

Kardiale Risikopatienten in der Anästhesie

P. H. Tonner, B. Bein, J. Scholz

Vorbemerkung	– 151	Nitrate	– 158
Einleitung	– 151	Plättchenaggregationshemmer	– 158
Erfassung des perioperativen Risikos	– 152	Revaskularisierung	– 159
Apparative Diagnostik	– 153	Intraoperatives Monitoring	– 159
Perioperative Risikomodifikation	– 153	Detektion des postoperativen Infarkts	– 159
Anästhesieverfahren	– 154	Leitlinien zur perioperativen Risikomodifikation	– 160
Perioperative Modulation des Sympathikus	– 154	Zusammenfassung	– 161
Statine	– 158	Literatur	– 161
Kalziumantagonisten	– 158		

Vorbemerkung

Unter kardialen Risikopatienten werden im Folgenden Patienten verstanden, die ein Risiko für kardiale Ischämien aufweisen, also insbesondere Patienten mit einer koronaren Herzerkrankung. Dieser Artikel soll dazu beitragen, das sog. perioperative kardiale Risiko evidenzbasiert darzustellen, sowie die aus der Evidenz hergeleiteten Empfehlungen zu erläutern.

Einleitung

Im Rahmen von nichtkardialen operativen Eingriffen kommt es zu einem Anstieg der Katecholamine und damit zu Anstiegen des Blutdrucks und der Herzfrequenz [60, 64, 70, 85]. Patienten, die eine koronare Herzerkrankung aufweisen, können durch diese hämodynamischen Veränderungen gefährdet werden. Da die Inzidenz der koronaren Herzerkrankung (KHK) weiter im Anstieg begriffen ist und sich ältere Patienten häufiger operativen Eingriffen unterziehen müssen, als jüngere Patienten, ist mit einer deutlich steigenden Anzahl von kardialen Risikopatienten zu rechnen [83]. Diese

Patienten sind durch ischämische Ereignisse gefährdet, am häufigsten durch Myokardischämien. Das Auftreten von perioperativen Myokardischämien verschlechtert das postoperative Outcome signifikant und besitzt damit nicht nur medizinische, sondern auch ökonomische Relevanz [51]. Nach einem Myokardinfarkt erhöhen sich die Kosten für die Therapie um mindestens das Doppelte, verglichen mit einem unkomplizierten postoperativen Verlauf. Patienten, die postoperativ einen Myokardinfarkt erleiden, haben ein Risiko von 15–25% unmittelbar zu versterben [5, 7, 40, 75], und ein nichttödlicher Infarkt erhöht das Risiko für einen kardiovaskulären Tod bzw. einen erneuten nichttödlichen Infarkt um das 18-fache [50]. Außerdem tragen Patienten im Anschluss an einen postoperativen Myokardinfarkt ein erhöhtes Risiko, innerhalb der folgenden 2 Jahre zu versterben [41].

Anhand der aktuellen Literatur ist davon auszugehen, dass perioperative kardiovaskuläre Komplikationen durchschnittlich bei 1–2% der über 50-jährigen Patienten auftreten [43]. Viele der Daten, auf denen zurzeit Entscheidungen basiert werden, stammen aber aus Studien, die über 10 Jahre alt sind. Fortschritte der Medizin führen aktuell dazu, dass Erkrankungen behandelt werden können, die

bislang nicht therapierbar erschienen, Patienten älter werden und damit vermehrt kardiovaskuläre Erkrankungen in den Vordergrund treten. Darüber hinaus werden immer mehr ältere Patienten auch operativ behandelt [12, 21, 81, 83]. Tendenziell ist daher vermutlich mit einer Erhöhung der Komplikationsrate zu rechnen.

Ein chirurgischer Eingriff übt einen, in Abhängigkeit von der Art des Eingriffs, Stressreiz auf den Körper aus. Es kommt zur Aktivierung von inflammatorischen Prozessen, hyperkoagulablen Zuständen, Anstiegen von Stresshormonen und zum Teil auch hypoxischen Ereignissen [48, 60, 68, 70, 71, 76]. Diese Faktoren spielen eine wichtige Rolle in der Pathogenese von perioperativen Myokardischämien. Unklar ist noch immer, ob koronare Stenosen, über eine relative Minderperfusion, oder aber eine Thrombenbildung in den Koronararterien die führende Ursache von perioperativen Infarkten darstellen. In zwei Studien wurde als Ursache für einen tödlichen perioperativen Myokardinfarkt in 2/3 der Fälle eine signifikante Stenose der linken Koronararterie oder eine 3-Gefäßerkrankung gefunden [15, 16]. Nur 1/3 der Patienten wies einen koronaren Thrombus auf. Eine andere Studie an gefäßchirurgischen Patienten, die sich präoperativ einer Koronarangiographie unterzogen, zeigte dagegen, dass bei der Mehrzahl der Patienten, die postoperativ einen nichttödlichen Infarkt erlitten, keine höhergradigen Stenosen vorlagen [28]. Ob also eine mangelnde Sauerstoffversorgung oder eine Plaqueruptur mit Ausbildung eines intrakoronaren Thrombus die Hauptursache für eine perioperative Infarzierung darstellt, ist bislang nicht abschließend geklärt.

Erfassung des perioperativen Risikos

Für eine Risikomodifikation ist zunächst eine Identifizierung des gefährdeten Patientenkollektivs entscheidend. Dabei erfordern effiziente, innerklinische Abläufe geeignete Instrumente, um das individuelle Risiko der Patienten rasch und mit ausreichender Sensitivität und Spezifität zu stratifizieren. Gemäß der derzeit aktuellen Leitlinien des American College of Cardiology und der American Heart Association (ACC/AHA) kann das

■ **Tab. 11.1.** Klinische Prädiktoren eines erhöhten perioperativen kardialen Risikos. (Mod. nach [26])

Hohes Risiko:

- Instabile Koronarsynndrome
- Akuter oder kürzlicher Myokardinfarkt
- Instabile oder ausgeprägte Angina
- Dekompensierte Herzinsuffizienz
- Signifikante Arrhythmien
- Höhergradiger atrioventrikulärer Block
- Symptomatische ventrikuläre Arrhythmien
- Schwere arterielle Verschlusskrankung

Mittleres Risiko:

- Geringe Angina pectoris
- Myokardinfarkt in Anamnese oder Q-Wellen
- Kompensierte Linksherzinsuffizienz oder anamnestic Linksherzinsuffizienz
- Diabetes mellitus
- Niereninsuffizienz

Geringes Risiko:

- Fortgeschrittenes Lebensalter
- EKG-Veränderungen (Hypertrophie, Linksschenkelblock, ST-T-Veränderungen)
- Kein Sinusrhythmus
- Geringe körperliche Belastbarkeit
- Schlaganfall in Anamnese
- Unbehandelter Hypertonus

perioperative Risiko anhand der Schwere des operativen Eingriffs und der vorbestehenden Begleiterkrankungen geschätzt werden [26] (■ Tab. 11.1). Allerdings handelt es sich bei dieser Empfehlung nicht um ein Vorgehen, das sich auf evidenzbasierte Daten bezieht, sondern die Empfehlung wurde als Konglomerat aus verschiedenen Studien und Expertenmeinungen im Konsensusverfahren zusammengestellt [21].

