

Perioperatives medikamentöses Vorgehen bei kardialen Risikopatienten*

Perioperative medical management of cardiac patients

H.-J. Priebe

Anästhesiologische Universitätsklinik, Universitätsklinikum Freiburg
(Komm. Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. K.-H. Kopp)



► **Zusammenfassung:** Die Ätiologie der perioperativen kardialen Morbidität und Mortalität ist multifaktoriell. Bei der Vielzahl und Verschiedenheit der ätiologischen Faktoren ist nicht zu erwarten, dass eine einzige Maßnahme zuverlässig das perioperative kardiale Outcome nach nicht-kardiochirurgischen Eingriffen verbessern wird. Deshalb erscheint ein multifaktorielles, schrittweises Vorgehen angebracht. Berücksichtigt man die Pathophysiologie der atherosklerotischen koronaren Herzkrankheit, die nachgewiesene kardioprotektive Wirksamkeit einer intensiven medikamentösen Therapie im allgemeinmedizinischen Bereich, das beachtliche Risiko einer koronaren Revaskularisierung bei kardialen Hochrisiko-Patienten, den fehlenden Nachweis einer kardioprotektiven Wirkung einer prophylaktischen präoperativen koronaren Revaskularisierung und das wesentlich erhöhte perioperative Risiko bei Patienten mit Koronarstent, dann kommt der perioperativen intensiven medikamentösen Therapie bei kardialen Risikopatienten eine besondere Bedeutung zu. Die perioperative Stabilisierung koronarer Plaques mittels aggressiver medikamentöser Therapie mit Statinen, Betablockern, ASS, und ACE-Hemmern ist wahrscheinlich entscheidender als eine Erhöhung der myokardialen Sauerstoffzufuhr mittels koronarer Revaskularisierung. Die aggressive perioperative medikamentöse Behandlung ist sicherlich eine der wichtigsten, wenn nicht sogar die wichtigste perioperative kardioprotektive Maßnahme.

► **Schlüsselwörter:** Kardioprotektion: perioperativ, medikamentös – Kardialer Risikopatient: perioperative Versorgung – Medikamente: kardiale, perioperative Anwendung.

► **Summary:** The aetiology of perioperative cardiac morbidity and mortality is multifactorial. In view of the multitude and diversity of aetiological factors it cannot be expected that a single measure will reliably improve perioperative cardiac outcome following non-cardiac surgery. A multifactorial, stepwise approach would thus appear to be indicated. Taking into ac-

count the pathophysiology of atherosclerotic coronary artery disease, the documented cardioprotective effect of intensive medical therapy in the medical population, the considerable risk associated with coronary revascularisation in cardiac high-risk patients, the lack of convincing evidence for a cardioprotective effect of prophylactic preoperative coronary revascularisation, and the considerably increased perioperative risk in patients with coronary stent, intensive perioperative medical treatment of patients at a high cardiac risk acquires a special significance. Perioperative stabilisation of coronary plaques by aggressive medical therapy with statins, betablockers, aspirin and ACE-inhibitors is probably more important than the increase in myocardial oxygen supply by coronary revascularisation. Aggressive perioperative medical therapy is certainly one of the most important, if not the most important perioperative cardioprotective measure.

► **Keywords:** Cardioprotection: Perioperative, Medical – Cardiac Risk Patient: Perioperative Management – Medication: Cardiac Perioperative Management.

1. Einleitung

Die Ätiologie der perioperativen kardialen Morbidität und Mortalität ist multifaktoriell [1,2]. Bei der Vielzahl und Verschiedenheit der ätiologischen Faktoren ist nicht zu erwarten, dass eine einzige Maßnahme zuverlässig das perioperative kardiale Outcome nach nicht-kardiochirurgischen Eingriffen verbessern wird. Deshalb erscheint ein multifaktorielles, schrittweises Vorgehen angebracht.

Die perioperative Phase ist von im Ausmaß unvorhersehbaren Veränderungen der Myokardfunktion, des Sympathikotonus, der Gerinnung und der Entzündungsreaktion begleitet. Bei vorliegender koronarer

* Rechte vorbehalten

► Herzkrankheit (KHK) können diese Veränderungen beträchtliche Auswirkungen auf Morphologie, Funktion und Progression koronarer Plaques haben. Die gleichzeitigen Störungen der allgemeinen Homöostase, der Herz-Kreislauffunktion und der Eigenschaften koronarer Plaques können über unterschiedliche Mechanismen zu einem Missverhältnis zwischen myokardialer Sauerstoffzufuhr (MDO_2) und myokardialen Sauerstoffverbrauch (MVO_2) führen. Wenn dieses Missverhältnis nicht rechtzeitig behoben wird, entwickelt sich schlussendlich und unabhängig von der Ätiologie (morphologisch, hämodynamisch, inflammatorisch, gerinnungsbedingt) ein Myokardinfarkt.

Traditionell wurde bei der perioperativen Versorgung von Patienten mit KHK primär angestrebt, entweder die MDO_2 zu erhöhen (mittels koronarer Revaskularisierung) oder den MVO_2 zu senken (mittels kardiodepressiver Medikamente), um auf diese Weise ein Missverhältnis zwischen MDO_2 und MVO_2 und damit auch die Entstehung eines perioperativen Myokardinfarkts zu verhindern. Aufgrund neuerer Erkenntnisse ist dieser Ansatz sicherlich als zu mechanistisch anzusehen, denn er ignoriert die Dynamik und Pathophysiologie der KHK und die Bedeutung der Morphologie und Progression koronarer Plaques. Untersuchungen während der letzten Jahre im allgemeinmedizinischen Bereich konnten die kardioprotektive Wirkung intensiver medikamentöser Therapie nachweisen [3,4,5]. Wegen der erhöhten perioperativen Morbidität und Mortalität kardialer Risikopatienten ist deshalb auch perioperativ eine intensive medikamentöse Therapie von Bedeutung.

Die nachfolgende Übersicht diskutiert die Ergebnisse wissenschaftlicher Untersuchungen und die aktuellen evidenzbasierten Empfehlungen zum perioperativen medikamentösen Vorgehen bei kardiovaskulären Risikopatienten. Da diese Empfehlungen hauptsächlich auf Erkenntnissen der Pathophysiologie der KHK, auf Ergebnissen von klinischen Studien im nicht-perioperativen Bereich und auf vergleichenden Studien zur Effektivität von intensiver medikamentöser Therapie mit oder ohne gleichzeitiger koronarer Revaskularisierung basieren, erfolgt zunächst eine kurze Zusammenfassung dieser Aspekte.

2. Pathophysiologie der koronaren Herzkrankheit

Myokardischämie und pektanginöse Beschwerden sind gewöhnlich mit stabilen Plaques assoziiert. Diese Plaques weisen meist dicke bindegewebige Oberflächen, kleine Fettkerne, eine beträchtliche Menge glat-

ter Muskelzellen und Kollagen, aber nur wenig Makrophagen auf [6]. Letztendlich unterliegen sie einer inwärts gerichteten morphologischen Umwandlung („remodeling“), die zu einer koronar-angiographisch leicht nachweisbaren Einengung des Lumens der Koronararterie führt. Da das Potential dieser Plaques für eine akute Plaqueruptur relativ gering ist (deshalb auch stabile Plaques genannt), führen diese (stabilen) Plaques nicht regelmäßig zu akuten Koronarsyndromen.

Im Gegensatz dazu weisen Plaques, die zur Plaqueruptur neigen (deshalb auch vulnerable Plaques genannt), eher dünnere bindegewebige Oberflächen, größere Fettkerne, weniger glatte Muskelzellen, mehr Makropagen und weniger Kollagen auf. Sie unterliegen einem auswärts gerichteten „remodeling“ mit geringerer Einengung des Koronarlumens. Entsprechend verursachen vulnerable Plaques gewöhnlich keine wesentlichen Koronarstenosen und klinischen Symptome vor ihrer Ruptur und der damit verbundenen Auslösung eines akuten Koronarsyndroms. Mit anderen Worten: Koronarläsionen, die zu akuten Koronarsyndromen führen, sind nicht zwangsläufig von ausgeprägten Stenosen begleitet und daher koronar-angiographisch auch nicht immer nachweisbar. Im Gegensatz dazu sind ausgeprägt stenotische, koronar-angiographisch leichter nachweisbare Koronarläsionen, die von pektanginösen Beschwerden begleitet sind, nicht zwangsläufig instabil und müssen nicht zwangsläufig zu akuten Koronarsyndromen führen.

Da stabile Plaques seltener ein akutes koronares Ereignis auslösen als vulnerable, ist eigentlich a priori zu erwarten, dass selbst bei Vorliegen einer schweren Koronarstenose ein lediglich örtlich begrenztes koronares Management - wie das der koronararteriellen Revaskularisierung mittels perkutaner koronarer Intervention (PCI) oder kardiochirurgisch - ganz generell die Häufigkeit schwerer kardiovaskulärer Ereignisse nicht zwangsläufig herabsetzt, weil die vulnerablen Plaques nach koronarer Revaskularisierung unverändert weiter bestehen. Deshalb ist ebenso a priori zu erwarten, dass Plaque-stabilisierende Maßnahmen die entscheidende Bedeutung bei der Sekundärprävention der KHK zukommt.

3. Medikamentöse Kardioprotektion: Stellenwert in der Allgemeinmedizin

Die randomisierte Clinical Outcomes Utilization Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE)-Studie verglich die Auswirkung einer kombinierten PCI und optimaler Medikation mit der ►

► einer alleinigen optimalen Medikation auf Gesamtmortalität und die Häufigkeit von nicht-letalem Myokardinfarkt [3]. In die Studie eingeschlossen wurden Patienten mit stabiler KHK, Patienten mit einer initialen Angina pectoris der Klasse IV gemäß der Canadian Cardiovascular Society (CCS), die sich anschließend unter medikamentöser Therapie stabilisierten, und Patienten mit einer Stenose von mindestens 70 % in mindestens einer proximalen epikardialen Koronararterie und objektivem elektrokardiographischem Nachweis einer Myokardischämie oder einer Koronarstenose von mindestens 80 %, begleitet von klassischer Angina pectoris. Die Patienten beider Gruppen erhielten täglich Acetylsalicylsäure (ASS) und Clopidogrel, Metoprolol, Amlodipin und Nitrat (entweder allein oder zusammen) und eine Sekundärprävention mit Angiotensin-konvertierendem Enzym (ACE)-Hemmern. Angestrebt wurde außerdem bei allen Patienten entweder medikamentös und/oder durch Änderung des Lebensstils die Serumkonzentration des low-density lipoprotein (LDL) Cholesterins zu senken und die Serumkonzentration des high-density lipoprotein (HDL) Cholesterins zu erhöhen. Die wesentlichen Ergebnisse dieser Untersuchung lassen sich wie folgt zusammenfassen:

Eine zur intensiven medikamentösen Therapie zusätzliche PCI verminderte über einen Beobachtungszeitraums von 2,5 bis 7 Jahren weder die Inzidenz eines Myokardinfarkts noch die Mortalität.

Die kumulative Inzidenz von Myokardinfarkt und Letalität betrug 19 % in der Patientengruppe mit kombinierter PCI und medikamentöser Therapie und 18,5 % in der Patientengruppe mit alleiniger medikamentöser Therapie (kein statistisch signifikanter Unterschied). Auch die Letalität war mit ungefähr 8 % vergleichbar. Nach 5 Jahren waren 74 % bzw. 72 % beider Patientengruppen beschwerdefrei.

Trotz gewisser methodischer Unzulänglichkeiten zeigen die Ergebnisse dieser Studie, dass selbst bei ausgeprägter stabiler KHK eine PCI zusätzlich zu einer intensiven medikamentösen Therapie und Änderung des Lebensstils nicht notwendigerweise zu einer Reduzierung wesentlicher kardiovaskulärer Ereignisse im Vergleich zu alleiniger intensiver medikamentöser Therapie während der folgenden Jahre führt. Dies mag eine herabgesetzte Plaqueempfindlichkeit in Folge einer aggressiven Medikation und das Angehen kardialer Risikofaktoren reflektieren. Offensichtlich stellen die destabilisierenden Faktoren einer Hypercholesterinämie, einer die Plaqueruptur und Thrombose begünstigenden endothelialen Dysfunktion, einer Entzündungsreaktion und eines erhöhten koronaren Va-

somotonus größere Risikofaktoren für ein akutes Koronarsyndrom dar als eine stabile, obstruierende Koronarläsion. Weitere Studien haben die Wirksamkeit und Bedeutung einer optimalen medikamentösen Therapie bei stabiler KHK unterstrichen [4,5,7].

Zusammengenommen unterstreichen die wissenschaftlichen Untersuchungsergebnisse der letzten Jahre die Wirksamkeit einer intensiven medikamentösen Therapie und die untergeordnete Bedeutung einer zusätzlichen koronaren Revaskularisierung in der kardialen Sekundärprävention [8-11].

4. Medikamentöse Kardioprotektion: Stellenwert in der perioperativen Phase

Der mögliche perioperative kardioprotektive Effekt einer intensiven medikamentösen Therapie konkurriert mit dem einer präoperativen koronaren Revaskularisierung. Das Konzept der koronaren Revaskularisierung (kardiochirurgisch oder mittels PCI) besteht in der Erhöhung der myokardialen Sauerstoffzufuhr durch Beseitigung einer hämodynamisch relevanten Stenose einer epikardialen Koronararterie. Die koronare Revaskularisierung ist allerdings nicht ohne Probleme. Wie oben bereits erwähnt, beseitigt sie nicht die vulnerablen Plaques, deren Ruptur wesentlich zur Entstehung perioperativer Myokardinfarkte beiträgt. Zum anderen ist die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität einer koronaren Revaskularisierung bei gefäßkranken, kardialen Hochrisiko-Patienten nicht unwesentlich. Diejenigen Patienten, die die Koronarangiographie und die nachfolgende koronare Revaskularisierung unbeschadet überstanden haben, sind danach immer noch dem perioperativen kardialen Risiko des gefäßchirurgischen Eingriffs ausgesetzt. Addiert man die jeweiligen Komplikationsraten der einzelnen Interventionen (Koronarangiographie + Revaskularisierung + gefäßchirurgischer Eingriff), so senkt eine prophylaktische präoperative koronare Revaskularisierung nicht notwendigerweise die perioperative kardiale Gesamtmorbidität und -mortalität.

