardialen Ereignissen lag bei 28%. Ausgeschlossen wurden Patienten, die bereits auf Betablocker eingestellt waren. Entsprechend dramatisch waren die Ergebnisse bezüglich einer relativen Risikoreduktion während des 30 Tage Follow-up (90% für Tod kardialer Genese und Herzinfarkt) und deutlich besser als bei einer Langzeit-Betablockertherapie (NNT: Poldermans 8.3, Mangano 3.2 versus 42 bei Postinfarkt-Betablockade [8]). Außerdem erhielten die Patienten im Falle eines kardialen Ereignisses keine Revaskularisierungsmaßnahmen. Ein Vorgehen, dass nicht der klinischen Praxis entspricht und die Ergebnisse an sich in Frage stellt [9, 10]. Mangano fand zwar keinen Unterschied in der Mortalität während des Krankenhausaufenthaltes, aber eine relative Reduktion um 55% bei Betrachtung der folgenden zwei Jahre [7]. Allerdings wurden Patienten mit präoperativer Betablockade in die Kontrollgruppe randomisiert, war die koronare Herzkrankheit der Patienten der Betablocker-Gruppe bei Studieneinschluss weniger ausgeprägt (geringere Rate an Diabetikern), erhielten diese Patienten häufiger

ACE-Hemmer und unterbrachen seltener die Betablocker-Therapie. Es gibt bisher erst eine als Abstract publizierte randomisierte, Placebo-kontrollierte, prospektive Studie, die untersucht hat, ob eine perioperative Betablockade bei unselektierten Risikopatienten Vorteile bringt [11]. Die Studie ist noch nicht abgeschlossen, aber die ersten Ergebnisse stützen nicht die Forderung nach einer generellen Betablockade. Die einzigen signifikanten Unterschiede waren der höhere Anteil von intraoperativen Bradykardien (53/247 versus 19/259,  $p=0,00001$ ) und Hypotensionen (84/247 versus 26/250,  $p=0,0046$ ). Weiterhin wird momentan eine Studie (POISE = PeriOperative ISchemic Evaluation) durchgeführt, in der 10.000 Patienten aus sechs Ländern auf die Effektivität der perioperativen Betablockade evaluiert werden sollen [5].

Soll eine perioperative Betablockade bereits heute für Risikopatienten als Standardtherapie gefordert werden? Die Zaghaftheit der Umsetzung auch im deutschsprachigen Raum zeigt die Unsicherheit bezüglich der Studiensituation („to know and not to act is not to know“). Daher ist die Antwort auf die Frage im Titel des Artikels von J. Möllenheim und W. Schlack „Wann - wann nicht?“: Nach der Evaluation einer groß angelegten Langzeitstudie. Neben Kosten-Nutzen-Überlegungen sollte unser ärztliches Tun auch von dem Prinzip des nihil nocere geleitet werden. Aus der vorhandenen Datenlage eine allgemeine, perioperative Betablockade bei Risikopatienten zu fordern ist wahrscheinlich verfrüht.

### Literatur

1. Möllenheim J, Schlack W. Perioperative Therapie mit Betablockern und ACE-Hemmern: Wann – wann nicht? Anästh Intensivmed. 2004;45:607-619.
2. Auerbach AD, Goldman L. -Blockers and reduction of cardiac events in noncardiac surgery. JAMA. 2002;287:1435-44.
3. Howell SJ, Sear JW, Foëx P. Peri-operative beta-blockade: a useful treatment that should be greeted with cautious enthusiasm. Br J Anaesth. 2001;86:161-4.
4. Jacka MJ, Schricker T, Warriner B, Hudson R. More conclusive large-scale trials necessary before recommending use of beta blockade in patients at risk. Anesth Analg. 2004;98:269-70.
5. A large trial is vital to prove perioperative [beta]-blockade effectiveness and safety before Widespread Use. Anesthesiology. 2004;101:803-6.
6. Poldermans D, Boersma E, Bax JJ, Thomson IR, van de Ven LL, Blankensteijn JD, et al. The effect of bisoprolol on perioperative mortality and myocardial infarction in high-risk patients undergoing vascular surgery. Dutch Echocardiography Study Group. N Engl J Med. 1999;341:1789-94.
7. Mangano DT, Layug EL, Wallace A, Tateo I. Effect of etenolol on mortality and cardiovascular morbidity after noncardiac surgery. Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. N Engl J Med. 1996;335:1713-20.