In den drei bislang durchgeführten Studien zur Evaluierung des Algorithmus trat nur eine geringe Zahl kardialer Komplikationen auf, so dass eine valide Beurteilung nicht möglich war. Darüber hinaus konnte den Risikogruppen kein eindeutiges Risiko zugeordnet werden und es wurde kein Vergleich mit anderen Risikostratifizierungen vorgenommen [21, 26, 69]. Im Gegensatz zu den expertenbasierten Leitlinien wurden parallel eine Reihe von Systemen zur klinischen Abschätzung des perioperativen Ri-

■ **Tab. 11.2.** Der Revised Cardiac Risk Index (RCRI) nach Lee et al. (Mod. nach [43])

<ul style="list-style-type: none"> ■ Hochrisiko-OP ■ Koronare Herzkrankung ■ Z.n. zerebralem Insult/TIA ■ Diabetes mellitus (insulinpflichtig) ■ Chronische Niereninsuffizienz (Serumkreatinin $\geq 2,0$ mg-dl-1) ■ Herzinsuffizienz 		
Klasse	Prädiktoren	Kardiales Risiko
I	-	0,4 (0,05-1,5)%
II	1	0,9 (0,3-2,1)%
III	2	6,6 (3,9-10,3)%
IV	3 und mehr	11,0 (5,8-18,4)%

sikos entwickelt, getestet und validiert. Einer der einfachsten, validierten Risikoscores (Revised Cardiac Risk Index, RCRI) wurde von Lee et al. entwickelt (■ Tab. 11.2) [43]. In die Risikobewertung fließen sechs Prädiktoren ein. Aus diesen Prädiktoren wird ein Score gebildet, der eine Zuordnung zu einer prozentualen Abschätzung des perioperativen Risikos erlaubt. Obwohl die Daten, auf die sich der RCRI bezieht, bereits mehr als 10 Jahre alt sind, konnte der Score in kürzlich publizierten Studien in leicht modifizierter Form erneut validiert und die Leistungsfähigkeit dieses Instruments eindrucksvoll bestätigt werden [10, 39].

Apparative Diagnostik

In einer Metaanalyse aus dem Jahr 2003 zeigte sich, dass im Trend die Dobutamin-Stressechokardiographie (DSE) die größte prognostische Aussagekraft für einen perioperativen Tod bzw. für einen Myokardinfarkt besitzt, signifikant war der Unterschied zu anderen Untersuchungsverfahren aber erst, wenn die DSE zusammen mit der Myokardszintigraphie analysiert wurde [38]. Die Resultate sind aufgrund der zum Teil qualitativ nicht hochwertigen Studien noch mit Vorsicht zu bewerten.

Für lange Zeit galt die präoperative Koronarangiographie als bestes Instrument zur Prädiktion pe-

rioperativer Myokardischämien. Eine Koronarangiographie erlaubt aber keine sichere Einschätzung des individuellen kardialen Risikos, da das Ausmaß einer vorbestehenden Koronarstenose nicht notwendig mit dem Auftreten eines Myokardinfarkts korreliert [46]. Entscheidend ist die Morphologie eines Plaques in einem Koronargefäß, die häufig angiographisch nicht dargestellt werden kann. Vulnerable Plaques können bei zunächst unkritischer Lumeneinengung nach Einriss der fibrösen Kappe schnell durch Adhäsions- und Koagulationsprozesse ein akutes Koronarsyndrom bzw. einen Myokardinfarkt auslösen, während stabile Plaques trotz vorbestehender, hochgradiger Lumeneinengung perioperativ nicht zur Ischämie führen müssen, wenn sie sich langsam entwickelt haben und eine ausreichende Kollateralisierung möglich war [14].

Perioperative Risikomodifikation

Wesentliche Kenngrößen für die perioperative Risikomodifikation ist eine ausreichende myokardiale Geweboxygenierung, also die Perfusion des Myokards mit oxygeniertem Blut. Determinanten der Sauerstofftransportkapazität des Bluts sind der Hämatokrit, die arterielle Sauerstoffsättigung und das Herzzeitvolumen. Hämatokritwerte von $<28\%$ sind nach gefäßchirurgischen Eingriffen mit einer signifikant erhöhten Inzidenz der perioperativen Myokardischämien assoziiert [56]. Eine eingeschränkte Koronarreserve, bei der eine vermehrte Ausschöpfung von Sauerstoff nicht möglich ist, kann theoretisch durch Steigerung des HZV kompensiert werden, jedoch um den Preis eines höheren Sauerstoffbedarfs. Für kardiale Risikopatienten stellt daher ein Hämoglobinwert <10 g dl⁻¹ vermutlich einen sinnvollen Transfusionstrigger dar [32, 33].

Perioperative Hypothermie und postanästhetisches Shivering gehen mit einem gesteigerten Sauerstoffverbrauch einher. Eine postoperative Körpertemperatur von $<35^\circ\text{C}$ kann bei gefäßchirurgischen Patienten zu einer erhöhten Inzidenz an Myokardischämien führen [30]. Wärmekonservierende Maßnahmen sollten bereits vor Narkoseeinleitung beginnen (»Prewarming«) und eine Zieltemperatur von $>36^\circ\text{C}$ (Normothermie) anstreben [74].

Tachykardien verändern durch Reduktion der Diastolendauer und Anstieg der Herzarbeit die myokardiale Sauerstoffbilanz ungünstig [31]. Dies gilt auch für Steigerungen des systemarteriellen Widerstands. Ein arterieller Hypertonus erhöht über eine Nachlasterhöhung die Wandspannung und führt damit zu einer Abnahme der Durchblutung subendokardialer Wandschichten [77]. Andererseits sind auch hypotensive Phasen aufgrund der Reduktion des koronaren Perfusionsdrucks mit postoperativen Myokardischämien assoziiert [77]. Generell sollte eine Herzfrequenz <80 Schläge pro Minute und ein arterieller Mitteldruck von 65–70 mmHg angestrebt werden (bei Patienten mit arteriellem Hypertonus in der Anamnese ca. 20% mehr).

Anästhesieverfahren

Während noch vor 2–3 Dekaden das sog. »Coronary Steal«-Phänomen als starker Risikofaktor für die Durchführung einer balancierten Anästhesie bei KHK-Patienten mit einer »Steal«-anfälligen Gefäßanatomie galt, konnte in den letzten Jahren gezeigt werden, dass dieser Effekt wahrscheinlich nur von untergeordneter Bedeutung ist. Dagegen wurde vor wenigen Jahren demonstriert, dass volatile Anästhetika das Phänomen der sog. Präkonditionierung induzieren können und zwar, ohne dass dafür kurze ischämische Reize auf das kardiale Gewebe ausgeübt werden müssen. Die experimentell aber auch klinisch nachgewiesene Präkonditionierung ist bisher ausschließlich für volatile, nicht aber für intravenöse Anästhetika gezeigt worden. Der kardioprotektive Effekt, gemessen an der Freisetzung von Troponin I, ist nicht nur unter experimentellen, sondern auch unter klinischen Bedingungen bei Anwendung eines volatilen Anästhetikums größer als bei Propofol, wie in einigen Untersuchungen an kardiochirurgischen Patienten gezeigt werden konnte [17, 18, 34].