Die Effektivität einer präoperativen koronaren Revaskularisierung (interventionell oder kardiochirurgisch) auf das Langzeit-Outcome wurde bei 510 Patienten untersucht, die sich einem gefäßchirurgischen Eingriff unterzogen [12]. Patienten mit schwerer KHK, schlechter linksventrikulärer Funktion und ausgeprägter Aortenklappenstenose waren von der Studie ausgeschlossen. Innerhalb der zur Revaskularisierung randomisierten Gruppe fand keine weitere Randomisierung zur PCI oder zur kardiochirurgischen Revaskularisierung statt. Gut 2,5 Jahre nach dem Eingriff ►

- ▶ war die Mortalität der präoperativ revaskularisierten und der nicht-revaskularisierten Patienten vergleichbar.

Betonenswert ist, dass während und nach der PCI oder der kardiochirurgischen koronaren Revaskularisierung - aber vor dem eigentlichen, geplanten chirurgischen Eingriff - vier Patienten verstarben und 17 Patienten einen Myokardinfarkt erlitten. Nicht-randomisierte Untersuchungen, die den Nutzen einer präoperativen koronaren Revaskularisierung postulieren, lassen dieses beträchtliche Risiko einer vorangehenden Koronarangiographie und Revaskularisierung unberücksichtigt.

Ähnlich der COURAGE-Studie [3] weist auch diese Studie mehrere methodische Defizite auf. Relevant im Zusammenhang der Diskussion über den Stellenwert einer intensiven perioperativen medikamentösen Therapie ist jedoch die Beobachtung, dass zwei Jahre nach der Randomisierung die Mehrzahl der Patienten beider Gruppen Betablocker (ca. 80 %), ASS (ca. 85 %), ACE-Hemmer (ca. 55 %) und Statine (ca. 70 %) einnahm.

Es ist daher der Schluss erlaubt, dass auch im perioperativen Bereich eine koronare Revaskularisierung bei zugrunde liegender intensiver medikamentöser Therapie keinen zusätzlichen Vorteil bringt.

Die Effektivität einer prophylaktischen präoperativen koronaren Revaskularisierung wurde in einer randomisierten Studie bei 101 Patienten mit ausgeprägter, belastungsinduzierter und angiographisch nachgewiesener koronarer Mehrgefäßerkrankung untersucht, die sich großen gefäßchirurgischen Eingriffen unterzogen (präoperative Koronarrevaskularisierung: n=49; keine präoperative Koronarrevaskularisierung: n=52) [13]. PCI (medikamentabgebende Stents: n=30; Metallstents: n=2) und chirurgische Revaskularisierung waren nicht randomisiert. Alle Patienten erhielten perioperativ Betablocker mit dem Ziel, die Herzfrequenz zwischen 60 und 65 Schläge/min zu halten. Eine duale antithrombozytäre Therapie mit ASS und Clopidogrel wurde perioperativ bei allen Patienten nach durchgeführter PCI fortgesetzt. 30 Tage und ein Jahr postoperativ gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen in Gesamtmortalität und der Häufigkeit von Myokardinfarkten. Auch nach einer mittleren Beobachtungszeit von 2,8 Jahren war die Häufigkeit kardialer Ereignisse vergleichbar zwischen den Gruppen [14]. Es ist wiederum betonenswert, dass zum Zeitpunkt der Randomisierung die Mehrzahl der Patienten beider Gruppen

Betablocker (ca. 70 %), ASS (58-76 %), ACE-Hemmer (42-57 %) und Statine (58-69 %) einnahm. Wegen der kleinen Patientenzahl müssen die Ergebnisse dieser Untersuchung allerdings als vorläufig betrachtet werden.

Bedenkt man die nachgewiesene kardioprotektive Wirksamkeit einer intensiven medikamentösen Therapie im allgemeinmedizinischen Bereich [3], den fehlenden Nachweis einer kardioprotektiven Wirkung einer prophylaktischen präoperativen koronaren Revaskularisierung [15] und das wesentlich erhöhte perioperative Risiko bei Patienten mit Koronarstent [16-19], dann erscheint es gerade perioperativ angebracht, einer intensiven medikamentösen Therapie besondere Bedeutung einzuräumen.

5. Spezifische kardiale Medikamente

5.1 Beta-Adrenozeptorblocker

5.1.1 Grundlagen

Beta-Adrenozeptorblocker (Betablocker) vermindern den MVO_2 durch eine Reduzierung von Herzfrequenz, Blutdruck und myokardialer Kontraktilität; sie erhöhen die MDO_2 durch Verlängerung der koronaren diastolischen Füllungszeit und Umverteilung des koronaren Blutflusses von epikardial nach endokardial und sie vermindern den koronaren Shearstress durch Verringerung der myokardialen Kontraktilität, des koronaren Perfusionsdrucks und des koronaren Blutflusses. Sie besitzen zudem anti-ischämische, anti-arrhythmische, anti-atherogene, anti-thrombozytäre, anti-neutrophile, anti-oxidative und anti-Renin/Angiotensin-Eigenschaften, erhöhen die Produktion von Prostacyclin und die Verfügbarkeit von Stickstoffmonoxid (NO), verändern Genexpression und Rezeptoraktivität und hemmen die Katecholamin-induzierte kardiale Apoptose [20-24]. Die durch diese unterschiedlichen kardiovaskulären und nicht-kardiovaskulären Wirkungen von Betablockern ausgelöste Verbesserung der myokardialen Bilanz von Sauerstoffbedarf und -zufuhr sowie die Stabilisierung koronarer Plaques sind für den kardioprotektiven Effekt dieser Substanzgruppe im nicht-operativen Bereich mitverantwortlich [25-27]. Auf eine solche kardioprotektive Wirkung auch im perioperativen Bereich setzt die perioperative Verabreichung von Betablockern.

5.1.2 Die Studie von Mangano et al.

Eine randomisierte, doppelt verblindete, plazebokontrollierte Studie untersuchte Mitte der 1990er Jahre die Auswirkungen einer perioperativen Therapie mit ▶

► Atenolol bei Patienten mit nachgewiesener KHK oder mit Risikofaktoren für eine KHK, die sich größeren nicht-kardiochirurgischen Eingriffen unter Allgemeinanästhesie unterzogen, auf die Häufigkeit von Herztod (aufgrund eines Myokardinfarkts, einer Arrhythmie oder Herzinsuffizienz) und anderen kardialen Ereignissen (nicht-letaler Myokardinfarkt, instabile Angina pectoris und/oder therapiebedürftige Herzinsuffizienz, koronare Revaskularisierung) über einen Zeitraum von zwei Jahren nach Entlassung aus dem Krankenhaus [28]. Atenolol (n=99) oder Plazebo (n=101) wurden ungefähr 30 min vor Anästhesieeinleitung intravenös verabreicht und entweder bis zur Krankenhausentlassung oder bis zu sieben Tage postoperativ weitergegeben. Über den postoperativen Beobachtungszeitraum von zwei Jahren war die Gesamtmortalität in der Atenolol-Gruppe statistisch signifikant niedriger als in der Plazebo-Gruppe (10 vs. 21 %, p=0,019). Dies entspricht einer relativen Risikoreduzierung von 55 %. Der wesentliche Grund für den Unterschied zwischen den Gruppen war eine Reduktion von kardial bedingten Todesfällen während der ersten sechs Monate in der Atenolol-Gruppe.

Diese Untersuchung ist wegen mehrerer schwerwiegender methodischer Mängel kritisiert worden. Ein ganz wesentliches Problem besteht darin, dass aus unerklärlichen Gründen diejenigen Todesfälle, die während des Krankenhausaufenthalts auftraten, nicht in die statistische Auswertung mit einbezogen wurden. Die Ergebnisse beziehen sich also lediglich auf Daten, die vom Zeitpunkt der Krankenhausentlassung erhoben wurden. Während des Krankenhausaufenthalts gab es jedoch vier Todesfälle in der Atenolol- und zwei in der Plazebo-Gruppe. Wenn diese Todesfälle korrekterweise in die Auswertung mit einbezogen werden, dann verliert der Unterschied der Todesfälle zwischen der Atenolol- (n=13) und der Plazebo-Gruppe (n=23) die statistische Signifikanz.

5.1.3 Die Studie von Poldermans et al.

Die Ende 1999 publizierten Ergebnisse einer randomisierten, aber nicht verblindeten und nicht plazebo-kontrollierten Studie schienen die kardioprotektive Wirkung einer perioperativen Betablockertherapie zu bestätigen [29]. Diese Studie untersuchte die Auswirkungen einer perioperativen Therapie mit Bisoprolol auf die Häufigkeit von Herztod (aufgrund eines Myokardinfarkts, einer Arrhythmie oder Herzinsuffizienz) und nicht-letalem Myokardinfarkt während der ersten 30 postoperativen Tage bei Patienten mit nachgewiesener KHK, die sich großen gefäßchirurgischen Eingriffen unterzogen. Einschlusskriterien waren elektive große gefäßchirurgische Eingriffe, das Vorliegen mindestens eines kardialen Risikofaktors (Alter > 70

Jahre, Angina pectoris, abgelaufener Myokardinfarkt, kompensierte oder Anamnese einer Herzinsuffizienz, therapiebedürftige ventrikuläre Arrhythmien, therapiebedürftiger Diabetes mellitus, eingeschränkte körperliche Belastbarkeit) und akute myokardiale Wandbewegungsstörungen in der präoperativen Dobutamin-Stressechokardiographie. Von den initial 1.351 auf möglichen Einschluss in die Studie untersuchten Patienten erfüllten letztlich nur 112 die Einschlusskriterien, die dann entweder randomisiert Bisoprolol (n=59) oder eine nicht näher definierte Standardtherapie („standard care“) (n=53) erhielten. Die Bisoprololgabe wurde durchschnittlich 37 Tage (Bereich 7-89 Tage) vor der Operation begonnen und während der ersten 30 postoperativen Tage fortgesetzt.

In der Bisoprolol-Gruppe war die kombinierte Häufigkeit von Herztod und nicht tödlichem Myokardinfarkt während der ersten 30 postoperativen Tage zehnfach niedriger als in der Gruppe, die eine „standard care“ erhielt (3,4 % vs. 34 %; p=0,001). Obwohl die Ergebnisse auf eindrückliche Weise zu bestätigen schienen, dass Patienten mit dokumentierter KHK, die sich einem chirurgischem Hochrisiko-Eingriff unterziehen, von einer perioperativen Betablockertherapie in hohem Maße profitieren, weist auch diese Untersuchung erhebliche Mängel auf. Erstens, die Studie wurde abgebrochen, bevor die a priori berechnete Anzahl an 226 Patienten erreicht war; sie ist schon deshalb nicht aussagekräftig. Zweitens, die Studie war nicht plazebokontrolliert und in allen Bereichen nicht verblindet. Drittens, eine 90 %ige Reduktion schwerer kardialer Ereignisse durch Betablocker ist gänzlich unrealistisch. In keinem Indikationsbereich für Betablocker ist jemals eine nur annähernd hohe therapeutische Effektivität gezeigt worden. Viertens, Standardversorgung („standard care“) der Kontrollgruppe war nicht definiert. Fünftens, es handelte sich um eine hochselektionierte Patientenpopulation. Sechstens, eine 30-Tage-Komplikationsrate von 34 % (9 Herztode, 9 Myokardinfarkte) in der Kontrollgruppe ist ungewöhnlich hoch. Eine hohe Komplikationsrate in einer Kontrollgruppe favorisiert ganz allgemein die Behandlungsgruppe. Insgesamt ist es angesichts der geringen Patientenzahl, der geringen Anzahl an Ereignissen und dem vorzeitigen Abbruch der Studie sehr wahrscheinlich, dass die Ergebnisse rein zufällig zustande gekommen waren.

Keine anschließende Untersuchung konnte diese Ergebnisse reproduzieren. Eine 2005 durchgeführte Meta-Analyse vermochte den Nutzen einer perioperativen Betablockertherapie nicht zweifelsfrei zu bestätigen [30]. Auch die Ergebnisse dreier weiterer randomisierter, doppelt verblindeter, plazebokontroll-

► lierter Studien konnten ebenfalls keinen kardioprotektiven Effekt einer perioperativen Betablockertherapie aufzeigen [31-33].

5.1.4 Die POISE-Studie

Die Ergebnisse der POISE (PeriOperative ISchemic Evaluation)-Studie schlugen ein neues Kapitel in der perioperativen Betablockertherapie auf [34]. Ziel dieser randomisierten, doppelt verblindeten Studie war es, die Wirksamkeit einer perioperativen Betablockertherapie mit Metoprolol vs. Plazebo auf wesentliche kardiovaskuläre Ereignisse bei nicht-kardiochirurgischen Eingriffen zu untersuchen (Tab. 1). Den Metoprolol- und Plazebo-Gruppen wurden jeweils über 4.000 Patienten randomisiert zugeteilt (Abb. 1). Die Medikation wurde 2-4 h präoperativ begonnen und bis zum 30. postoperativen Tag fortgeführt (Tab. 2). Ein Großteil der Patienten hatte Risikofaktoren für ein perioperatives kardiovaskuläres Ereignis (KHK, peripher-arterielle Verschlusskrankheit, Apoplex in der Anamnese) (Tab. 1). Die operativen Eingriffe beinhalteten u.a. intraperitoneale und gefäßchirurgische Hochrisiko-Eingriffe (Tab. 1).