8. Freemantle N, Cleland J, Young P, Mason J, Harrison J. Beta blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ*. 1999;26:1730-7.
9. Litwack RS, Gilligan DM, DeGruttola V. Beta-blockade for patients undergoing vascular surgery. *N Engl J Med*. 2000;342:1051-2.
10. Feldman T, Fusman B, Mckinsey JF. Beta-blockade for patients undergoing vascular surgery. *N Engl J Med*. 2000;342:1052-3.
11. Yang H, Raymer K, Butler R, Parlow J, Roberts M. Metoprolol after vascular surgery. *Can J Anesth*. 2004;51:A4.

**Korrespondenzadresse:**

*M.Hübler, S.N. Stehr und T. Koch*

Klinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie  
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus  
Fetscherstraße 74

D-01307 Dresden

Tel.: 0351 / 458-2785

Fax.: 0351 / 458-4336

E-Mail: Matthias.Huebler@uniklinikum-dresden.de

## Stellungnahme zum Leserbrief von M. Hübler, S.N. Stehr und T. Koch

### Perioperative Therapie mit Betablockern: nil nocere oder Standard

Wir bedanken uns für die Kommentare von *Hübler* und Mitautoren, die wir mit Interesse zur Kenntnis genommen haben.

Folgendes sei dazu angemerkt:

Die wegweisenden Studien von *Mangano* (1) und *Poldermanns* (2) sind bereits mit all ihren Stärken und Schwächen vielerorts ausführlich und kontrovers diskutiert worden. *Poldermanns* untersuchte unbestrittenmaßen Hochrisikopatienten, was den ausgeprägten protektiven Effekt einer perioperativen Betablockade erklärt. Diese Studie ist Grundlage einer aktuellen Klasse-I-Empfehlung des American College of Cardiology (ACC) und der American Heart Association (AHA), die besagt, dass Patienten, die sich einer nichttherapeutischen Operation unterziehen müssen, Tage bis Wochen vor einem elektiven gefäßchirurgischen Eingriff einen Betablocker erhalten sollen (3). In der Studie von *Poldermanns* (2) wurde die Inzidenz einer perioperativen kardialen Komplikation (Myokardinfarkt bzw. Tod kardialer Ursache) durch die perioperative Betablockertherapie von 34 % in der Kontrollgruppe dramatisch auf 3,4 % gesenkt. In Anbetracht dessen muss sogar die Frage gestellt werden, inwieweit eine präoperative Revaskularisation mit dem kumulativen Risiko einer Koronarangiographie, koronaren Bypass- und einer anschließenden gefäßchirurgischen Operation von Nutzen ist.

Zur Untersuchung von *Mangano* (1) ist anzumerken, dass wir bereits in unserem Übersichtsartikel aufgezeigt haben, dass ihr wesentlicher Schwachpunkt darin besteht, dass eine bereits präoperativ bestehende Betablockertherapie nach Randomisierung in die Kontrollgruppe abgesetzt wurde. *Hübler* und Mitarbeiter führen weiterhin an, dass Patienten der Kontrollgruppe eine ausgeprägtere KHK hatten (mehr Diabetiker) und dass Unterschiede in der kardialen Medikation bei Studieneinschluss die Ergebnisse beeinflusst hätten. Die Anzahl der Diabetiker unterschied sich bei Studieneinschluss nicht signifikant zwischen den Gruppen

(28 Patienten in der Atenololgruppe vs. 35 Patienten in der Kontrollgruppe,  $P=0,36$ ). Patienten der Atenololgruppe erhielten vor Studieneinschluss häufiger Antihypertensiva.