Bei der durch Inhalationsanästhetika aktivierten Präkonditionierung (anästhetische Präkonditionierung) wird intrazellulär eine Signalkaskade in Gang gesetzt, die eine protektive Wirkung im Rahmen einer länger dauernden Ischämie bewirkt [18, 34, 80]. Klinisch wurde ein protektiver Effekt von Inhalationsanästhetika aber bislang nur an Patien-

ten gezeigt, bei denen im Rahmen eines kardiopulmonalen Bypasses eine lang dauernde kalte Ischämie gefolgt von einer Reperusionsphase induziert wurde. An herzchirurgischen Patienten, die am schlagenden Herzen ohne Herz-Lungen-Maschine operiert wurden, zeigte sich zwar eine verbesserte Myokardfunktion in der Gruppe der mit einem Inhalationsanästhetikum behandelten Patienten im Vergleich zu einer TIVA-Gruppe, aber kein Unterschied im myokardialen Zellschaden (der in beiden Gruppen gleich gering war) [8]. Die Ausprägung des protektiven Effekts von Inhalationsanästhetika hängt von dem Ausmaß der Schädigung sowie der Dauer und Art der Applikation ab [19]. Außerhalb der Herzchirurgie liegen bislang keine klinischen Untersuchungen zu diesem Thema vor. Sollten sich die Befunde auch bei nichtkardiochirurgischen Patienten bestätigen, könnte in Zukunft ein Unterschied im Outcome zwischen balancierten und total-intravenösen Anästhesietechniken, zumindest in einer Subpopulation von Patienten, gezeigt werden. Zurzeit ist die Datenlage aber noch nicht ausreichend, um eine klare evidenzbasierte Aussage zuzulassen.

Perioperative Modulation des Sympathikus

Obwohl bereits eine Reihe von Metaanalysen zum Teil mit widersprechenden Resultaten veröffentlicht wurde, existieren erst wenige randomisierte Studien zur medikamentösen Therapie von Patienten vor nichtkardialen operativen Eingriffen, um die perioperative kardiale Morbidität und Mortalität zu reduzieren [29].

β-Blocker

β-Blocker besitzen neben negativ chronotropen und negativ inotropen Eigenschaften auch antiarrhythmische und antiinflammatorische Wirkungen. Eine perioperative Therapie mit β-Blockern kann das Risiko von kardialen Komplikationen nach nichtkardiochirurgischen Eingriffen reduzieren [65]. Sowohl prospektive als auch retrospektive Untersuchungen haben eine Reduktion der Zahl

und der Schwere kardialer Komplikationen bei Patienten mit Risikofaktoren für eine KHK oder eine bestehende KHK gezeigt.

Mangano et al. [52] demonstrierten, dass eine perioperative Verabreichung des β -Blockers Atenolol (Tag der OP bis 7 Tage postoperativ) die kardiale Morbidität und Mortalität noch 2 Jahre nach einem operativen Eingriff signifikant reduzieren kann. Die Studie ist aber aus verschiedenen Gründen kritisiert worden. Es bleibt unklar, warum eine kurze Behandlung, die unmittelbar in der operativen Phase beginnt und sich nur über 7 Tage postoperativ erstreckt, auch noch bis zu 2 Jahre nach dem operativen Eingriff einen deutlichen Effekt auf die Mortalität erzielt. Die Ergebnisse der Studie von Mangano sind nicht mehr signifikant, wenn Patienten, die in der Phase der Applikation der Studienmedikation verstarben, mit in die Analyse einbezogen werden [22]. In einer weiteren Untersuchung, in der sich Patienten mit einem hohen Risiko für kardiale Komplikationen gefäßchirurgischen Eingriffen unterzogen, wurden ebenfalls sehr günstige Effekte eines perioperativ verabreichten β -Blockers (7 Tage vor der Operation bis 30 Tage nach der Operation) beschrieben. In der Bisoprololgruppe konnte die Inzidenz von Todesfällen aus kardialer Ursache signifikant von 17% auf 3,4% reduziert werden, bei einer Reduktion der Rate an Myokardinfarkten von 17% in der Placebogruppe auf 0% in der Bisoprololgruppe [63]. Ähnlich wie die Studie von Mangano wurde auch diese Studie kritisiert. In die Studie von Poldermans gingen ausschließlich Hochrisikopatienten ein. Die Ergebnisse der Studie können daher nicht auf Patienten mit niedrigen oder mittleren Risiko, die sich einem operativen Eingriff unterziehen müssen, verallgemeinert werden. Darüber hinaus war die Studie nicht geblindet. Im Gegensatz zu diesen beiden Studien, die einen positiven Effekt von β -Blockern zeigen, konnte in einer weiteren randomisierten kontrollierten Studie, der sog. DIPOM-Studie, bislang nicht gezeigt werden, dass es durch die Gabe von Metoprolol zu einer Reduktion des perioperativen Risikos für einen kardial verursachten Tod bzw. kardiale Komplikationen kommt [35]. In die Studie wurden Patienten mit einem vorbestehenden Diabetes mellitus und einem nichtkardialen operativen Eingriff eingeschlossen [36]. In einer

Multizenterstudie zur perioperativen β -Blockade (POBBLE) (Tag der Aufnahme bis 7 Tage postoperativ) an 103 Patienten, die sich infrarenalen gefäßchirurgischen Eingriffen unterzogen, zeigte sich keine Veränderung der Häufigkeit von kardialen Komplikationen in den ersten 30 postoperativen Tagen, dagegen wurde aber die Zeit bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus verkürzt [11].

Zu ähnlich variierenden Ergebnissen kamen einige in den letzten Jahren durchgeführte Metaanalysen zur perioperativen Therapie mit β -Blockern. In eine Analyse von Auerbach und Goldman [6] gingen insgesamt fünf randomisierte Studien ein. Anhand dieser Studien errechneten die Autoren eine Number needed to treat (NNT) von 2,5–6,7 für die Reduktion myokardialer Ischämien und eine NNT von 3,2–8,3 für positive Effekte auf die Mortalität aus kardialer Ursache bzw. nichtkardialer Ursache. Eine weitere Metaanalyse aus sechs Studien mit insgesamt 632 Patienten kam zu dem Ergebnis, dass β -Blocker zu einer mehr als 80%igen Reduktion des Risikos führen, perioperativ aus kardialer Ursache zu versterben [54]. In dieser Metaanalyse wurde aber die POBBLE-Studie nicht berücksichtigt, ebenso wie eine große, bislang nicht publizierte Studie, die in die Analyse von Devereaux mit einging [20, 54]. Auch in einer Analyse von Stevens mit insgesamt 11 ausgewerteten Studien wurde ein günstiger Effekt einer β -Blockertherapie in der perioperativen Phase festgestellt. Die Therapie mit β -Blockern führt sowohl intra- als auch postoperativ zu einer signifikanten Reduktion ischämischer Episoden. Das Risiko einen Myokardinfarkt zu erleiden, wird durch die β -Blockergabe ebenfalls signifikant reduziert. Auch das Risiko eines Todes aus kardialer Ursache wurde durch β -Blockade gesenkt. In der Untersuchung wurde eine NNT von 8 für die Prävention einer Myokardischämie, eine NNT von 23 für die Prävention eines Myokardinfarktes und eine NNT von 32 für die Prävention eines kardialen Todes festgestellt. Allerdings waren die Resultate der Metaanalyse nicht mehr signifikant, wenn die beiden positivsten Studien aus der Analyse herausgenommen wurden [78]. Wesentlich abhängig sind die Ergebnisse von einer Studie von Poldermans, in die nur 112 Patienten eingeschlossen wurden, die eine geringe Anzahl an großen Komplikationen aufwies und die nicht geblindet war [23, 63].

Dennoch konnte im Rahmen der Metaanalyse klar herausgestellt werden, dass im Wesentlichen Patienten mit einem hohen kardialen Risiko von einer perioperativen β -Blockade profitieren, damit wird die Notwendigkeit unterstrichen, die Patientenpopulation eindeutig zu definieren, die eine perioperative β -Blockertherapie erhalten sollte.