Die wesentlichen Ergebnisse lassen sich wie folgt zusammenfassen: Die perioperative Betablockertherapie mit Metoprolol reduzierte statistisch signifikant den primären Endpunkt (die Gesamtheit von kardiovaskulärem Tod, nicht-letalem Myokardinfarkt und Herzstillstand) durch eine Reduzierung nicht-letaler Myokardinfarkte (Tab. 3, Abb. 2). Auch die Häufigkeit sämtlicher Myokardinfarkte, koronarer Revaskularisierungen und von Vorhofflimmern war unter perioperativer Metoprololgabe reduziert. Im Gegensatz dazu waren allerdings in der Metoprolol-Gruppe die Gesamtmortalität und die Häufigkeit letaler und nicht-letaler Apoplexe signifikant höher als in der Plazebo-Gruppe (Tab. 3, Abb. 2). Auch die Häufigkeiten klinisch relevanter Hypotonien und Bradykardien waren in der Metoprolol-Gruppe deutlich höher als in der Plazebo-Gruppe. A priori definierte Subgruppen-Analysen ergaben keinen Einfluss von Anzahl an kardialen Risikofaktoren, Geschlecht, Art des chirurgischen Eingriffs und der Anästhesiemethode auf die Ergebnisse.

Berechnet man auf der Basis der Daten die Anzahl an Patienten mit vergleichbaren Charakteristika, die perioperativ mit Betablockern nach einem wie in dieser Studie verwendeten Protokoll behandelt werden müssen, um ein perioperatives kardiales Ereignis zu verhindern („number needed to treat“, NNT), so ist die NNT für die Vermeidung eines Myokardinfarkts 67, einer koronaren Revaskularisierung 333 und eines klinisch relevanten Vorhofflimmerns 143. Berechnet man die Anzahl an behandelten Patienten, bei der aufgrund

Tab. 1: POISE-Studiencharakteristika [37].

• Studienziel	Evaluierung des Effekts einer perioperativen β -Blockertherapie mit Metoprolol auf wesentliche kardiovaskuläre Ereignisse bei nicht-kardiochirurgischen Eingriffen
• Studienaufbau	randomisiert, doppelt verblindet
• Primärer Endpunkt	Inzidenz von Herztod + nicht-letalem Myokardinfarkt + Herzstillstand bis 30 Tage postoperativ
• Sekundäre Endpunkte	Inzidenz von koronarer Revaskularisierung, Vorhofflimmern, Gesamtmortalität, Hypotonie und Bradykardie bis 30 Tage postoperativ
• Wesentliche Patienten-Charakteristika	- mittleres Alter: 69 Jahre - Ko-Morbiditäten: koronare Herzkrankheit 43 %; periphere arterielle Verschlusskrankheit 41 %; Apoplex in der Anamnese 15 %
• Art der Eingriffe	vaskulär 42 %; intraperitoneal 22 %; orthopädisch 21 %; sonstige 15 %

Tab. 2: POISE-Studie: Medikation [37].

• 2-4h präoperativ	Metoprolol retard 100 mg oder Plazebo
• postoperativ	- innerhalb 6 h postoperativ: Metoprolol retard 100 mg oder Plazebo, wenn Herzfrequenz ≥ 80 /min und systolischer Blutdruck ≥ 100 mm Hg - 12 h nach der ersten postoperativen Gabe: Metoprolol retard 200 mg oder Plazebo - solange orale Aufnahme nicht möglich: 15 mg i.v. alle 6 h oder Plazebo - Unterbrechung der Medikation, wenn Herzfrequenz < 45 /min oder systolischer Blutdruck < 100 mm Hg; Wiederaufnahme der Medikation mit Metoprolol retard 100 mg oder Plazebo bei Herzfrequenz ≥ 45 /min und systolischem Blutdruck ≥ 100 mm Hg - Therapiedauer: täglich über 30 Tage postoperativ

der Behandlung per se mit einem negativen perioperativen Ereignis zu rechnen ist („number needed to harm“, NNH), so ist die NNH für Tod 125, Apoplex 200, klinisch relevante Hypotonie 19 und für klinisch relevante Bradykardie 24. Berücksichtigt man NNT und NNH gemeinsam, so muss man davon ausgehen, dass auf 2-3 verhinderte Myokardinfarkte ein Todesfall und ein Apoplex kommen. Das ist ein recht ernüchterndes Ergebnis dieser Studie.

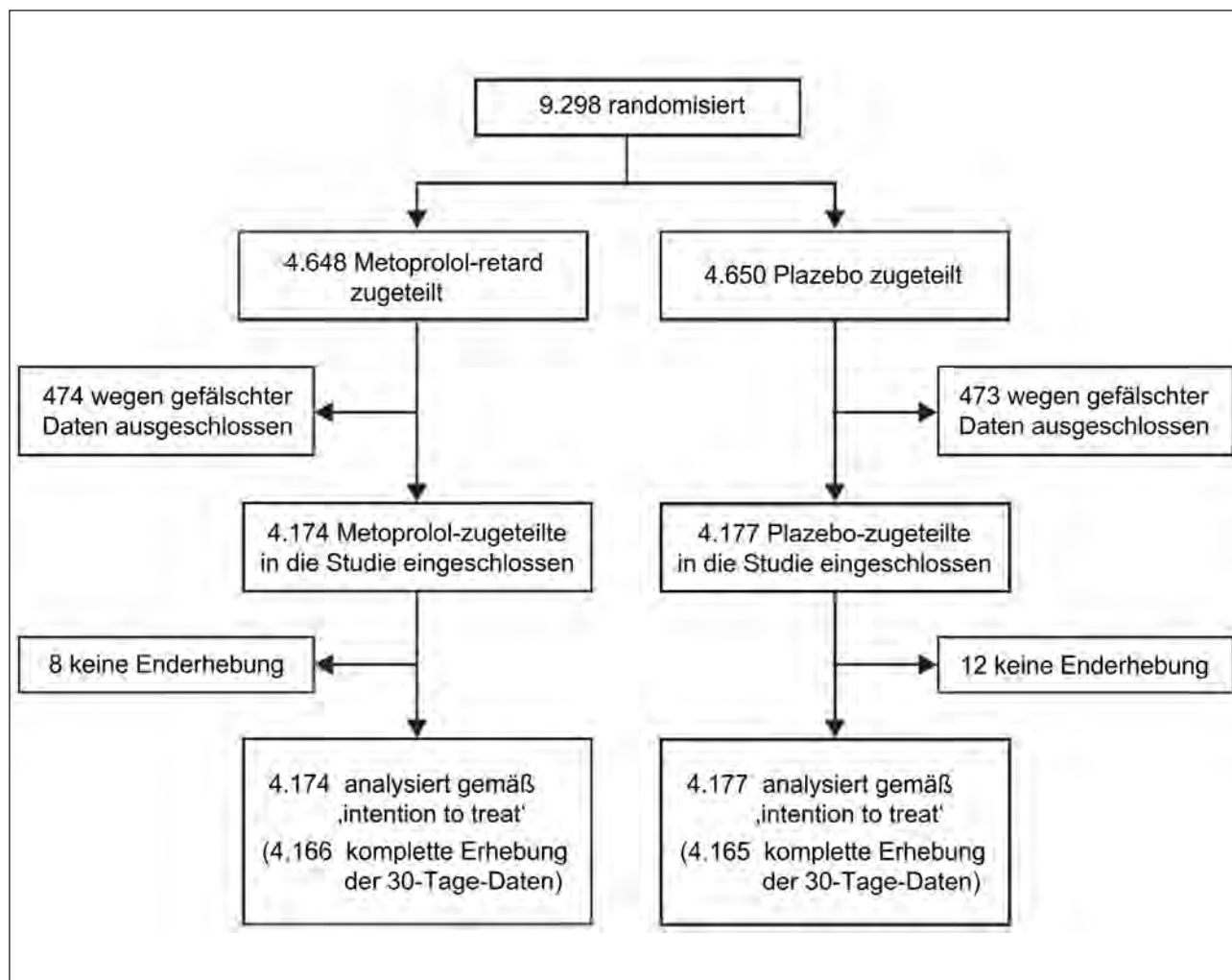


Abb. 1: Aufbau der POISE-Studie, modifiziert nach [37].

Tab. 3: Ergebnisse der POISE-Studie [37].

Endpunkte	Metoprolol-Gruppe (n=4.174)	Plazebo-Gruppe (n=4.177)	Risikoverhältnis	P-Wert
Primärer Endpunkt (CV Tod + nicht-letaler Myokardinfarkt + nicht-letaler Herzstillstand)	244 (5,8 %)	290 (6,9 %)	0,84 (0,70–0,99)	0,0399
Kardiovaskulärer Tod	75 (1,8 %)	58 (1,4 %)	1,30 (0,92–1,83)	0,1368
Nicht-letaler Myokardinfarkt	152 (3,6 %)	215 (5,1 %)	0,70 (0,57–0,86)	0,0008
Nicht-letaler Herzstillstand	21 (0,5 %)	19 (0,5 %)	1,11 (0,60–2,06)	0,7436
Gesamtmortalität	129 (3,1 %)	97 (2,3 %)	1,33 (1,03–1,74)	0,0317
Myokardinfarkt	176 (4,2 %)	239 (5,7 %)	0,73 (0,60–0,89)	0,0017
Koronare Revaskularisierung	27 (0,6 %)	27 (0,6 %)	0,41 (0,20–0,82)	0,0123
Apoplex	41 (1,0 %)	19 (0,5 %)	2,17 (1,26–3,74)	0,0053
Nicht-letaler Apoplex	27 (0,6 %)	14 (0,3 %)	1,94 (1,01–3,69)	0,0450
Herzinsuffizienz	132 (3,2 %)	116 (2,8 %)	1,14 (0,89–1,46)	0,3005
Frisches, klinisch relevantes Vorhofflimmern	91 (2,2 %)	120 (2,9 %)	0,76 (0,58–0,99)	0,0435
Klinisch relevante Hypotonie	625 (15,0 %)	404 (9,7 %)	1,55 (1,38–1,74)	<0,0001
Klinisch relevante Bradykardie	277 (6,6 %)	101 (2,4 %)	2,74 (2,19–3,43)	<0,0001
Nicht-kardiovaskulärer Tod	54 (1,3 %)	39 (0,9 %)	1,39 (0,92–2,10)	0,1169

Verbesserung der Studienlage in der Volumentherapie

HES 130/0,4 (Voluven®, Volulyte®) ist das weltweit am häufigsten eingesetzte Kolloid. Es wurde seit 1999 bei mehr als 24 Millionen Patienten verwendet und verfügt über eine breite Datenbasis mit über 130 klinischen Studien in zahlreichen Patientenpopulationen einschließlich Kindern. Im Gegensatz zu Gelatine ist HES 130/0,4 aus Maisstärke seit 2007 auch in den USA zugelassen.

Jüngere Daten zur Volumentherapie von Sepsis-Patienten haben zu einer intensiven Diskussion über die Sicherheit von HES geführt – häufig ohne zwischen verschiedenen Patientenpopulationen zu unterscheiden. Dabei sollte bedacht werden, dass die Studienlage für andere Kolloide weniger umfangreich und aktuell ist als für HES 130/0,4. Auch für eine Monotherapie mit Kristalloiden gibt es bei vielen Fragestellungen keine Studiendaten, weil es nicht möglich ist, eine Kontrollgruppe ohne die Gabe von Kristalloiden zu untersuchen. Wo aber Daten zur Therapie allein mit Kristalloiden vorliegen, zeigt sich, dass auch diese klinisch relevante Sicherheitsrisiken haben. So birgt die Therapie mit Kristalloiden ein hohes Risiko für Ödembildungen^{1,2,3,4}. Gegenüber der Therapie mit HES 130/0,4 ergibt sich beim rein kristalloidbasierten Ansatz zudem ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von weiteren unerwünschten Nebenwirkungen (z.B. PONV)^{2,5}.

HES 130/0,4 ist zur hämodynamischen Stabilisierung sehr vieler Patienten außerordentlich gut geeignet. Dies spiegelt sich auch in dem umfangreichen klinischen Forschungsprogramm zu 6% HES 130/0,4 wider. Damit wird unter den sich ständig ändernden Rahmenbedingungen in der Klinik dessen Sicherheit und Wirksamkeit dokumentiert. Die größten laufenden Studien, in denen die Kombination von Kristalloiden plus HES gegenüber der Monotherapie mit Kristalloiden untersucht wird, sind:

- Die multizentrische CRYSTMAS-Studie wurde im Sommer 2007 in Frankreich und Deutschland begonnen. Sie wird voraussichtlich 200 Patienten mit schwerer Sepsis und einer Indikation zur Flüssigkeitstherapie umfassen. Studienarme sind eine Behandlung mit 6% HES 130/0,4 (Voluven®) oder 0,9% NaCl.⁶ Im Februar

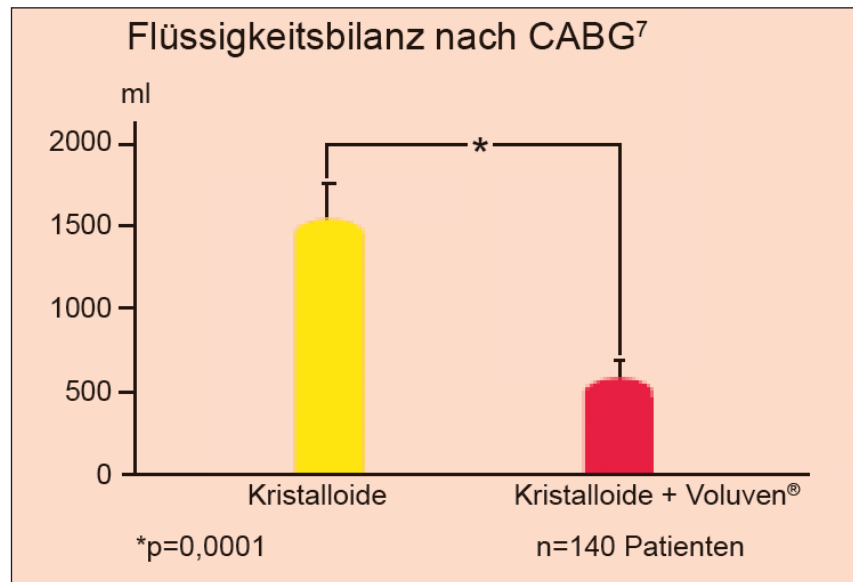


Abb. 1: Flüssigkeitsbilanz bei koronarer Bypass-Operation (CABG) unter Monotherapie mit Kristalloiden und unter Kombinationstherapie mit Voluven®⁴.