Wir schließen uns voll und ganz den aktuellen Empfehlungen der AHA/ACC an, die aufgrund der bislang vorliegenden Untersuchungen schlussfolgern, dass zur Zeit eine Therapie mit Betablockern bei Patienten, die bekanntermaßen einen unbehandelten Hypertonus, eine KHK oder aber Risikofaktoren für eine KHK aufweisen, perioperativ eingeleitet werden sollte (Klasse-IIa-Empfehlung).

Wir stimmen zwar prinzipiell dem Ansatz zu, dass zur Diskussion der Problematik insbesondere die bereits kommentierten Untersuchungen berücksichtigt werden (1, 2), die „harte Outcomevariablen“, wie z.B. Tod bzw. perioperativer Myokardinfarkt, untersuchen. Dennoch sei angemerkt, dass bereits mehrfach überzeugend nachgewiesen werden konnte, dass eine Betablockertherapie die Inzidenz perioperativer Myokardischämien reduziert (4), wobei zugleich ein Zusammenhang zwischen Auftreten perioperativer Myokardischämien und kardialen Komplikationen gezeigt wurde (5). Natürlich bleibt die Frage nach Ursache und Wirkung letztlich bestehen. Dazu sei jedoch angemerkt, dass ein Studiendesign zur Beantwortung dieser Frage ethisch kaum zu vertreten wäre: Es müssten prospektiv randomisiert bei Patienten perioperative Myokardischämien induziert werden, um die Auswirkung auf die Häufigkeit perioperativer kardialer Komplikationen zu untersuchen.

*Hübler* und Mitautoren führen an, dass in der bislang nur als Abstract publizierten Untersuchung von *Yang et al.* gezeigt wurde, dass Betablocker bei unselektierten Risikopatienten zwar nicht protektiv wirken, aber Bradykardien und Hypotensionen induzieren (6). In den Untersuchungen von *Mangano* (1) und *Poldermanns* (2) kam es hingegen unter Betablockertherapie nicht zu einem gehäuften Auftreten von therapiepflichtigen Nebenwirkungen, sofern die beschriebenen Kontraindikationen und Dosierungsempfehlungen beachtet wurden. Die Empfehlungen der ACC/AHA sehen vor, dass eine Betablockertherapie so titriert werden sollte, dass eine Ruheherzfrequenz von 50-60 Schlägen/Minute resultiert (Klasse-I-Empfehlung), wobei eine Herz-

frequenz von kleiner 60 Schlägen/min definitionsgemäß bereits als Bradykardie gilt. Die entscheidende Frage muss doch lauten, inwieweit das Auftreten einer perioperativen Bradykardie oder Hypotension Einfluss auf die perioperative Morbidität und Letalität hat, und ob ein solcher Effekt dann größer wäre als der nachgewiesene Benefit der Betablockade. Das Auftreten dieser Komplikationen hat sicher jeder schon einmal anekdotenhaft beobachtet, für eine Beeinflussung der perioperativen Letalität und Morbidität gibt es bislang jedoch keine Hinweise, und beide Komplikationen sind leicht zu behandeln. Daher ist der Verzicht auf eine Betablockade bei klarer Indikation unter dem Hinweis auf mögliche Nebenwirkungen nach dem Prinzip des „nihil nocere“ bei der gegenwärtigen Datenlage in keiner Weise zu rechtfertigen!

Wir schließen uns vollständig der Auffassung von *Hübler* und Mitarbeitern an, dass in der Tat noch viele Fragen offen bleiben, die in weiteren Studien dringend untersucht werden müssen. Dazu gehört allerdings nicht mehr die Frage, ob eine Therapie mit Betablockern bei Risikopatienten begonnen werden soll. Dies wurde bereits nachgewiesen, und die unbehandelten Kontrollgruppen in solchen Studien würden damit einem unnötig hohen Risiko ausgesetzt.