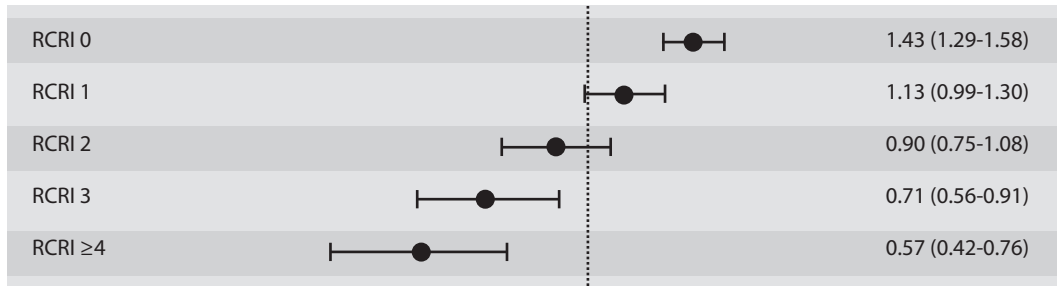
Im Gegensatz zu Metaanalysen, die den perioperativen Einsatz von β -Blockern unterstützen, kam die Gruppe um Devereaux zu dem Schluss, dass eine perioperative Stressprophylaxe mit β -Blockern nur zu einer geringfügigen, klinisch nicht relevanten Reduktion des perioperativen kardialen Risikos beiträgt und dass es zu früh ist, definitive Schlüsse aus den vorhandenen Daten zu ziehen [20]. Es wurden keine statistisch signifikanten Vorteile für die perioperative β -Blockertherapie in Bezug auf das individuelle Outcome, und nur geringe statistisch signifikante Vorteile für ein kombiniertes Outcome aus kardiovaskulärer Mortalität, Myokardinfarkt und nicht tödlichem Herzstillstand gefunden. Allerdings wurden sehr heterogene Studien mit unterschiedlichen Patientenpopulationen und Behandlungsregimen in die Auswertung einbezogen. Darüber hinaus wurden in die Metaanalyse von Devereaux auch Ergebnisse von Studien eingeschlossen, die bisher nur auf wissenschaftlichen Kongressen vorgestellt wurden, aber noch nicht in peer-reviewed Zeitschriften veröffentlicht wurden [20, 29, 73]. Daneben wurden auch Studien in die Auswertung einbezogen, deren primärer Endpunkt die Nebenwirkungen von β -Blockern betrafen, nicht jedoch deren kardioprotektive Wirkung [73]. Dementsprechend lässt sich aus dieser Übersicht keine Aussage über die perioperative β -Blockade mit dem Ziel der kardialen Risikoreduktion ableiten und auch keine Aussagen über eine Population mit einem niedrigen Risiko [29]. Weiterhin ist problematisch, dass in die Analyse zwei Studien miteinbezogen wurden, die zusammen fast die Hälfte der insgesamt untersuchten Patienten einschlossen. In der einen Studie wurde nur eine einzelne intravenöse Bolusapplikation eines β -Blockers vorgenommen, die andere Studie ist bislang nicht publiziert und daher in ihrer Datenlage nicht überprüfbar [55, 88]. Aufgrund der unterschiedlichen Einschlusskriterien der bislang veröffentlichten Metaanalysen lässt sich nachvoll-

ziehen, dass die Autoren zu unterschiedlichen Einschätzungen kommen müssen [29].

Die derzeit verfügbaren Metaanalysen ermöglichen also, nicht zuletzt aufgrund ihres heterogenen Aufbaus, keine eindeutige Wertung der perioperativen β -Blockertherapie. Weitere Metaanalysen, deren Einschlusskriterien klar formuliert werden und die sich ausschließlich auf publizierte Literatur beziehen, werden in Zukunft wahrscheinlich mehr Klarheit bringen.

Erst kürzlich konnte in einer großen retrospektiven Untersuchung an über 660.000 Patienten, die perioperativ für 2 Tage einen β -Blocker bekamen oder nicht, erstmals differenzierter aufgeschlüsselt werden, dass die Indikation zur perioperativen β -Blockade von der Risikostratifizierung abhängig ist [45]. Alle Patienten wurden anhand des Revised Cardiac Risk Index nach Lee eingeschätzt. Mit steigendem Risikoindex stieg der Effekt der β -Blocker auf die Krankenhausmortalität (43% Reduktion bei einem Revised Cardiac Risk Index von 4 oder mehr) (■ Abb. 11.1). Dagegen wiesen Patienten mit einem Index von 0 oder 1, die einen β -Blocker erhielten, sogar ein gering erhöhtes perioperatives Risiko auf. Die Gründe für die Risikoerhöhung bei Patienten mit einem niedrigen RCRI sind noch nicht geklärt.

Ein Problem der bislang verfügbaren Studien zur perioperativen β -Blockertherapie ist die geringe Häufigkeit von ernsthaften perioperativen Komplikationen. Obwohl demonstriert wurde, dass die Behandlung mit β -Blockern in einigen Studien mit einer relativen Risikoreduktion von mehr als 75% sehr effektiv ist, ist bei realistischer Einschätzung eher von einer relativen Risikoreduktion von 15–35% auszugehen [23]. Auch bei einer hohen perioperativen Komplikationsrate von 10% würde das bedeuten, dass mehr als 350 Patienten bzw. 650 Patienten in eine geplante Studie eingeschlossen werden müssten, um einen Effekt der Größenordnung von 25% zu demonstrieren. Zurzeit werden zwei große randomisierte, kontrollierte Studien (POISE [n=10.000], DECREASE-IV [n=6.000]) zur perioperativen Stressprophylaxe mit β -Blockern durchgeführt, die über eine ausreichende statistische Power verfügen und deren in den nächsten Jahren zu erwartende Ergebnisse vermutlich weitere Aufschlüsse über die Wertig-



■ **Abb. 11.1.** Odds Ratio für einen Intrahospitaltod in Abhängigkeit von der präoperativen Einteilung in den Revised Cardiac Risk Index (RCRI) und der Behandlung mit einem

β-Blocker bei Patienten, die sich einem großen operativen Eingriff unterziehen müssen. (Mod. nach [45])

keit und das Indikationsspektrum für eine perioperative Stressprophylaxe mit β-Blockern ergeben [24, 72].

Sehr wenige Studien haben im perioperativen Umfeld verschiedene β-Blocker miteinander verglichen oder aber Dosis-Wirkungs-Effekte untersucht. Darüber hinaus mangelt es an Studien, die eine ideale Patientenpopulation, eine richtige Dosis oder aber eine bevorzugte Verabreichungsform definieren [67]. Ebenfalls bleibt zurzeit unklar, wann mit einer β-Blockertherapie begonnen werden soll und wie lange die Therapie in der postoperativen Phase fortgesetzt werden sollte. Wahrscheinlich sollte die perioperative Therapie mit β-Blockern einige Tage oder Wochen vor dem operativen Eingriff beginnen. Dabei erscheint es vorteilhaft, die Therapie so zu titrieren, dass Herzfrequenzen zwischen 50 und 60 erreicht werden und somit der Wirkeintritt der Substanz überprüfbar ist [29].