2010 wurde der letzte Patient eingeschlossen; Ende des Jahres wird mit ersten Ergebnissen gerechnet.

- In der doppelblinden, randomisierten und kontrollierten monozentrischen BaSES-Studie erhalten 250 Patienten mit Sepsis, schwerer Sepsis und septischem Schock als Kristalloid Ringerlaktat und dann entweder 6% HES 130/0,4 (Voluven®) oder 0,9% NaCl. Als primäre Endpunkte wurden die Verweildauer auf der Intensivstation und in der Klinik sowie die Gesamtmortalität definiert⁷.
- Die internationale, randomisierte, kontrollierte CRISTAL-Studie untersucht die 28-Tages-Mortalität von Patienten auf Intensivstation unter Kristalloiden bzw. Kristalloiden plus Kolloiden. Die Studienkohorte umfasst 3.010 Patienten⁸.
- In der monozentrischen, doppelblinden FIRST-Studie wurden 140 Patienten mit stumpfem oder penetrierendem Trauma zu 6% HES 130/0,4 (Voluven®) oder 0,9% NaCl randomisiert. Studienhypothese ist die Überlegenheit von Kristalloid plus HES 130/0,4 gegenüber dem rein kristalloiden Ansatz. Als sekundäre Studienendpunkte sind die erforderlichen Volumina innerhalb der ersten 24 Stunden sowie die Zeit bis zur Wiederherstellung der Darmfunktion definiert⁹.
- Die multizentrische australische CHEST-Studie untersucht die Mortalität bei ICU-Patienten in einem Zeitraum von 90 Ta-

gen. Hierzu werden 7.000 Patienten zur Therapie mit 0,9% NaCl plus 6% HES 130/0,4 oder nur 0,9% NaCl randomisiert werden¹⁰.

Diese Studien werden die bereits vorhandenen Daten zum Einsatz von HES 130/0,4 bei Sepsis-Patienten und anderen Patienten auf Intensivstation ergänzen und allen Anwendern helfen, den Einsatz von Voluven® und Volulyte® weiter zu optimieren.

¹ Vaupshas HJ, Levy M. Distribution of saline following acute volume loading: postural effects. Clin Invest Med. 1990;13:165-177.

² Moretti EW, Robertson KM, El-Moalem H, Gan TJ. Intraoperative Colloid Administration Reduces Postoperative Nausea and Vomiting and Improves Postoperative Outcomes Compared with Crystalloid Administration. Anesth Analg. 2003;96:611-617.

³ Holte K, Jensen P, Kehlet H. Physiologic Effects of Intravenous Fluid Administration in Healthy Volunteers. Anesth Analg. 2003;96:1504-1509.

⁴ Tiryakioglu O, Yildiz G, Ural H, Goncu T, Ozyazicioglu A, Yavuz S. Hydroxyethyl starch versus Ringer solution in cardiopulmonary bypass prime solutions (a randomized controlled trial). J Cardiothorac Surg. 2008;3:45.

⁵ Siddick SM, Aouad MT, Kai GE, et al. Hydroxyethyl starch 10% is superior to Ringers solution for preloading before spinal anesthesia for c-section. Can J Anaesth. 2000; 47: 616-621.

⁶ <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00464204>

⁷ <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00273728>

⁸ <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00318942>

⁹ <http://www.controlled-trials.com/ISRCTN42061860>

¹⁰ <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00935168>

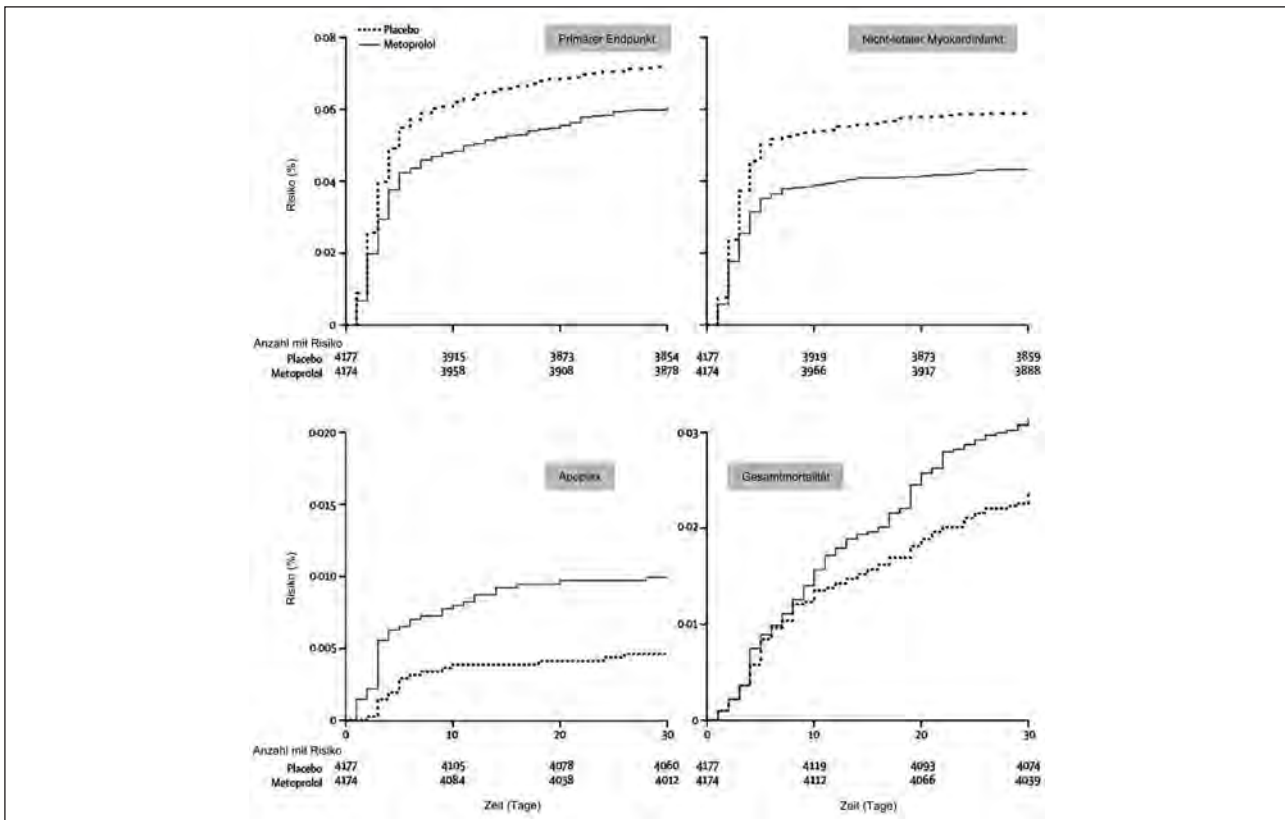


Abb. 2: POISE-Studie - Verlaufskurven nach Kaplan-Meier für primären Endpunkt (zusammengenommene kardiovaskuläre Letalität, nicht-letaler Myokardinfarkt und nicht-letaler Herzstillstand), nicht-letalen Herzstillstand, Apoplex und Gesamtmortalität. Statistische Information siehe Tabelle 3. Modifiziert nach [37].

- Die POISE-Studie ist die erste perioperative Beta-blockerstudie mit einer adäquaten Anzahl an Patienten und Ereignissen und gleichzeitig die größte prospektiv randomisierte, jemals auf dem Gebiet der Anästhesie durchgeführte Studie. Sie dokumentiert einerseits den positiven Effekt einer perioperativen Beta-blockertherapie auf die Häufigkeit nicht-letaler perioperativer Myokardinfarkte. Gleichzeitig zeigt sie allerdings deutlich auf, dass eine perioperative Beta-blockertherapie auch schwerwiegende Nebenwirkungen haben kann. Die Ergebnisse können weder als generelles Pro noch Contra einer perioperativen Beta-blockertherapie gewertet werden. Vielmehr geht es primär um die Abwägung der Vor- und Nachteile einer solchen Therapie. Die Ergebnisse zeigen allerdings unstrittig, dass es nicht gerechtfertigt ist, ein a priori festgeschriebenes perioperatives Beta-blockerprotokoll generell zu verwenden, selbst nicht bei Patienten mit kardialen Risikofaktoren und bei chirurgischen Eingriffen mit erhöhtem Risiko für perioperative kardiale Ereignisse.

Selbstverständlich sind die Ergebnisse der POISE-Studie nur auf eine akut präoperativ begonnene Beta-blockertherapie anwendbar.

5.1.5 Die Bedeutung der Herzfrequenzkontrolle

Die Bedeutung einer strikten Kontrolle der Herzfrequenz als Voraussetzung für die Effektivität einer perioperativen Beta-blockertherapie ist immer wieder betont worden. In einer nicht-randomisierten, nicht-verblindeten Kohortenstudie an 272 gefäßchirurgischen Patienten mit nachgewiesener KHK wurden die Auswirkungen unterschiedlicher Dosierungen verschiedener Beta-blocker und die Auswirkungen einer strikten perioperativen Herzfrequenzkontrolle auf die Häufigkeit perioperativer Myokardischämien und perioperativen Myokardzellschadens untersucht [35]. Die drei nicht randomisierten Untersuchungsgruppen bestanden aus Patienten, die entweder keine Beta-blocker ($n=97$) oder Beta-blocker in niedriger (1-25 % der maximal empfohlenen therapeutischen Dosis, $n=97$) oder hoher Dosierung (>25 % der maximal empfohlenen therapeutischen Dosis, $n=78$) einnahmen. Eine hochdosierte perioperative Beta-blockertherapie und strikte Herzfrequenzkontrolle waren mit statistisch signifikant weniger Myokardischämien, niedrigeren Plasmakonzentrationen von Troponin T und verbessertem Langzeitergebnis verbunden. Obwohl diese Ergebnisse auf den ersten Blick die Be-

► deutung einer Herzfrequenzkontrolle zu bestätigen scheinen, hat diese Untersuchung zahlreiche Defizite. Die wichtigste Einschränkung ist die fehlende Randomisierung. Zahlreiche statistische Anpassungen mittels Multivarianzanalyse wurden für Alter, Geschlecht, Ergebnisse der Dobutamin-Stressechokardiographie und für Therapie mit Statinen und ACE-Hemmern vorgenommen. Für die drei Gruppen lagen keine genauen Angaben zu Art und Dauer des chirurgischen Eingriffs, der Anästhesiemethode, des primären Outcome und des Beobachtungszeitraums vor.

Eine Meta-Analyse von 10 Untersuchungen zeigte, dass eine strikte Kontrolle der Herzfrequenz (maximale perioperative Herzfrequenz 99/min) mit einem niedrigeren Risiko für einen perioperativen Myokardinfarkt assoziiert war, allerdings auf Kosten eines erhöhten Risikos für Herzinsuffizienz und Bradykardie [36]. Diese Meta-Analyse analysierte allerdings nur die Auswirkung einer Herzfrequenzkontrolle auf das Risiko für Myokardinfarkte, und vier der 10 analysierten Untersuchungen waren nicht verblindet. Eine weitere Meta-Analyse vermochte zudem die Wichtigkeit einer strikten Kontrolle der Herzfrequenz als Voraussetzung für die Effektivität einer perioperativen Betablockertherapie nicht zu bestätigen [37]. Auch eine Subgruppen-Sensitivitätsanalyse einer kürzlich publizierten Meta-Analyse fand ebenfalls keine Interaktion zwischen erreichter Herzfrequenz und Effektivität einer perioperativen Betablockertherapie [38].

Zusammengenommen bleibt der Stellenwert einer strikten Herzfrequenzkontrolle im Rahmen einer perioperativen Betablockertherapie offen.

Es ist davon auszugehen, dass die Vermeidung unkontrollierter Tachykardien eine wichtige Rolle spielt. Möglicherweise ist aber die Vermeidung einer Bradykardie, die zur Hypotonie und damit zur möglichen Organminderperfusion führt, ebenso wichtig. Bei der in der perioperativen Phase aus den verschiedensten Gründen häufig eingeschränkten Kreislaufregulation und vorhandener Hypovolämie und Anämie ist davon auszugehen, dass eine ausreichende Organperfusion unter einer pharmakologisch induzierten dauerhaft niedrigen Herzfrequenz in vielen Fällen (und sicherlich in den meisten Fällen größerer chirurgischer Eingriffe, besonders bei älteren Patienten) nur sehr schwer zu gewährleisten sein wird. Erst nachdem die vielfältigen möglichen Ursachen für eine perioperative Tachykardie zuverlässig ausgeschlossen und gegebenenfalls behandelt worden sind (z.B. inadäquate Schmerztherapie, Hypovolämie, Hypothermie, Anämie, latente Herzinsuffizienz), sollte eine symptomatische Thera-

pie mit Betablockern in Erwägung gezogen werden. Besonders anämische Patienten tolerieren möglicherweise keine aggressive, herzfrequenzgesteuerte perioperative Betablockertherapie [39-41].