Zukünftige Untersuchungen sollten daher folgende Fragen beantworten:

1. Profitieren auch Patienten mit einem niedrigen Risiko bzw. ohne Risikofaktor für das Vorliegen einer KHK von einer perioperativen Betablockertherapie?
2. Ist eine Betablockertherapie auch dann noch protektiv, wenn eine andere sympatholytische Therapie eingeleitet wurde (z. B.  $\alpha_2$ -Rezeptoragonist, thorakale PDA)?
3. Ist der Protektionseffekt nach Einleiten einer Betablockertherapie noch zu steigern, wenn andere Risikofaktoren (z. B. Hypercholesterinämie, Hypertriglyceridämie) perioperativ optimal kontrolliert werden (z. B. Therapie mit Statinen)?
4. Welcher Betablocker soll wie lange gegeben werden?

Die relativ hohe Inzidenz einer perioperativen kardialen Komplikation mit ihren deletären Folgen bei Risikopatienten kann durch die perioperative Betablockertherapie dramatisch gesenkt werden. Wie hoch das Risiko des jeweiligen Patienten im Einzelfall ist, ist nicht immer leicht vorhersehbar. In Anbetracht der nachgewiesenen positiven Effekte einer Betablockertherapie und der bei kontrolliertem Einsatz unter stationären Bedingungen geringen Komplikationsrate dieser Medikamente muss der perioperative

Beginn einer Betablockertherapie bei entsprechenden Patienten (siehe ACC/AHA-Empfehlungen) als Standardtherapie gefordert werden.

Beunruhigend und nur schwer erklärbar ist die insgesamt geringe Akzeptanz dieser Empfehlung, die auch in dem Beitrag von *Hübler* und Mitautoren erkennbar ist. Offensichtlich überwiegt die Furcht vor Nebenwirkungen einer Betablockertherapie, die dann im Sinne von „nil nocere“ nicht begonnen wird. Warum gilt eine perioperative kardiale Komplikation nicht als potentiell vermeidbare Katastrophe? Ganz anders verhalten wir uns z. B. bei der Gefahr einer pulmonalen Aspiration. Völlig selbstverständlich wird hier allerorts bei „Risikopatienten“ eine Rapid Sequence Induction durchgeführt, um das Aspirationsrisiko zu senken, wobei gleichzeitig eine potentielle „Cannot ventilate-cannot intubate“-Situation oder aber die Risiken einer Applikation von Succinylcholin in Kauf genommen werden. In gleicher Weise müssen wir bei entsprechenden Patienten das geringe Risiko einer zudem problemlos behandelbaren möglichen Komplikation der Betablockertherapie in Kauf nehmen, um das perioperative Risiko für Myokardinfarkt und Herztod signifikant zu senken.

#### Literatur

1. Mangano DT, Layug EL, Wallace A, Tateo I. Effect of atenolol on mortality and cardiovascular morbidity after noncardiac surgery. Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. *N Engl J Med.* 1996;335:1713-20.
2. Poldermans D, Boersma E, Bax JJ, Thomson IR, van de Ven LL, Blankensteijn JD et al. 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.
3. Eagle KA, Berger PB, Calkins H, Chaitman BR, Ewy GA, Fleischmann KE et al. ACC/AHA Guideline Update for Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery--Executive Summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1996 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery). *Anesth Analg.* 2002;94:1052-64.
4. Wallace A, Layug B, Tateo I, Li J, Hollenberg M, Browner W et al. Prophylactic atenolol reduces postoperative myocardial ischemia. *McSPI Research Group. Anesthesiology.* 1998;88:7-17.
5. Mangano DT, Browner WS, Hollenberg M, London MJ, Tubau JF, Tateo IM. Association of perioperative myocardial ischemia with cardiac morbidity and mortality in men undergoing noncardiac surgery. The Study of Perioperative Ischemia Research Group. *N Engl J Med.* 1990;323:1781-88.
6. Yang H, Raymer K, Butler R, Parlow J, Roberts R. Metoprolol after vascular surgery. *Can J Anaesth.* 2004;51:A4.

*J. Möllenheim / W. Schlack, Düsseldorf*