α₂-Adrenozeptoragonisten

α₂-Adrenozeptoragonisten führen zu einer zentralen Sympathikolyse und bewirken somit ähnlich wie β-Blocker einen antiischämischen Effekt [82]. In Deutschland wird im Wesentlichen der Prototyp der α₂-Adrenozeptoragonisten, Clonidin, eingesetzt, da im Gegensatz zu den USA und einigen europäischen Ländern das deutlich rezeptorspezifischere Dexmedetomidin bislang nicht zugelassen ist [59]. Kürzlich konnten Wallace et al. [84] zei-

gen, dass Clonidin bei kardialen Risikopatienten vergleichbar zur Therapie mit β-Blockern zu einer reduzierten Frequenz perioperativer Myokardischämien und einer geringeren Mortalität führt und damit Ergebnisse einer früheren Metaanalyse zu diesem Thema bestätigen [78, 84]. In einer weiteren Metaanalyse zur perioperativen Myokardprotektion konnte zwar in sechs Studien mit 614 Patienten ein günstiger Effekt von Clonidin oder Mivazerol auf die Häufigkeit intraoperativer Myokardischämien, aber kein Effekt auf die perioperative Myokardinfarktrate gezeigt werden. Dagegen wurde die Inzidenz von perioperativen kardialen Todesfällen durch die α₂-Adrenozeptoragonisten signifikant gesenkt [78]. In den ACC/AHA-Leitlinien aus dem Jahr 2002 findet sich für Clonidin eine Klasse IIb-Empfehlung [26]. Ähnlich wie bei den β-Blockern erscheint die Datenlage zur perioperativen Verabreichung von α₂-Adrenozeptoragonisten viel versprechend, allerdings ist es für endgültige Aussagen noch zu früh.

Regionalanästhesie

Ähnlich wie bei der Modulation des Sympathikus durch β-Blocker oder α₂-Adrenozeptoragonisten kann auch durch eine thorakale Epiduralanästhesie die Inzidenz von Myokardischämien vermindert werden. Studien an herzchirurgischen Patienten zeigen, dass durch eine thorakale Epiduralanästhesie ein myokardialer Zellschaden günstig beeinflusst werden kann [9, 47]. Ob jedoch auch bei nichtkar-

dialen Eingriffen das kardiale Risiko modifiziert wird, ist zurzeit noch Gegenstand der Diskussion. Da aber kardiale Risikopatienten zunehmend mit Thrombozytenaggregationsinhibitoren therapiert werden, die für die Anwendung rückenmarknaher Anästhesieverfahren eine Kontraindikation darstellen, werden regionalanästhesiologische Verfahren zukünftig eine geringere Rolle spielen.

Statine

Als weitere Option zur Reduktion der perioperativen Mortalität zeichnet sich die Gruppe der Statine ab. In einer multizentrischen Observationsstudie an 780.000 Patienten wurde die Mortalität in einer Gruppe von Patienten, die während der ersten 2 Tagen eines Krankenhausaufenthaltes Statine eingenommen hatten, im Vergleich zu einer Gruppe ohne diese Medikamente reduziert [44]. Bei gefäßchirurgischen Operationen bewirken Statine eine Reduktion der perioperativen Morbidität und Mortalität [57, 62]. Der Effekt von Statinen im Rahmen kardiochirurgischer Eingriffe ist noch unklar [3, 58]. Bislang wurde nur eine einzige prospektiv-randomisierte Untersuchung an 100 Patienten publiziert. Die Gabe von Atorvastatin, angefangen 7 Tage vor einer geplanten Operation, resultierte in einer Reduktion der Mortalität um 50% während des Krankenhausaufenthaltes. In den folgenden 6 Monaten wurde bei 91,4% der Patienten der Atorvastatingruppe kein kardiales Ereignis beobachtet, während in der Placebo-Gruppe nur 73,5% der Patienten beschwerdefrei blieben [25]. Da bislang nur dieser eine randomisierte kontrollierte Versuch zur perioperativen Gabe von Statinen vorliegt, der nur eine geringe Zahl von Komplikationen aufweist, eine sehr hohe Effektivität der Statingabe und eine nur knappe statistische Signifikanz für ein breit definiertes Outcome, ist es noch zu früh, generelle Empfehlungen zur Statintherapie in der perioperativen Phase auszusprechen [25].

Kalziumantagonisten

Kalziumantagonisten erweitern die Koronararterien [2]. In einer kürzlich durchgeführten Me-

taanalyse (11 Studien, 1007 Patienten) fand sich unter Medikation mit Kalziumantagonisten eine reduzierte Inzidenz von Ischämien, supraventrikulären Tachykardien, Myokardinfarkten und größeren pathologischen Ereignissen [86]. Diese Effekte werden aber nur bei Benzothiazepin-Derivaten beobachtet, während Nifedipin die Inzidenz von ischämischen Ereignissen und Herzrhythmusstörungen erhöht. Alle ausgewerteten Studien wurden vor 2002 publiziert, und in der nächsten Zeit ist keine weitere große, randomisierte Studie zu erwarten.

Nitrate

Es existieren derzeit zu wenige Untersuchungen über den Effekt von Nitraten bei nicht-herzchirurgischen Eingriffen, um definitive Empfehlungen aussprechen zu können. In einer kürzlich in der Cochrane-Datenbank veröffentlichten Metaanalyse wurden 7 der 11 eingeschlossenen Studien an herzchirurgischen Patienten durchgeführt. Insgesamt zeigte sich ein günstiger Effekt hinsichtlich perioperativer Ischämien im Vergleich zu Placebo, wobei die Substanz Nicorandil anderen Nitraten möglicherweise überlegen ist. Auch für diese Substanzklasse sind keine großen, randomisierten Studien geplant.

Plättchenaggregationshemmer

Zwei große Studien haben den protektiven Effekt von Aspirin im perioperativen Umfeld untersucht. In der ACE-Studie (2849 Patienten) konnte gezeigt werden, dass die Gabe von niedrigdosierter (<325 mg) Acetylsalicylsäure (ASS) eine Reduktion von Myokardinfarkten, Schlaganfällen bzw. Todesfällen um 54% im Vergleich zu Placebo bewirkte. Allerdings nahm die Inzidenz der untersuchten Endpunkte bei höheren Dosen von ASS zu [79]. In der anderen großen Untersuchung wurden 162 mg ASS mit Placebo bei Patienten, die sich Hüft- bzw. Knieoperationen unterziehen mussten, verglichen. Die Einnahme von ASS reduzierte die Rate thromboembolischer Ereignisse um 36% [1]. Bei kardiochirurgischen Patienten

senkte die frühe postoperative Gabe von ASS das perioperative Risiko ischämischer Komplikationen, ohne dass es zu vermehrten Blutungskomplikationen kam [49]. Wenn die Gabe von ASS erwogen wird, muss das erhöhte Risiko einer Blutungskomplikation gegen das verminderte Risiko kardiovaskulärer Komplikationen abgewogen werden. Die derzeitige Datenlage erlaubt noch keine endgültige Abschätzung, daher muss auf die Ergebnisse weiterer großer randomisierter Studien gewartet werden.

Revaskularisierung

Daten aus der schon vor längerer Zeit durchgeführten Coronary Artery Surgery Study (CASS) legten eine reduzierte kardiale Morbidität und Mortalität nach erfolgter Revaskularisierung nahe [27]. In der CARP-Studie wurden Patienten mit Risikofaktoren für eine KHK vor größeren, gefäßchirurgischen Eingriffen randomisiert entweder präoperativ revaskularisiert oder medikamentös behandelt [53]. Es zeigte sich weder ein Unterschied in der 30-Tage-Häufigkeit eines Myokardinfarktes noch in der Mortalität nach einer Nachbeobachtungsphase von 32 Monaten. Diese Studie ist ein Hinweis, dass Koronarstenosen nicht die wesentliche Ursache für perioperative kardiale Komplikationen darstellen [53]. In beiden untersuchten Studiengruppen nahmen über 80% der Patienten präoperativ β -Blocker ein. Im Gegensatz zur älteren CASS-Studie unterstreicht dies:

Eine prophylaktische Revaskularisierung von Risikopatienten ist nicht effektiv und stellt aufgrund des zusätzlichen Eingriffs möglicherweise sogar ein erhöhtes Risiko dar.