5.1.6 Die Meta-Analyse von Bangalore et al. Die Ende 2008 publizierte Meta-Analyse von Bangalore et al. [38] schlägt das vorläufig letzte Kapitel in der Diskussion um den Stellenwert einer perioperativen Betablockertherapie auf und trägt zur Einordnung und Wertung aller bisherigen Daten zur perioperativen Betablockertherapie bei. Die Meta-Analyse basiert auf Daten von 33 Studien mit insgesamt 12.036 Patienten. Das wesentliche Ergebnis ist, dass eine perioperative Betablockertherapie mit keiner signifikanten Reduktion der Gesamtmortalität, kardiovaskulären Mortalität oder Herzinsuffizienz sowie einer 35 %igen Reduktion von nicht-tödlichen Myokardinfarkten, aber einer Verdoppelung von nicht-tödlichen Apoplexen, einer Verdreifachung perioperativer Bradykardien und einer mehr als verdoppelten Rate perioperativer Hypotonien assoziiert war. Insgesamt ist bei einer perioperativen Betablockertherapie von 1.000 Patienten mit 16 weniger nicht-tödlichen Myokardinfarkten bei den Überlebenden zu rechnen, dies allerdings auf Kosten von drei nicht-tödlichen zerebralen Insulten, 45 Patienten mit klinisch relevanter perioperativer Bradykardie und 59 Patienten mit klinisch relevanter perioperativer Hypotonie und potenziell erhöhter Mortalität.

Diese Meta-Analyse stellt aus verschiedenen Gründen eine wesentliche Ergänzung zu früheren Meta-Analysen dar. Erstens, sie schließt die Daten der großen, multi-nationalen POISE-Studie mit ein. Zweitens, sie ordnet die Studien aufgrund verschiedener Qualitätskriterien in solche mit hohem („high-bias risk trials“) und niedrigem Risiko („low-bias risk trials“) für Voreingenommenheit („bias“) ein. Und drittens, sie liefert die Ergebnisse einer Reihe interessanter Subanalysen von klinischen Variablen, die bei der Entscheidungsfindung über die mögliche Wirksamkeit einer perioperativen Betablockertherapie bei Subpopulationen von offensichtlichem klinischem Interesse sind.

Die Qualität der analysierten Studien hatte per se einen signifikanten Einfluss auf das Risiko der Gesamtmortalität, der kardiovaskulären Letalität und der nicht-letalen Myokardinfarkte. In der Gruppe der Studien mit hohem Risiko für Voreingenommenheit (also ungenügender wissenschaftlicher Qualität) sorgte im Wesentlichen Poldermans' DECREASE-Studie [29] für die Evidenz eines Nutzens einer perioperativen Betablockertherapie bei geringem Risiko. Im Gegensatz dazu sorgte in der Gruppe der Studien mit niedri-

► gem Risiko für Voreingenommenheit (also adäquater wissenschaftlicher Qualität) im Wesentlichen die POISE-Studie [34] für die Evidenz eines weit geringeren Nutzens bei deutlich erhöhtem Risiko.

Diese Meta-Analyse ist methodisch tadellos und die bisher wohl kompletteste und differenzierteste auf diesem Gebiet; sie bestätigt im Wesentlichen die Ergebnisse der POISE-Studie. Sie macht glaubhaft, dass eine perioperativen Betablockertherapie tatsächlich mit einem erhöhten Schlaganfallrisiko verbunden sein kann. Natürlich lässt auch diese Meta-Analyse keinen eindeutigen Schluss auf den möglichen Mechanismus des erhöhten Schlaganfallrisikos zu. Auch vermag sie wie alle anderen bisherigen Untersuchungen und Meta-Analysen nicht endgültig die Frage zu beantworten, ob eine perioperative Betablockertherapie das Outcome verbessert, und wenn ja, bei welchen Patienten.

Die Kontroverse um den Stellenwert einer perioperativen Betablockertherapie wird solange fortbestehen, bis die Fragen nach der Wahl des Betablockers, der Dosierung, des Therapiebeginns, der Therapiedauer und der geeigneten Patientenpopulation eindeutig beantwortet sind.

5.1.7 Empfehlungen zur perioperativen Betablockertherapie

Sowohl die im Dezember 2009 publizierten aktualisierten Leitlinien („Guidelines“) der American College of Cardiology Foundation (ACCF) und der American Heart Association (AHA) zur perioperativen kardiovaskulären Evaluierung und Versorgung [42] und speziell zur perioperativen Betablockertherapie [43] als auch die im November 2009 von der European Society of Cardiology (ESC) erarbeiteten, von der European Society of Anaesthesiology (ESA) gebilligten („endorsed“) Leitlinien („Guidelines“) zur perioperativen kardialen Patientenversorgung bei nicht-kardiochirurgischen Eingriffen [44] gehen detailliert auf das Thema der perioperativen Betablockertherapie ein und machen diesbezügliche Empfehlungen. Zur Abschätzung von Ausmaß und Vorhersehbarkeit der Wirksamkeit einer empfohlenen Maßnahme werden in den Leitlinien sowohl der ESC als auch des ACC und der AHA dieselben vier Klassifizierungsgrade und dieselben drei Evidenzgrade verwendet (Tab. 4 und 5). Leichte Unterschiede bestehen in den Definitionen der Klassifizierungen (Tab. 6).

Obwohl sich die Leitlinien auf dieselbe Literatur beziehen (und hier insbesondere auf die Ergebnisse der POISE-Studie [34]), fallen die Empfehlungen erstaunlicherweise unterschiedlich aus (Tab. 7). Die US-ame-

Tab. 4: Klassifizierungen der Empfehlungen.

Klassen	Definitionen
I	Evidenz und/oder allgemeines Einverständnis, dass eine Behandlung oder ein Verfahren nützlich und effektiv ist
II	Widersprüchliche Evidenz und/oder Meinungsverschiedenheiten hinsichtlich Nutzen/Effizienz einer Behandlung oder eines Verfahrens
Ila	Evidenz/Meinung überwiegend zugunsten von Nutzen/Effizienz der Intervention
IIb	Nutzen/Effektivität der Intervention weniger gut auf Evidenz/Meinung basierend
III	Evidenz und/oder allgemeines Einverständnis, dass die Behandlung oder das Verfahren nicht nützlich/effektiv ist, in manchen Fällen sogar schädlich sein kann

Tab. 5: Klassifizierungen der Empfehlungen.

A	Daten basieren auf mehreren randomisierten klinischen Studien oder Meta-Analysen
B	Daten basieren auf einer einzigen randomisierten Studie oder großen nicht-randomisierten Studien
C	Übereinstimmende Expertenmeinung und/oder kleine Studien, retrospektive Studien, Datenbanken

Tab. 6: Definitionen der Klassen nach ESC und ACC/AHA.

Klasse	ESC	ACC/AHA
	Die Maßnahme ...	Die Maßnahme ...
I	... ist empfohlen („is recommended“)	... sollte durchgeführt werden („should be performed“); Nutzen >>> Risiko
Ila	... sollte erwogen werden („should be considered“)	... ist vernünftigerweise durchzuführen („reasonable to perform“); Nutzen >> Risiko
IIb	... kann erwogen werden („may be considered“)	... kann erwogen werden („may be considered“); Nutzen ≥ Risiko
III	... ist nicht empfohlen („is not recommended“)	... sollte nicht durchgeführt werden („should not be performed“); Risiko ≥ Nutzen

ESC = European Society of Cardiology.

ACC = American College of Cardiology.

AHA = American Heart Association.

rikanischen Leitlinien enthalten lediglich eine, die ESC-Leitlinien dagegen drei Klasse-I-Empfehlungen für eine perioperative Betablockertherapie. Übereinstimmend empfehlen die Leitlinien die Fortsetzung einer chronischen Betablockertherapie, da das präoperative Absetzen von Betablockern die perioperative kardiale Morbidität und Mortalität erhöhen können [45-47]. Beide Leitlinien betonen die Bedeutung ►

Tab. 7: Empfehlungen zur perioperativen Betablockertherapie.

Klasse	ESC-Leitlinien ^a	ACC/AHA-Leitlinien ^b
I	- bekannte KHK oder Nachweis einer Myokardischämie im präoperativen Belastungstest (E B) - Hoch-Risiko-Eingriffe (E B) - chronische Betablockertherapie bei KHK, Arrhythmien oder Hypertonus (E C)	chronische Betablockertherapie zur Behandlung von Krankheiten mit ACC/AHA-Klasse-I-Empfehlungen für Betablocker (E C)
IIa	- Eingriffe von mittlerem Risiko (E B) - chronische Betablockertherapie bei chronischer Herzinsuffizienz mit systolischer Dysfunktion (E C)	- gefäßchirurgische Eingriffe bei Patienten mit KHK oder mit Nachweis einer Myokardischämie in der präoperativen Abklärung (E B) - Eingriffe von mittlerem Risiko bei Patienten mit KHK oder ≥ 1 Risikofaktor (E B) - gefäßchirurgische Eingriffe bei Patienten mit ≥ 1 Risikofaktor (E C)
IIb	Niedrig-Risiko-Eingriffe bei Patienten mit Risikofaktor(en) (E B) - gefäßchirurgische oder Eingriffe von mittlerem Risiko bei Patienten mit 1 Risikofaktor ohne KHK (E C)	- gefäßchirurgische Eingriffe bei Patienten ohne Risikofaktoren, die keine Betablocker einnehmen (E B)
III	- Hochdosierte perioperative Betablockertherapie ohne Titrierung (E A) - Niedrig-Risiko-Eingriffe bei Patienten ohne Risikofaktoren (E B)	- hochdosierte perioperative Betablockertherapie ohne Titrierung bei Patienten, die zur Zeit keine Betablocker einnehmen (E B) - absolute Kontraindikation für Betablocker (E C)

In Klammern: Evidenzgrade. ***ESC-Leitlinien:** Optimalerweise sollte mit der Behandlung zwischen 1 Monat und mindestens 1 Woche vor der Operation begonnen werden. Ziel: Herzfrequenz 60-70/min, systolischer Blutdruck >100 mmHg. ***ACC/AHA-Leitlinien:** Mit der Behandlung sollte Tage bis Wochen vor der Operation begonnen werden. Ziel: Herzfrequenz 60-80/min bei Vermeidung einer Hypotonie.

► eines frühzeitigen präoperativen Beginns der Betablockertherapie und eine Titrierung der Dosis strikt nach Herzfrequenz. Die Umsetzbarkeit dieser Empfehlung in der Praxis erscheint jedoch nicht unproblematisch, und es bleibt abzuwarten, wieweit das perioperative Ergebnis davon beeinflusst wird.

Die vorläufig letzten zu diesem Thema publizierten Daten ergeben keine neue Sichtweise [48]. Zwar war die perioperative Betablockertherapie bei Patienten mit mittlerem kardialen Risiko, die sich nicht-gefäßchirurgische Eingriffe unterzogen, mit einer signifikanten Reduktion perioperativer kardialer Ereignisse assoziiert, doch auch die Aussagekraft dieser Studie ist durch den vorzeitigen Abbruch, eine relativ niedrige Ereignisrate und einen unrealistisch hohen Therapieeffekt wesentlich eingeschränkt.

6. Statine

Neben der Lipid-senkenden Wirkung besitzen Statine zahlreiche pleiotrope Eigenschaften. Statine sind u. a. anti-inflammatorisch, anti-oxidativ und immunmodulierend wirksam, vermindern die Thrombozytenaggregation, senken die Produktion vieler Akutphase-Proteine (einschließlich C-reaktivem Protein und Interleukin-6) und erhöhen die Verfügbarkeit von Stickstoffmonoxid (NO) [49,50]. Diese Eigenschaften der

Statine können zur Verbesserung einer endothelialen Dysfunktion und zur Stabilität koronarer Plaques führen [51-53] und sekundär zur kardioprotektiven Wirkung dieser Substanzgruppe beitragen [54-59].

Der Einsatz von Statinen reduziert möglicherweise auch perioperativ die Morbidität und Mortalität [60-64]. Es gibt Hinweise, dass der kardioprotektive Effekt abhängig von der Statindosis und der Konzentration von Plasmacholesterin ist [65]. Drei in den letzten Jahren veröffentlichte Meta-Analysen zeigten eine protektive Wirkung einer perioperativen Therapie mit Statinen bei allgemein nicht-kardiologischen, gefäßchirurgischen und kardiologischen Eingriffen [66-68]. Jedoch basierte die Evidenz hauptsächlich auf retrospektiven Untersuchungen, sodass zuverlässige Schlussfolgerungen über den letztendlichen Nutzen einer perioperativen Statintherapie nicht möglich sind. Eine kürzlich durchgeführte randomisierte kontrollierte Studie konnte keine kardioprotektive Wirkung einer perioperativen Statintherapie feststellen [48]. Die Wertigkeit der Ergebnisse ist jedoch ungewiss, weil die Studie vorzeitig abgebrochen wurde.

Im nicht-chirurgischen Bereich erhöhte das akute Absetzen von Statinen bei Patienten mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen die Morbidität und Mortalität [69], wozu erhöhter oxidativer Stress, akute Erhöhung von C-reaktivem Protein und Auslösung einer endothelialen ►

Tab. 8: ESC-Empfehlungen zur perioperativen medikamentösen Therapie.

Medikament	Empfehlung	Klasse	EG
Statin	- perioperativ Fortführung einer chronischen Therapie	I	B
	- präoperativer Beginn vor Hochrisikoeingriffen, optimalerweise zwischen 1 Monat und mindestens 1 Woche vor Operation	I	B
	- perioperativ Fortführung einer chronischen Therapie bei kardial stabilen Patienten mit LV systolischer Dysfunktion	I	C
ACE-Hemmer	- präoperativer Beginn bei kardial stabilen Patienten mit LV systolischer Dysfunktion vor Hochrisikoeingriffen	I	C
	- präoperativer Beginn bei kardial stabilen Patienten mit LV systolischer Dysfunktion vor Eingriffen mit niedrigem oder mittlerem Risiko	IIa	C
	- vorübergehendes Aussetzen einer Therapie mit ACE-Hemmern bei Hypertonikern	IIa	C
	- perioperativ Fortführung einer chronischen Therapie bei Prinzmetal-AP	I	C
Kalziumkanal-Blocker	- Herzfrequenzsenkende Kalziumkanalblocker (insbesondere Diltiazem) bei Patienten mit Kontraindikation für Betablocker	IIb	C
	- Routineverabreichung zur perioperativen kardialen Risikoreduzierung	III	C
	- zur perioperativen kardialen Risikoreduzierung in der Gefäßchirurgie	IIb	C
α₂-Rezeptor-Antagonist			
Nitrat	- perioperative Anwendung zur Prävention ischämischer Ereignisse	IIb	B
Aspirin	- perioperativ Fortführung einer chronischen Therapie	IIa	B
	- Absetzen nur in Fällen eines hohen Blutungsrisikos	IIa	B
Diuretikum	- perioperativ Weitergabe bei Patienten mit Herzinsuffizienz	I	C
	- bei Hypertonikern Absetzen von niedrig dosierten Diuretika am Tag der Operation und postoperativ perorale Wiederaufnahme sowie möglich	I	C

ESC = European Society of Cardiology. EG = Evidenzgrad. ACE = Angiotensin-konvertierendes Enzym.