Die Ergebnisse kleinerer Studien weisen darauf hin, dass bei Patienten, die eine Angioplastie oder/und einen Stent erhalten haben, frühestens nach einem Intervall von 6 Wochen ein operativer Eingriff durchgeführt werden sollte. Für sog. Drug-eluting stents gibt es zurzeit noch nicht ausreichend Daten, es ist aber davon auszugehen, dass das Intervall deutlich länger ausfällt [13, 37, 66, 87]. Im Rahmen dringlicher Operationen können diese prinzipiell sinnvollen Interventionen zu einem therapeutischen Dilemma führen [87].

Eine Indikation für eine präoperative Revaskularisierung sollte unabhängig von einer geplanten Operation allein auf Grund von Klinik und Befunden des Patienten gestellt werden, wie dies auch in den derzeit gültigen Leitlinien der ACC/AHA vorgesehen ist [26]. Für die präoperative Revaskularisierung ist nach der Publikation der CARP-Studie eine eindeutigere Stellung der ACC/AHA zu erwarten [53].

Intraoperatives Monitoring

Kardiale Risikopatienten erfordern ein engmaschiges anästhesiologisches Monitoring. Obwohl keine Evidenz dafür vorhanden ist, dass ein invasives Monitoring das perioperative Outcome verbessert, sollte im Zweifelsfall die Indikation für eine Messung des Herzzeitvolumens großzügig gestellt werden [61]. Grundsätzlich ist eine möglichst stabile Hämodynamik anzustreben. Tachykardie, Hypertonie und Hypotonie sollten vermieden werden. Ein Ischämiemonitoring mittels EKG (idealerweise mittels 5-Kanal-EKG, mindestens aber Ableitungen II und V4 oder V5) ist anzustreben. Da ST-Streckenveränderungen in einem relevanten Prozentsatz mit myokardialen Zellschäden einhergehen und das postoperative Outcome beeinflussen können, sollten ischämietypische Veränderungen therapiert werden [42]. Nitroglyzerin wird in diesem Zusammenhang bevorzugt, auch wenn bislang kein Effekt auf das Outcome gezeigt werden konnte [78].

Detektion des postoperativen Infarkts

In einer Analyse der vorhandenen Literatur fanden Devereaux et al., dass die meisten perioperativen Myokardinfarkte klinisch stumm verlaufen und daher möglicherweise nicht erkannt werden. So haben nur 14% aller Patienten mit einem perioperativen Myokardinfarkt Thoraxschmerzen und nur 53% der Patienten weisen ein oder mehrere Symptome auf, die auf einen Myokardinfarkt hinweisen. Von den Maßnahmen zur sicheren Detektion eines perioperativen Myokardinfarkts werden

zurzeit, angelehnt an Empfehlungen der European Society of Cardiology/American College of Cardiology (ESC/ACC), der Troponinwert und das 12-Kanal-EKG als sicherste Methoden empfohlen [4, 22].

Leitlinien zur perioperativen Risikomodifikation

Die zurzeit verfügbaren Leitlinien zum perioperativen Management von kardialen Risikopatienten wurden erstmals Mitte der 1990er Jahre publiziert. Zunächst standen sich zwei große Publikationen zu Leitlinien gegenüber, die von dem American College of Cardiology und der American Heart Association (ACC/AHA) bzw. dem American College of Physicians (ACP) herausgegeben wurden. Trotz einiger Unterschiede gab es sinngemäß weitgehende Übereinstimmungen. Schon in diesen frühen Leitlinien finden sich Empfehlungen zur perioperativen Therapie mit β -Blockern. Die im Jahr 1997 veröffentlichten Leitlinien des ACP zur perioperativen β -Blockertherapie wurden allerdings erst anhand von Expertenmeinungen eingefügt, nachdem die Leitlinien zur perioperativen Evaluierung bereits von der ACP verabschiedet und genehmigt waren. Die Leitlinien des ACP sind seither nicht überarbeitet worden. Im Gegensatz dazu wurden die Leitlinien des ACC/AHA im Jahr 2002 in einer neuen Version publiziert. Darin wird festgestellt, dass es noch zu wenige große randomisierte Studien gibt, als dass eine klare Schlussfolgerung bzw. Empfehlung für die perioperative β -Blockergabe gezogen bzw. ausgesprochen werden könnte [26]. In der vorab veröffentlichten aktuellen Stellungnahme der ACC/AHA zur perioperativen β -Blockertherapie werden zwar spezifischere Aussagen gemacht, dennoch hat sich die Lage nicht wesentlich verändert [29].

Wesentliche Aussagen der ACC/AHA zur perioperativen β -Blockertherapie

Die Leitlinien aus dem Jahr 2002 der ACC/AHA wurden Anfang des Jahres 2006 mit einem fo-

kussierten Update versehen. Aufgrund zahlreicher neuer Studien bzw. Daten, die seit dem Jahr 2002 verfügbar wurden, ist die Sektion über β -Blocker vollkommen neu überarbeitet worden. Mit einem vollständigen Update der Leitlinien wird bis zum Jahreswechsel 2006/2007 gerechnet. Alle Empfehlungen werden in drei Klassen (I–III) unterteilt und dazu ein Evidenzgrad angegeben, der sich in die Stufen A–C untergliedert.

Die ACC/AHA empfehlen die weiterführende Gabe von β -Blockern bei Patienten, die sich einem operativen Eingriff unterziehen müssen und Symptome der Angina pectoris, symptomatische Arrhythmien, eine Hypertension oder andere Indikationen der Klasse I der ACC/AHA aufweisen (Evidenzgrad: C). Darüber hinaus sollten alle Patienten, die sich einem gefäßchirurgischen Eingriff unterziehen und die präoperativ ein hohes kardiales Risiko aufweisen, z. B., weil präoperativ myokardiale Ischämien nachgewiesen wurden, mit β -Blockern eingestellt werden (Evidenzgrad: B).

Eine Klasse IIa-Empfehlung (die Gabe von β -Blockern kann wahrscheinlich empfohlen werden) wurde für Patienten ausgesprochen, die sich einem gefäßchirurgischen Eingriff unterziehen müssen und die präoperativ Hinweise auf eine KHK haben (Evidenzgrad: B). Die Empfehlung, dass β -Blocker wahrscheinlich für Patienten zu empfehlen sind, bei denen die operative Risikoeinschätzung vor einem gefäßchirurgischen Eingriff ein hohes Risiko für ein kardiales Ereignis ergeben hat und dies durch verschiedene klinische Risikofaktoren nachgewiesen wurde, wurde neu hinzugefügt (Evidenzgrad: B). Eine entsprechende Empfehlung gilt auch für Patienten, die sich einem Eingriff mit mittlerem oder hohem Risiko unterziehen müssen und die in der präoperativen Evaluierung eine KHK oder ein anhand mehrerer Risikofaktoren nachgewiesenes erhöhtes kardiales Risiko haben (Evidenzgrad: B).

Eine Empfehlung der Klasse IIb wurde für die Gabe von β -Blockern bei Patienten ausgesprochen, die sich einem Eingriff mit mittlerem bzw. hohem Risiko oder einem gefäßchirurgischen Eingriff unterziehen müssen und bei denen präoperativ ein mittleres kardiales Risiko anhand eines einzigen klinischen Risikofaktors festgestellt wurde

(Evidenzgrad: C). Ebenfalls eine Klasse IIb-Empfehlung wurde für Patienten ausgesprochen, die sich einem gefäßchirurgischen Eingriff unterziehen müssen, ein geringes kardiales Risiko aufweisen und die zu diesem Zeitpunkt noch keinen β -Blocker einnehmen (Evidenzgrad: C).

Eine Klasse III-Empfehlung (d. h. keine Gabe von β -Blockern) wurde für Patienten ausgesprochen, bei denen eine absolute Kontraindikation gegen eine β -Blockade besteht (Evidenzgrad: C).

Zusammenfassung

Die zunehmende Anzahl älterer Menschen in unserer Gesellschaft erfordert klare Strategien für den Umgang mit den entsprechend steigenden Zahlen von kardialen Risikopatienten in der Anästhesie. Die gegenwärtige Datenlage lässt aufgrund der vorliegenden Studien folgende zusammenfassende Schlussfolgerungen zu: Die Risikostratifizierung kann entweder nach den vorhandenen Leitlinien oder nach Algorithmen erfolgen (Grad der Evidenz: Leitlinien: C; Algorithmen: C). Für die intraoperative Therapie, das verwendete Anästhesieverfahren sowie das zu verwendende Monitoring gibt es eine Reihe interessanter Studien, die aber eine definitive Stellungnahme noch nicht erlauben. Auch die perioperative β -Blockade, die sich langsam durchzusetzen beginnt, steht unter dem Gesichtspunkt der evidenzbasierten Medizin noch auf schwachen Beinen. Viele der heute angewendeten Standards basieren nur auf Expertenmeinungen. Der Mangel an Daten mit hohem Evidenzgrad muss aber nicht notwendigerweise zu einer schlechteren Qualität in der medizinischen Versorgung führen. Von Kritikern der evidenzbasierten Medizin wird argumentiert, dass die wesentlichen medizinischen Fortschritte vor 1965 von einzelnen genialen, enthusiastischen an Kranken orientierten und in ihrem Handeln wenig eingeschränkten Ärzten und Forschern erbracht worden seien. Ärztliches Urteil und Erfahrung können somit auch unabhängig von formalisierten Methoden eine singuläre Wirksamkeitsbeurteilung vornehmen und somit auch kardiovaskulären Risikopatienten individuell wertvolle Therapieoptionen zukommen lassen.

Literatur

1. (2000) Prevention of pulmonary embolism and deep vein thrombosis with low dose aspirin: Pulmonary Embolism Prevention (PEP) trial. *Lancet* 355:1295–1302
2. Abernethy DR, Schwartz JB (1999) Kalzium-antagonist drugs. *N Engl J Med* 341:1447–1457
3. Ali IS, Buth KJ (2005) Preoperative statin use and outcomes following cardiac surgery. *Int J Cardiol* 103:12–18
4. Alpert JS, Thygesen K, Antman E, Bassand JP (2000) Myocardial infarction redefined—a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 36:959–969
5. Ashton CM, Petersen NJ, Wray NP, Kiefe CI, Dunn JK, Wu L, Thomas JM (1993) The incidence of perioperative myocardial infarction in men undergoing noncardiac surgery. *Ann Intern Med* 118:504–510
6. Auerbach AD, Goldman L (2002) beta-Blockers and reduction of cardiac events in noncardiac surgery: scientific review. *Jama* 287:1435–1444
7. Badner NH, Knill RL, Brown JE, Novick TV, Gelb AW (1998) Myocardial infarction after noncardiac surgery. *Anesthesiology* 88:572–578
8. Bein B, Renner J, Caliebe D, Scholz J, Paris A, Fraund S, Zaehle W, Tonner PH (2005) Sevoflurane but not propofol preserves myocardial function during minimally invasive direct coronary artery bypass surgery. *Anesth Analg* 100:610–616
9. Berendes E, Schmidt C, Van Aken H et al. (2003) Reversible cardiac sympathectomy by high thoracic epidural anesthesia improves regional left ventricular function in patients undergoing coronary artery bypass grafting: a randomized trial. *Arch Surg* 138:1283–1290; discussion 1291
10. Boersma E, Kertai MD, Schouten O et al. (2005) Perioperative cardiovascular mortality in noncardiac surgery: validation of the Lee cardiac risk index. *Am J Med* 118:1134–1141
11. Brady AR, Gibbs JS, Greenhalgh RM, Powell JT, Sydes MR (2005) Perioperative beta-blockade (POBBLE) for patients undergoing infrarenal vascular surgery: results of a randomized double-blind controlled trial. *J Vasc Surg* 41:602–609
12. Braunwald E (2002) Personal reflections on efforts to reduce ischemic myocardial damage. *Cardiovasc Res* 56:332–338
13. Breen P, Lee JW, Pomposelli F, Park KW (2004) Timing of high-risk vascular surgery following coronary artery bypass surgery: a 10-year experience from an academic medical centre. *Anaesthesia* 59:422–427
14. Casscells W, Naghavi M, Willerson JT (2003) Vulnerable atherosclerotic plaque: a multifocal disease. *Circulation* 107:2072–2075
15. Cohen MC, Aretz TH (1999) Histological analysis of coronary artery lesions in fatal postoperative myocardial infarction. *Cardiovasc Pathol* 8:133–139

16. Dawood MM, Gutpa DK, Southern J, Walia A, Atkinson JB, Eagle KA (1996) Pathology of fatal perioperative myocardial infarction: implications regarding pathophysiology and prevention. *Int J Cardiol* 57:37–44
17. De Hert SG, Cromheecke S, ten Broecke PW et al. (2003) Effects of propofol, desflurane, and sevoflurane on recovery of myocardial function after coronary surgery in elderly high-risk patients. *Anesthesiology* 99:314–323
18. De Hert SG, ten Broecke PW, Mertens E et al. (2002) Sevoflurane but not propofol preserves myocardial function in coronary surgery patients. *Anesthesiology* 97:42–49
19. De Hert SG, Van der Linden PJ, Cromheecke S et al. (2004) Cardioprotective properties of sevoflurane in patients undergoing coronary surgery with cardiopulmonary bypass are related to the modalities of its administration. *Anesthesiology* 101:299–310
20. Devereaux PJ, Beattie WS, Choi PT et al. (2005) 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* 331:313–321
21. Devereaux PJ, Goldman L, Cook DJ, Gilbert K, Leslie K, Guyatt GH (2005) Perioperative cardiac events in patients undergoing noncardiac surgery: a review of the magnitude of the problem, the pathophysiology of the events and methods to estimate and communicate risk. *Cmaj* 173:627–634
22. Devereaux PJ, Goldman L, Yusuf S, Gilbert K, Leslie K, Guyatt GH (2005) Surveillance and prevention of major perioperative ischemic cardiac events in patients undergoing noncardiac surgery: a review. *Cmaj* 173:779–788
23. Devereaux PJ, Leslie K, Yang H (2004) The effect of perioperative beta-blockers on patients undergoing noncardiac surgery – is the answer in? *Can J Anaesth* 51:749–755
24. Devereaux PJ, Yusuf S, Yang H, Choi PT, Guyatt GH (2004) Are the recommendations to use perioperative beta-blocker therapy in patients undergoing noncardiac surgery based on reliable evidence? *Cmaj* 171:245–247
25. Durazzo AE, Machado FS, Ikeoka DT et al. (2004) Reduction in cardiovascular events after vascular surgery with atorvastatin: a randomized trial. *J Vasc Surg* 39:967–975; discussion 975–966
26. Eagle KA, Berger PB, Calkins H et al. (2002) ACC/AHA guideline update for perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery-executive summary a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1996 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery). *Circulation* 105:1257–1267
27. Eagle KA, Rihal CS, Mickel MC, Holmes DR, Foster ED, Gersh BJ (1997) Cardiac risk of noncardiac surgery: influence of coronary disease and type of surgery in 3368 operations. CASS Investigators and University of Michigan Heart Care Program. Coronary Artery Surgery Study. *Circulation* 96:1882–1887
28. Ellis SG, Hertzner NR, Young JR, Brenner S (1996) Angiographic correlates of cardiac death and myocardial infarction complicating major nonthoracic vascular surgery. *Am J Cardiol* 77:1126–1128
29. Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA et al. (2006) ACC/AHA 2006 guideline update on perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery: focused update on perioperative beta-blocker therapy: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2002 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery): developed in collaboration with the American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Rhythm Society, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society for Vascular Medicine and Biology. *Circulation* 113:2662–2674
30. Frank SM, Beattie C, Christopherson R, Norris EJ, Perler BA, Williams GM, Gottlieb SO (1993) Unintentional hypothermia is associated with postoperative myocardial ischemia. The Perioperative Ischemia Randomized Anesthesia Trial Study Group. *Anesthesiology* 78:468–476
31. Guth BD, Indolfi C, Heusch G, Seitelberger R, Ross J, Jr. (1990) Mechanisms of benefit in the ischemic myocardium due to heart rate reduction. *Basic Res Cardiol* 85 Suppl 1:157–166
32. Hebert PC, Fergusson DA, Stather D et al. (2005) Revisiting transfusion practices in critically ill patients. *Crit Care Med* 33:7–12; discussion 232–232
33. Hebert PC, Wells G, Blajchman MA et al. (1999) A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med* 340:409–417
34. Julier K, da Silva R, Garcia C et al. (2003) Preconditioning by sevoflurane decreases biochemical markers for myocardial and renal dysfunction in coronary artery bypass graft surgery: a double-blinded, placebo-controlled, multicenter study. *Anesthesiology* 98:1315–1327
35. Juul AB (2004) Randomized, blinded trial on perioperative metoprolol versus placebo for diabetic patients undergoing noncardiac surgery. Late breaking clinical trials of the American Heart Association Scientific Sessions 2004, New Orleans, Abstract
36. Juul AB, Wetterslev J, Kofoed-Enevoldsen A, Callesen T, Jensen G, Gluud C (2004) The Diabetic Postoperative Mortality and Morbidity (DIPOM) trial: rationale and design of a multicenter, randomized, placebo-controlled, clinical trial of metoprolol for patients with diabetes mellitus who are undergoing major noncardiac surgery. *Am Heart J* 147:677–683
37. Kaluza GL, Joseph J, Lee JR, Raizner ME, Raizner AE (2000) Catastrophic outcomes of noncardiac surgery soon after coronary stenting. *J Am Coll Cardiol* 35:1288–1294
38. Kertai MD, Boersma E, Bax JJ et al. (2003) A meta-analysis comparing the prognostic accuracy of six diagnostic tests for predicting perioperative cardiac risk in patients undergoing major vascular surgery. *Heart* 89:1327–1334