LV = linksventrikulär. AP = Angina pectoris.

► Dysfunktion möglicherweise beitragen [70-72]. Vorläufige Studienergebnisse deuten darauf hin, dass auch im perioperativen Bereich die Unterbrechung einer chronischen Statintherapie bei Hochrisiko-Patienten zu vermehrten postoperativen kardialen Komplikationen führen könnte [73,74].

Auf der Basis der vorhandenen wissenschaftlichen Literatur empfehlen die kürzlich von der ESC veröffentlichten Leitlinien [44] die perioperative Fortsetzung einer chronischen Statintherapie und den präoperativen Beginn einer solchen Therapie vor Hochrisikoeingriffen, optimalerweise zwischen 1 Monat und mindestens 1 Woche vor der Operation (Tab. 8).

7. Alpha-2-Adrenozeptor-Agonisten

Alpha-2-Agonisten erhöhen die perioperative hämodynamische Stabilität [75], inhibieren den zentralen Sympathikotonus [76], reduzieren die periphere Noradrenalinausschüttung [77] und dilatieren post-stenotische Koronargefäßabschnitte [78]. Über diese Wirkweisen verbessern sie möglicherweise die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität bei nicht-kardiochirurgischen Eingriffen [75,79-83]. In zwei randomisierten, plazebokontrollierten Studien war die Prämedikation mit Clonidin bei gefäßchirurgischen [84] und allgemein chirurgischen Eingriffen [77] mit we-

niger perioperativen Myokardischämien assoziiert. Die perioperative Gabe von Clonidin per os und mittels Hautpflaster verminderte die Häufigkeit perioperativer Myokardischämien und die 2-Jahres-Gesamt mortalität [83].

Eine Meta-Analyse, die 23 Studien mit 3.395 Patienten bis zum Jahr 2002 einschloss, zeigte unter Gabe von Alpha-2-Agonisten eine reduzierte Mortalität und Myokardinfarktrate bei gefäßchirurgischen Patienten [82]. Eine weitere Meta-Analyse, die 20 Studien mit 840 Patienten bis zum Jahr 2007 einschloss, zeigte unter Gabe von Dexmedetomidin bei nicht-kardiochirurgischen Eingriffen lediglich eine Tendenz, nicht jedoch eine statistisch signifikante Reduktion perioperativer kardialer Ereignisse und der Gesamt mortalität [85].

Basierend auf der derzeitigen vorhandenen Evidenz kann der perioperative Einsatz von Alpha-2-Agonisten bei gefäßchirurgischen Eingriffen (ESC-Leitlinien, Evidenzgrad C) und bei Patienten mit bekannter KHK oder mindestens 1 Risikofaktor für jeglichen chirurgischen Eingriff (ACC/AHA-Leitlinien, Evidenzgrad B) zur perioperativen kardialen Risikoreduzierung erwogen werden (Klasse-IIb-Empfehlungen) (Tab. 8).

8. Antithrombozytäre Medikamente

8.1. Acetylsalicylsäure (ASS)

ASS verringert die Häufigkeit kardialer Ereignisse bei Patienten mit akuten Koronarsyndromen und bekannter KHK. Das Absetzen von ASS kann für bis zu 15 % aller wieder auftretenden akuten Koronarsyndrome bei Patienten mit nachgewiesener stabiler KHK verantwortlich sein [86,87]. Deshalb sollte eine ASS-Therapie zur Sekundärprophylaxe kardiovaskulärer Ereignisse generell nicht unterbrochen werden [88,89].

Die kardioprotektive Wirkung von ASS scheint am ausgeprägtesten bei Individuen mit serologischem Hinweis auf erhöhte inflammatorische Aktivität zu sein. Die anti-inflammatorische und anti-thrombotische Wirkungen von ASS üben möglicherweise einen additiven stabilisierenden Effekt auf instabile koronare Plaques aus. Dies kann in der perioperativen Phase, die zu einer Aktivierung von Gerinnung und Entzündung führt, von besonderer Bedeutung sein.

Entsprechend sollte ASS perioperativ nur dann abgesetzt werden, wenn das zu erwartende Blutungsrisiko und seine Folgen ähnlich oder höher sind (z.B. bei bestimmten neurochirurgischen, ophthalmologischen oder Eingriffen an der Prostata) als das bekannte kardiovaskuläre Risiko eines akuten Absetzens (wie Myokardinfarkt, Apoplex, peripherer Gefäßverschluss, kardiovaskulärer Tod) [17,44,90].

8.2. Duale antithrombozytäre Medikation

Nach PCI mit oder ohne Einsetzen eines Stents ist die Fortsetzung einer dualen antithrombozytären Medikation (gewöhnlich bestehend aus ASS und dem ADP-Rezeptor-Antagonisten Clopidogrel) für einen gewissen Zeitraum unabdingbar, um das Risiko einer koronararteriellen Thrombose zu verringern. Ein frühzeitiges Absetzen ist generell mit einer erhöhten Inzidenz an akuten Koronarsyndromen und erhöhter Mortalität assoziiert [91-95].

Grundlage für das perioperative Management einer dualen antithrombozytären Medikation mit ASS und ADP-Rezeptor-Antagonisten (bisher meistens Clopidogrel) bilden die Empfehlungen von Fachgesellschaften zum Management im nicht-perioperativen Bereich. Die Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) [96] und der ESC [97-99] ähneln sich hinsichtlich der Empfehlung für die Dauer einer Clopidogreltherapie nach Stent-Implantationen, Nicht-ST-Hebungsmyokardinfarkt (NSTEMI) und ST-Hebungsmyokardinfarkt (STEMI) (Tab. 9).

Auf diesen Empfehlungen im internistisch-kardiologischen Bereich basieren die Empfehlungen für die

Tab. 9: Empfohlene Dauer einer Therapie mit Clopidogrel.

Intervention/Gundleiden	DGK ^a	ESC
Metallstent („bare metal stent“, BMS)	4 Wochen (I, A)	3-4 Wochen (I, A) ^b
Medikamente-abgebender Stent („drug-eluting stent“, DES)	6-12 Monate (I, C)	6-12 Monate (I, C) ^b
NSTEMI (mit oder ohne PCI)	12 Monate (I, A)	9-12 Monate (I, B) ^c
STEMI (mit oder ohne PCI)	9-12 Monate (IIa, C)	9-12 Monate (IIa, C) ^d

DGK = Deutsche Gesellschaft für Kardiologie.

ESC = European Society of Cardiology.

PCI = perkutane koronare Intervention.

NSTEMI = Nicht-ST-Hebungsmyokardinfarkt.

STEMI = ST-Hebungsmyokardinfarkt.

In Klammern: Klassifizierung und Evidenzgrad der jeweiligen Empfehlung. a = [102]. b = [103]. c = [104]. d = [105].

Handhabung einer Clopidogreltherapie in der perioperativen Phase [18,19,44,100-105]. Nach dem Einsetzen eines Metallstents sollten mindestens sechs Wochen (vorzugsweise mindestens 3 Monate) und nach Einsetzen eines medikamentabgebenden Stents mindestens 12 Monate bis zu einem operativen Eingriff abgewartet werden, um eine ausreichend lange Clopidogreltherapie sicherzustellen. Ein vorzeitiges Absetzen erhöht die perioperative kardiale Morbidität und Mortalität, ohne das Blutungsrisiko entscheidend zu senken [17,106-108].

Nur wenn das Blutungsrisiko oder die Folgen eines auch nur geringen Blutverlusts (wie bei intrakraniellen, intraspinalen oder Eingriffen in der hinteren Augenkammer) wesentlich höher als das mit dem Absetzen von Clopidogrel verbundene kardiale Risiko sind und der Eingriff nicht aufschiebbar ist, muss Clopidogrel abgesetzt werden. Wann immer möglich, sollte ASS weitergegeben werden [17,104].

9. Verschiedene Medikamente

Die neuen Leitlinien der ESC [44] sprechen auch Empfehlungen zur perioperativen Verwendung von ACE-Hemmern, Kalziumkanalblockern, Nitraten und Diuretika aus (Tab. 8).

10. Zusammenfassung

Die Ätiologie der perioperativen kardialen Morbidität und Mortalität ist multifaktoriell. Bei der Vielzahl und Verschiedenheit der ätiologischen Faktoren ist nicht zu erwarten, dass eine Einzelmaßnahme zuverlässig ▶

► das perioperative kardiale Outcome nach nicht kardiochirurgischen Eingriffen verbessern wird. Deshalb erscheint ein multifaktorielles, schrittweises Vorgehen angebracht [42,44,109]. Berücksichtigt man die Pathophysiologie der atherosklerotischen KHK, die nachgewiesene kardioprotektive Wirksamkeit einer intensiven medikamentösen Therapie im allgemeinmedizinischen Bereich, das nicht unbeachtliche Risiko einer koronaren Revaskularisierung bei kardialen Hochrisiko-Patienten, den fehlenden Nachweis einer kardioprotektiven Wirkung einer prophylaktischen präoperativen koronaren Revaskularisierung und das wesentlich erhöhte perioperative Risiko bei Patienten mit Koronarstent, dann kommt der perioperativen intensiven medikamentösen Therapie bei kardialen Risikopatienten besondere Bedeutung zu. Die perioperative Stabilisierung koronarer Plaques mittels aggressiver medikamentöser Therapie (z.B. mit Statinen, Beta-blockern, ASS, ACE-Hemmern) ist wahrscheinlich entscheidender als eine Erhöhung der myokardialen Sauerstoffzufuhr mittels koronarer Revaskularisierung. Die aggressive perioperative medikamentöse Behandlung ist sicherlich eine der wichtigsten, wenn nicht sogar die wichtigste perioperative kardioprotektive Maßnahme.

Literatur

1. **Priebe H-J.** Perioperative myocardial infarction - aetiology and prevention. *Br J Anaesth* 2005;95:3-19.
2. **Landesberg G, Beattie WS, Mosseri M, Jaffe AS, Alpert JS.** Perioperative myocardial infarction. *Circulation* 2009;119:2936-2944.
3. **Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, et al.** Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007;356:1503-16.
4. **Shaw LJ, Berman DS, Maron DJ, Mancini GBJ, Hayes SW, Hartigan PH, et al.** Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention to reduce ischemic burden: results from the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial nuclear substudy. *Circulation* 2008;117:1283-1291.
5. **The BARI 2D Study Group.** A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009;360:2503-2515.
6. **Waxman S, Ishibashi F, Muller JE.** Detection and treatment of vulnerable plaques and vulnerable patients: novel approaches to prevention of coronary events. *Circulation* 2006;114:2390-2411.
7. **Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Maron DJ, Hartigan PM, Sedlis SP, et al.** Impact of optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention on long-term cardiovascular end points in patients with stable coronary artery disease (from the COURAGE Trial). *Am J Cardiol* 2009;104:1-4.
8. **Diamond GA, Kaul S.** COURAGE under fire: on the management of stable coronary disease. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1604-1609.
9. **Hochman JS, Steg PG.** Does preventive PCI work? *N Engl J Med* 2007;356:1572-1574.
10. **O'Rourke RA.** Optimal medical therapy is a proven option for chronic stable angina. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:905-907.
11. **Peterson ED, Rumsfeld JS.** Finding the courage to reconsider medical therapy for stable angina. *N Engl J Med* 2008;359:751-753.
12. **McFalls EO, Ward HB, Moritz TE, Goldman S, Krupski WC, Littooy F, et al.** Coronary-artery revascularization before elective major vascular surgery. *N Engl J Med* 2004;351:2795-2804.
13. **Poldermans D, Shouten O, Vidakovic R, Bax JJ, Thomson IR, Hoeks SE, et al.** A clinical randomized trial to evaluate the safety of a noninvasive approach in high-risk patients undergoing major vascular surgery. The DECREASE-V pilot study. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1763-1769.
14. **Schouten O, van Kuijk J-P, Flu W-J, Winkel TA, Welten GMJM, Boersma E, et al.** Long-term outcome of prophylactic coronary revascularization in cardiac high-risk patients undergoing major vascular surgery (from the randomized DECREASE-V pilot study). *Am J Cardiol* 2009;103:897-901.
15. **Mythen M.** Pre-operative coronary revascularisation before non-cardiac surgery: think long and hard before making a pre-operative referral. *Anaesthesia* 2009;64:1048-1050.
16. **Vicenzi MN, Ribitsch D, Luha O, Klein W, Metzler H.** Coronary artery stenting before noncardiac surgery: more threat than safety? *Anesthesiology* 2001;94:367-8.
17. **Spahn DR, Howell SJ, Delabays A, Chassot P-G.** Coronary stents and perioperative anti-platelet regimen: dilemma of bleeding and stent thrombosis. *Br J Anaesth* 2006;96:675-677.
18. **Howard-Alpe GM, de Bono J, Hudsmith L, Orr WP, Foex P, Sear JW.** Coronary artery stents and non-cardiac surgery. *Br J Anaesth* 2007;98:560-574.
19. Practice alert for the perioperative management of patients with coronary artery stents: a report by the American Society of Anesthesiologists Committee on Standards and Practice Parameters. *Anesthesiology* 2009;110:22-23.
20. **Cruickshank JM.** Beta-blockers continue to surprise us. *Eur Heart J* 2000;21:354-364.
21. **Jenkins NP, Keevil BG, Hutchinson IV, Brooks NH.** Beta-blockers are associated with lower C-reactive protein concentrations in patients with coronary artery disease. *Am J Med* 2002;112:269-274.
22. **Wikstrand J, Berglund G, Hedblad B, Hulthe J.** Antiatherosclerotic effects of -blockers. *Am J Cardiol* 2003;91(suppl):25H-29H.
23. **London MJ, Zaugg M, Schaub MC, Spahn DR.** Perioperative β -adrenergic receptor blockade. Physiologic foundations and clinical controversies. *Anesthesiology* 2004;100:170-175.
24. **Dandona P, Ghanim H, Brooks DP.** Antioxidant activity of carvedilol in cardiovascular disease. *J Hypertens* 2007;25:731-741.
25. **COMMIT (CLOpidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group:** Early intravenous then oral metoprolol in 45 852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;366:1622-1632.
26. **CIBIS-II Investigators and Committees:** The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999;353:9-13.
27. **Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P, Kjeldsen SE, Lindholm LH, Syvertsen JO, et al.** Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and -blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. *Lancet* 2000;356:359-365.
28. **Mangano DT, Layug EL, Wallace A, Tateo I, for the Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group.** 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. [Erratum: *N Engl J Med* 1997;336:1039].
29. **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;341:1789-1794.
30. **Devereaux PJ, Beattie WS, Choi PT, Badner NH, Guyatt GH, Villar JC, et al.** How strong is the evidence for the use of perioperative beta blockers in non-cardiac surgery? Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2005;331:313-321.

- **31. Juul AB, Wetterslev J, Gluud C, Kofoed-Enevoldsen A, Jensen G, Callesen T, et al.** The effect of perioperative β blockade in patients with diabetes undergoing major noncardiac surgery: randomized placebo controlled blinded multicentre trial. *BMJ* 2006; 332:1482.
- 32. Brady AR, Gibbs JS, Greenhalgh RM, Powell JT, Sydes MR, POBBLE trial investigators.** Perioperative beta-blockade (POBBLE) for patients undergoing infrarenal vascular surgery: Results of a randomized double-blind controlled trial. *J Vasc Surg* 2005;41: 602-609.
- 33. Yang H, Raymer K, Butler R, Parlow J, Roberts R.** The effect of perioperative β -blockade: results of the Metoprolol after Vascular Surgery (MaVS) study, a randomized controlled trial. *Am Heart J* 2006;152:983-90.
- 34. Devereaux PJ, Yang H, Yusuf S, Guyatt G, Leslie K, Villar JC, et al.** Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): A randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371:1839-47.
- 35. Feringa HHH, Bax JJ, Boersma E, Kertai MD, Meij SH, Galal W, et al.** High-dose β -blockers and tight heart rate control reduce myocardial ischemia and troponin T release in vascular surgery patients. *Circulation* 2006;114 (suppl 1):I-344-I-349.
- 36. Beattie WS, Wijeyesundera DN, Karkouti K, McCluskey S, Tait G.** Does tight heart rate control improve beta-blocker efficacy? An updated analysis of the noncardiac surgical randomized trials. *Anesth Analg* 2008;106:1039-1048.
- 37. Biccard BM, Sear JW, Föex P.** Meta-analysis of the effect of heart rate achieved by perioperative beta-adrenergic blockade on cardiovascular outcomes. *Br J Anaesth* 2008;100:23-28.
- 38. Bangalore S, Wetterslev J, Pranesh S, Sawhney S, Gluud C, Messerli FH.** Perioperative β -blockers in patients having non-cardiac surgery: a meta-analysis. *Lancet* 2008;372:1962-1976.
- 39. Ragoonanan TE, Beattie WS, Mazer CD, Tsui AKY, Leong-Poi H, Wilson DF, et al.** Metoprolol reduces cerebral tissue oxygen tension after acute hemodilution in rats. *Anesthesiology* 2009;111: 988-1000.
- 40. Weiskopf RB.** Perioperative use of β -adrenergic antagonists and anemia: known knowns, known unknowns, unknown unknowns; and unknown knowns. *Anesthesiology* 2010;112:12-15.
- 41. Beattie WS, Wijeyesundera DN, Karkouti K, McCluskey S, Tait G, Mitsakakis N, Hare GMT.** Acute surgical anemia influences the cardioprotective effects of β -blockade: a single-center, propensity-matched cohort study. *Anesthesiology* 2010;112:25-33.
- 42. Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, Calkins H, Chaikof EL, Fleischmann KE, et al.** 2009 ACCF/AHA focused update on perioperative beta blockade incorporated into the ACC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2009;120:e169-e276.
- 43. Fleischmann KE, Beckman JA, Buller CE, Calkins H, Fleisher LA, Freeman WK, et al.** 2009 ACCF/AHA focused update on perioperative beta blockade: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2009;120:2123-2151.
- 44. Poldermans D, Bax J, Boersma E, De Hert S, Eekhout E, Fowkes G, et al.** Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery: The Task Force for Preoperative Cardiac Risk Assessment and Perioperative Cardiac Management in Non-cardiac Surgery of the European Society of Cardiology (ESC) and endorsed by the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur Heart J* 2009;30:2769-2812.
- 45. Shammash JB, Trost JC, Gold JM, Berlin JA, Golden MA, Kimmel SE.** Perioperative beta-blocker withdrawal and mortality in vascular surgical patients. *Am Heart J* 2001;141:148-153.
- 46. van Klei WA, Bryson GL, Yang H, Forster AJ.** Effect of β -blocker prescription on the incidence of postoperative myocardial infarction after hip and knee arthroplasty. *Anesthesiology* 2009;111:717-724.
- 47. Hoeks SE, Scholte OP, Reimer WJ, van Urk H, Jörning PJ, Boersma E, et al.** Increase of 1-year mortality after perioperative beta-blocker withdrawal in endovascular and vascular surgery patients. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007;33:13-19.
- 48. Dunkelgrun M, Boersma E, Schouten O, Koopman-van Gemert AWMM, van Poorten F, Bax JJ, et al.** Bisoprolol and fluvastatin for the reduction of perioperative cardiac mortality and myocardial infarction in intermediate-risk patients undergoing noncardiovascular surgery: a randomized controlled trial (DECREASE-IV). *Ann Surg* 2009;249:921-926.
- 49. Halcox JP, Deanfield JE.** Beyond the laboratory: clinical implications for statin pleiotropy. *Circulation* 2004;109 (Suppl 1):II42-II48.
- 50. Ito MK, Talbert RL, Tsimikas S.** Statin-associated pleiotropy: possible beneficial effects beyond cholesterol reduction. *Pharmacotherapy* 2006;26:85S-97S.
- 51. Libby P, Aikawa M.** Mechanisms of plaque stabilization with statins. *Am J Cardiol* 2003;91:4B-8B.
- 52. Ray KK, Cannon CP.** The potential relevance of the multiple lipid-independent (pleiotropic) effects of statins in the management of acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1425-33.
- 53. Klingenberg R, Hansson GK.** Treating inflammation in atherosclerotic cardiovascular disease: emerging therapies. *Eur Heart J* 2009;30:2838-2844.
- 54. Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, Rifai N, Rose LM, McCabe CH, et al.** C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med* 2005;352:20-28.
- 55. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, et al.** Reduction in C-reactive protein and LDL cholesterol and cardiovascular event rates after initiation of rosuvastatin: a prospective study of the JUPITER trial. *Lancet* 2009;373: 1175-1182.
- 56. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, et al.** Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008; 359:2195-2207.
- 57. Patti G, Pasceri V, Colonna G, Miglionico M, Fischetti D, Sardella G, et al.** Atorvastatin pretreatment improves outcomes in patients with acute coronary syndromes undergoing early percutaneous coronary intervention: results of the ARMYDA-ACS randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1272-1278.
- 58. Merla R, Daher IN, Ye Y, Uretsky BF, Birnbaum Y.** Pretreatment with statins may reduce cardiovascular morbidity and mortality after elective surgery and percutaneous intervention: clinical evidence and possible underlying mechanisms. *Am Heart J* 2007;154: 391-402.
- 59. Biccard BM.** A peri-operative statin update for non-cardiac surgery. Part I: The effects of statin therapy on atherosclerotic disease and lessons learnt from statin therapy in medical (non-surgical) patients. *Anaesthesia* 2008;63:52-64.
- 60. Boushra NN, Muntazar M.** Review article: the role of statins in reducing perioperative cardiac risk: physiologic and clinical perspectives. *Can J Anesth* 2006;53:1126-1147.
- 61. Kersten JR, Fleisher LA.** Statins. The next advance in cardioprotection? *Anesthesiology* 2006;105:1079-1080.
- 62. Feldman LS, Broman DJ.** Perioperative statins: more than lipid-lowering? *Cleveland Clin J Med* 2008;75:654-662.
- 63. Schouten O, Boersma E, Hoeks SE, Benner R, van Urk H, van Sambeek MRHM, et al.** Fluvastatin and perioperative events in patients undergoing vascular surgery. *N Engl J Med* 2009;361:980-989.
- 64. Poldermans D.** Statins and noncardiac surgery: Current evidence and practical considerations. *2009 Cleveland Clin J Med* 2009;76 (Suppl 4):S79-S83.
- 65. Feringa HHH, Schouten O, Karagiannis SE, Bruggts J, Elhendy A, Boersma E, et al.** Intensity of statin therapy in relation to myocardial ischemia, troponin T release, and clinical cardiac outcome in patients undergoing major vascular surgery. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1649-1656.
- 66. Hindler K, Shaw A, Samuels J, Fulton S, Collard C, Riedel B.** Improved postoperative outcomes associated with preoperative statin therapy. *Anesthesiology* 2006;105:1260-1272.
- 67. Kapoor AS, Kanji H, Buckingham J, Devereaux PJ, McAlister FA.** Strength of evidence for perioperative use of statins to reduce cardiovascular risk: systematic review of controlled studies. *BMJ* 2006;333:1149-1156.

- **68. Biccard BM.** A peri-operative statin update for non-cardiac surgery. Part II: Statin therapy for vascular surgery and peri-operative statin trial design. *Anaesthesia* 2008;63:162-171.
- 69. Heesch C, Hamm CW, Laufs U, Snapinn S, Bohm M, White HD.** Withdrawal of statins increases event rates in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2002;105:1446-52.
- 70. Laufs U, Wassmann S, Hilgers S, Ribaldo N, Bohm M, Nickenig G.** Rapid effects on vascular function after initiation and withdrawal of atorvastatin in healthy, normocholesterolemic men. *Am J Cardiol* 2001;88:1306-1307.
- 71. Lee K-T, Lai W-T, Chu C-S, Tsai L-Y, Yen H-W, Voon W-C, Sheu S-H.** Effect of withdrawal of statin on C-reactive protein. *Clin Cardiol* 2004;102:166-170.
- 72. Taneva E, Borucki K, Wiens L, Makarova R, Schmidt-Lucke C, Luley C, Westphal S.** Early effects on endothelial function of atorvastatin 40 mg twice daily and its withdrawal. *Am J Cardiol* 2006;97:1002-1006.
- 73. Le Manach Y, Godet G, Coriat P, Martinon C, Bertrand M, Fleron MH, Riou B.** The impact of postoperative discontinuation or continuation of chronic statin therapy on cardiac outcome after major vascular surgery. *Anesth Analg* 2007;104:1326-1333.
- 74. Schouten O, Hoeks SE, Welten GMJM, Davignon J, Kastelein JJP, Vidakovic R, et al.** Effect of statin withdrawal on frequency of cardiac events after vascular surgery. *Am J Cardiol* 2007;100: 316-320.
- 75. McSPI-Europe Research Group.** Perioperative sympatholysis: beneficial effects of the α_2 -adrenoceptor agonist mivazerol on hemodynamic stability and myocardial ischemia. *Anesthesiology* 1997;86:346-363.
- 76. Muzi M, Goff DR, Kampine JP, Roerig DL, Ebert TJ.** Clonidine reduces sympathetic activity but maintains baroreflex responses in normotensive humans. *Anesthesiology* 1992;77:864-871.
- 77. Ellis JE, Drijvers G, Pedlow S, Laff SP, Sorrentino MJ, Foss JF, et al.** Premedication with oral and transdermal clonidine provides safe and efficacious postoperative sympatholysis. *Anesth Analg* 1994;79:1133-1140.
- 78. Heusch G, Schipke J, Thamer V.** Clonidine prevents the sympathetic initiation and aggravation of poststenotic myocardial ischemia. *J Cardiovasc Pharmacol* 1985;7:1176-1182.
- 79. Dorman BH, Zucker JR, Verrier ED, Gartman DM, Slachman FN.** Clonidine improves perioperative myocardial ischemia, reduces anesthetic requirement, and alters hemodynamic parameters in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1993;7:386-95.
- 80. 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;91:951-961.
- 81. Nishina K, Mikawa K, Usugi T, Obara H, Maekawa M, Kamae I, Nishi N.** Efficacy of clonidine for prevention of perioperative myocardial ischemia: A critical appraisal and meta-analysis of the literature. *Anesthesiology* 2002;96:323-329.
- 82. Wijesundera DN, Naik JS, Beattie S.** Alpha-2 adrenergic agonists to prevent perioperative cardiovascular complications: a meta-analysis. *Am J Med* 2003;114:742-752.
- 83. Wallace AW, Galindez D, Salahieh A, Layug EL, Lazo EA, Haratonik KA, et al.** Effect of clonidine on cardiovascular morbidity and mortality after noncardiac surgery. *Anesthesiology* 2004;101: 284-293.
- 84. Stuhmeier KD, Mainzer B, Cierpka J, Sandmann W, Tarnow J.** Small oral dose of clonidine reduces the incidence of intraoperative myocardial ischemia in patients having vascular surgery. *Anesthesiology* 1996;85:706-712.
- 85. Biccard BM, Goga S, de Beurs J.** Dexmedetomidine and cardiac protection for non-cardiac surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Anaesthesia* 2008;63:4-14.
- 86. Ferrari E, Benhamou M, Cerboni P, Baudouy M.** Coronary syndromes following aspirin withdrawal: a special risk for late stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:456-459.
- 87. Biondi-Zoccai GGL, Lotrionte M, Agostoni P, Abbate A, Fusaro M, Burzotta F, et al.** A systematic review and meta-analysis on the hazards of discontinuing or not adhering to aspirin among 50 279 patients at risk for coronary artery disease. *Eur Heart J* 2006; 27:2667-2674.
- 88. Smith SC Jr, Allen J, Blair SN, Bonow RO, Brass LM, Fonarow GC, et al.** AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update: endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation* 2006;113:2363-2372. [Korrektur: *Circulation* 2006;113:e847].
- 89. Smith SC Jr, Feldman TE, Hirshfeld JW Jr, Jacobs AK, Kern MJ, King SB III, et al.** ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention - summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention). *Circulation* 2006;113:156-175.
- 90. Burger W, Chemnitz J-M, Kneissl GD, Rücker G.** Low-dose aspirin for secondary cardiovascular prevention - cardiovascular risks after its perioperative withdrawal versus bleeding risks with its continuation - review and meta-analysis. *J Intern Med* 2005;257: 399-414.
- 91. Collet JP, Montalescot G, Blanchet B, Tanguy ML, Golmard JL, Choussat R, et al.** Impact of prior use or recent withdrawal of oral antiplatelet agents on acute coronary syndromes. *Circulation* 2004;110:2361-2367.
- 92. Iakovou I, Schmidt T, Bonizzi E, Ge L, Sangiorgi GM, Stankovic G, et al.** Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA* 2005; 293:2126-2130.
- 93. Collet J-P, Montalescot G.** Premature withdrawal and alternative therapies to dual oral antiplatelet therapy: *Eur Heart J Suppl* 2006;8 (Suppl G):G46-G52.
- 94. Eisenstein EL, Anstrom KJ, Kong DF, Shaw LK, Tuttle RH, Mark DB, et al.** Clopidogrel use and long-term clinical outcomes after drug-eluting stent implantation. *JAMA* 2007;297:159-168.
- 95. Ho PM, Peterson ED, Wang L, Magid DJ, Fihn SD, Larsen GC et al.** Incidence of death and acute myocardial infarction associated with stopping clopidogrel after acute coronary syndrome. *JAMA* 2008;299:532-539.
- 96. Bonzel T, Erbel R, Hamm CW, Levenson B, Neumann F-J, Rupprecht H-J, Zahn R.** Perkutane Koronarinterventionen (PCI). *Clin Res Cardiol* 2008;97:513-547.
- 97. Silber S, Albertsson P, Avilès FF, Camici PG, Colombo A, Hamm C, et al.** Guidelines for percutaneous coronary interventions: The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005;26:804-847.
- 98. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, Budaj A, Fernandez-Aviles F, et al.** Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2007;28:1598-1660.
- 99. Van de Werf F, Bax J, Betriu A, Blomstrom-Lundqvist C, Crea F, Falk V, et al.** Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2008;29:2909-2945.
- 100. Grines CL, Bonow RO, Casey DE, Gardner TJ, Lockhart PB, Moliterno DJ, et al.** Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents: A science advisory from the American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons, and American Dental Association, with representation from the American College of Physicians. *Circulation* 2007;115:813-818.
- 101. Casterella PJ, Tchong JE.** Review of the 2005 American College of Cardiology, American Heart Association, and Society for Cardiovascular Interventions guidelines for adjunctive pharmacologic therapy during percutaneous coronary interventions: Practical implications, new clinical data, and recommended guideline revisions. *Am Heart J* 2008;155:781-790.
- 102. Newsome LT, Weller RS, Gerancher JC, Kutcher MA, Royster RL.** Coronary artery stents: II. Perioperative considerations and management. *Anesth Analg* 2008;107:570-590.

- **103. Bigalke B, Seizer P, Geisler T, Lindemann S, Gawaz M, May AE.** Perioperative antiplatelet therapy in patients at risk for coronary stent thrombosis undergoing noncardiac surgery. *Clin Res Cardiol* 2009;98:335-339.
- 104. Jámbor C, Spannagl M, Zwissler B.** Perioperatives Management von Patienten mit Koronarstents bei nichtchirurgischen Eingriffen. *Anaesthesist* 2009;58:969-1072.
- 105. Riddell JW, Chiche L, Plaud B, Hamon M.** Coronary stents and noncardiac surgery. *Circulation* 2007;116:e378-382.
- 106. Metzler H, Huber K, Kozek-Langenecker S, Vicenzi MN, Münch A.** Koronare Stents, duale Antiplättchentherapie und die perioperative Problematik. *Anaesthesist* 2007;56:401-410.
- 107. Schouten O, van Domburg RT, Bax JJ, de Jaegere PJ, Dunkelgrun M, Feringa HH, et al.** Noncardiac surgery after coronary stenting: early surgery and interruption of antiplatelet therapy are associated with an increase in major adverse cardiac events. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:122-124.
- 108. Rabbitts JA, Nuttall GA, Brown MJ, Hanson AC, Oliver WC, Holmes DR, Rihal CS.** Cardiac risk of noncardiac surgery after per-

cutaneous coronary intervention with drug-eluting stents. *Anesthesiology* 2008;109:596-604.

109. Auerbach A, Goldman L. Assessing and reducing cardiac risk of noncardiac surgery. *Circulation* 2006;113:1361-1376.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Hans-Joachim Priebe, FRCA
Anästhesiologische Universitätsklinik Freiburg
Hugstetter Straße 55
79106 Freiburg, Deutschland
Tel.: 0761 270 2335-2306
Fax: 0761 270 2396
E-Mail: hans-joachim.priebe@uniklinik-freiburg.de ■

Sehr geehrte Kolleginnen und Kollegen,

wer die in Heft 3/2010 der „Anästhesiologie Intensivmedizin“ auf S. 177 im Kasten „Erratum und Korrekturen zu CME-Fragen“ benannten Einzelfragen nacharbeiten und ggf. seinem Punktekonto - falls punkterelevant - hinzufügen will, wird gebeten, eine entsprechende Korrektur unter genauer Nennung der Frage (Heft und Nummer) sowie der korrigierten Antwort per Briefpost an folgende Adresse zu senden:

**Prof. Dr. med. Hans Anton Adams · Stabsstelle INKM - OE 9050 · Medizinische Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Str. 1 · D-30625 Hannover**

Die Bayerische Landesärztekammer wird danach die Punkt Korrektur vornehmen.

MULTIPLE-CHOICE-FRAGEN (CME 4/2010)

1. Welche Aussage zur COURAGE-Studie trifft zu?

- Die Studie zeigte die Überlegenheit der perkutanen koronaren Intervention (PCI) im Vergleich zu einer intensiven medikamentösen Therapie
- Die Studie zeigte die Überlegenheit einer intensiven medikamentösen Therapie im Vergleich zur PCI
- Die Studie zeigte keinen zusätzlichen Nutzen einer PCI zu einer intensiven medikamentösen Therapie bei Patienten mit stabiler koronarer Herzkrankheit (KHK)
- Die Studie zeigte den Nutzen einer PCI bei Patienten mit stabiler KHK
- Die Studie wurde bei Patienten mit instabiler KHK durchgeführt

2. Welche Aussage zur präoperativen prophylaktischen koronaren Revaskularisierung trifft zu?

- Sie ist bei Vorliegen einer präoperativen Myokardischämie regelmäßig indiziert
- Sie verbessert bei Patienten mit stabiler koronarer Herzkrankheit das perioperative Ergebnis
- Sie verschlechtert bei kardialen Risikopatienten das perioperative Ergebnis
- Sie hat keinen nachweislichen Nutzen auf das perioperative Ergebnis
- Sie wird von kardialen Risikopatienten stets gut toleriert

3. Welche Aussage zur Wirkung von Betablockern trifft nicht zu?

- Betablocker senken den myokardialen Sauerstoffbedarf
- Betablocker bewirken eine Umverteilung des koronaren Blutflusses von endokardial nach epikardial
- Betablocker besitzen anti-atherogene und anti-oxidative Wirkungen
- Betablocker reduzieren den koronaren Shearstress
- Betablocker können das Verhältnis von myokardialem Sauerstoffbedarf und -angebot verbessern

4. Welche Aussage zur POISE-Studie trifft nicht zu?

- Sie zeigt die Sicherheit einer perioperativen Betablockertherapie
- Sie zeigt die Effektivität einer perioperativen Betablockertherapie bei der Reduzierung perioperativer kardialer Ereignisse
- Sie zeigt die Problematik einer standardisierten, akut präoperativ begonnenen perioperativen Betablockertherapie
- Die perioperative Betablockertherapie war mit einer erhöhten Inzidenz von Hypotonie und Bradykardie assoziiert
- Die perioperative Betablockertherapie war mit einer erhöhten Inzidenz an Apoplexen assoziiert ►

- ▶ 5. Welche Aussage zum Stellenwert der Herzfrequenzkontrolle unter einer perioperativen Betablockertherapie trifft zu?
- Meta-Analysen haben die Bedeutung einer Herzfrequenzkontrolle sicher belegt
 - Eine Titrierung der Betablockerdosis strikt nach Herzfrequenz ist in der perioperativen Phase unproblematisch
 - Eine sichere Titrierung der Betablockerdosis nach Herzfrequenz erfordert zunächst den Ausschluss der häufigsten Ursachen einer perioperativen Tachykardie (wie inadäquate Schmerztherapie, Hypovolämie, Hypothermie, Anämie, latente Herzinsuffizienz)
 - Anämische Patienten tolerieren eine aggressive, herzfrequenzgesteuerte perioperative Betablockertherapie
 - Eine herzfrequenzgesteuerte perioperative Betablockertherapie kann Hypotonien und Bradykardien sicher vermeiden
6. Welche Aussage zur Meta-Analyse von Bangalore trifft zu?
- Sie weist beträchtliche methodische Defizite auf
 - Sie bestätigt im Wesentlichen die Ergebnisse der POISE-Studie
 - Sie unterscheidet nicht zwischen Studien mit geringer und hoher Voreingenommenheit („bias“)
 - Sie ist eine der kleinsten Meta-Analysen zur perioperativen Betablockertherapie
 - Sie zeigt die Sicherheit einer perioperativen Betablockertherapie
7. Welche Aussage zur perioperativen Betablockertherapie trifft zu?
- Die Empfehlungen der European Society of Cardiology (ESC) und des American College of Cardiology (ACC) und der American Heart Association (AHA) stimmen überein
 - Es wird der frühzeitige präoperative Beginn der Betablockertherapie und eine Titrierung der Dosis nach Herzfrequenz empfohlen
 - Eine chronische Betablockertherapie zur Sekundärprävention sollte perioperativ unterbrochen werden
 - Patienten mit niedrigem kardialen Risiko profitieren besonders von einer perioperativen Betablockertherapie
 - Es gibt keine absoluten Kontraindikationen für eine perioperative Betablockertherapie
8. Welche Aussage über Statine trifft nicht zu?
- Statine besitzen anti-inflammatorische und anti-oxidative Wirkungen
 - Statine können eine endotheliale Dysfunktion verbessern
 - Statine stabilisieren koronare Plaques
 - Eine chronische Statintherapie sollte perioperativ fortgesetzt werden
 - Statine verbessern zweifelsfrei das perioperative kardi-ale Ergebnis
9. Welche Aussage zur antithrombozytären Medikation trifft nicht zu?
- Ein vorzeitiges Absetzen einer antithrombozytären Medikation hat keinen Einfluss auf das perioperative kardi-ale Ergebnis
 - Der Zeitraum zwischen Implantation eines Metallstents und der nachfolgenden Operation sollte mindestens 6 Wochen betragen
 - Der Zeitraum zwischen Implantation eines Medikamente-abgebenden Stents und der nachfolgenden Operation sollte mindestens 12 Monate betragen
 - Ein vorzeitiges Absetzen einer antithrombozytären Medikation ist nur gerechtfertigt, wenn das Blutungsrisiko das kardi-ale Risiko übersteigt
 - Nach einem Nicht-ST-Hebungsmyokardinfarkt (NSTEMI) sollte Clopidogrel für 12 Monate, nach einem STEMI für 9-12 Monate gegeben werden
10. Der Stellenwert einer Empfehlung wird durch die Klassifizierung und den Evidenzgrad definiert. Welche Definition ist nicht korrekt?
- Klasse I: Die Maßnahme ist empfohlen und sollte durchgeführt werden
 - Klasse II: Die Maßnahme sollte/kann erwogen werden
 - Klasse III: Die Maßnahme ist nicht empfohlen und sollte nicht durchgeführt werden
 - Evidenzgrad A: Daten basieren auf einer einzigen randomisierten Studie oder großen nicht-randomisierten Studien
 - Evidenzgrad C: Übereinstimmende Expertenmeinung und/oder kleine Studien, retrospektive Studien, Datenbanken.

Teilnahmebedingungen an der zertifizierten Fortbildung (CME)

Zur kostenfreien Teilnahme müssen Sie den o.a. Kurs mit der folgenden **PIN-Nummer** buchen: **170410**

Je Fortbildungsbeitrag ist ein Satz von Multiple-choice-Fragen zu beantworten. Entsprechend den Bewertungskriterien der Bayerischen Landesärztekammer erhalten Sie zwei Fortbildungspunkte, wenn Sie mindestens 70% der Fragen zutreffend beantwortet haben. Bei 100% richtiger Antworten erhalten Sie drei Fortbildungspunkte. Die richtigen Antworten werden unmittelbar nach Einsendeschluss in dieser Zeitschrift bekanntgegeben. Die Fortbildungspunkte werden auch von den anderen Ärztekammern, gemäß den jeweiligen Bestimmungen, anerkannt.

Einsendeschluss auf 12 Monate verlängert:

01.04.2011

Weitere Informationen: Stephanie Peinlich, Tel.: 0911 9337823, E-Mail: speinlich@dgai-ev.de

www.my-bda.com