39. Kertai MD, Boersma E, Klein J, van Sambeek M, Schouten O, van Urk H, Poldermans D (2005) Optimizing the prediction of perioperative mortality in vascular surgery by using a customized probability model. *Arch Intern Med* 165:898–904
40. Kumar R, McKinney WP, Raj G, Heudebert GR, Heller HJ, Koetting M, McIntire DD (2001) Adverse cardiac events after surgery: assessing risk in a veteran population. *J Gen Intern Med* 16:507–518
41. Landesberg G (2003) The pathophysiology of perioperative myocardial infarction: facts and perspectives. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 17:90–100
42. Landesberg G, Mosseri M, Zahger D et al. (2001) Myocardial infarction after vascular surgery: the role of prolonged stress-induced, ST depression-type ischemia. *J Am Coll Cardiol* 37:1839–1845
43. Lee TH, Marcantonio ER, Mangione CM et al. (1999) Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. *Circulation* 100:1043–1049
44. Lindenauer PK, Pekow P, Wang K, Gutierrez B, Benjamin EM (2004) Lipid-lowering therapy and in-hospital mortality following major noncardiac surgery. *Jama* 291:2092–2099
45. Lindenauer PK, Pekow P, Wang K, Mamidi DK, Gutierrez B, Benjamin EM (2005) Perioperative beta-blocker therapy and mortality after major noncardiac surgery. *N Engl J Med* 353:349–361
46. Little WC, Constantinescu M, Applegate RJ, Kutcher MA, Burrows MT, Kahl FR, Santamore WP (1988) Can coronary angiography predict the site of a subsequent myocardial infarction in patients with mild-to-moderate coronary artery disease? *Circulation* 78:1157–1166
47. Loick HM, Schmidt C, Van Aken H et al. (1999) High thoracic epidural anesthesia, but not clonidine, attenuates the perioperative stress response via sympatholysis and reduces the release of troponin T in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Anesth Analg* 88:701–709
48. Mahla E, Tiesenhausen K, Rehak P, Fruhwald S, Purstner P, Metzler H (2000) Perioperative myocardial cell injury: the relationship between troponin T and cortisol. *J Clin Anesth* 12:208–212
49. Mangano DT (2002) Aspirin and mortality from coronary bypass surgery. *N Engl J Med* 347:1309–1317
50. Mangano DT, Browner WS, Hollenberg M, Li J, Tateo IM (1992) Long-term cardiac prognosis following noncardiac surgery. The Study of Perioperative Ischemia Research Group. *Jama* 268:233–239
51. Mangano DT, Browner WS, Hollenberg M, London MJ, Tubau JF, Tateo IM (1990) Association of perioperative myocardial ischemia with cardiac morbidity and mortality in men undergoing noncardiac surgery. The Study of Perioperative Ischemia Research Group. *N Engl J Med* 323:1781–1788
52. Mangano DT, Layug EL, Wallace A, Tateo I (1996) Effect of atenolol on mortality and cardiovascular morbidity after noncardiac surgery. Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. *N Engl J Med* 335:1713–1720
53. McFalls EO, Ward HB, Moritz TE et al. (2004) Coronary-artery revascularization before elective major vascular surgery. *N Engl J Med* 351:2795–2804
54. McGory ML, Maggard MA, Ko CY (2005) A meta-analysis of perioperative beta blockade: what is the actual risk reduction? *Surgery* 138:171–179
55. Miller DR, Martineau RJ, Wynands JE, Hill J (1991) Bolus administration of esmolol for controlling the haemodynamic response to tracheal intubation: the Canadian Multicentre Trial. *Can J Anaesth* 38:849–858
56. Nelson AH, Fleisher LA, Rosenbaum SH (1993) Relationship between postoperative anemia and cardiac morbidity in high-risk vascular patients in the intensive care unit. *Crit Care Med* 21:860–866
57. O'Neil-Callahan K, Katsimaglis G, Tepper MR, Ryan J, Mosby C, Ioannidis JP, Danias PG (2005) Statins decrease perioperative cardiac complications in patients undergoing noncardiac vascular surgery: the Statins for Risk Reduction in Surgery (StaRRS) study. *J Am Coll Cardiol* 45:336–342
58. Pan W, Pintar T, Anton J, Lee VV, Vaughn WK, Collard CD (2004) Statins are associated with a reduced incidence of perioperative mortality after coronary artery bypass graft surgery. *Circulation* 110:1145–49
59. Paris A, Tonner PH (2005) Dexmedetomidine in anaesthesia. *Current Opinion in Anaesthesiology* 18:412–418
60. Parker SD, Breslow MJ, Frank SM et al. (1995) Catecholamine and cortisol responses to lower extremity revascularization: correlation with outcome variables. Perioperative Ischemia Randomized Anesthesia Trial Study Group. *Crit Care Med* 23:1954–1961
61. Pinsky MR (2003) Why measure cardiac output? *Crit Care* 7:114–116
62. Poldermans D, Bax JJ, Kertai MD et al. (2003) Statins are associated with a reduced incidence of perioperative mortality in patients undergoing major noncardiac vascular surgery. *Circulation* 107:1848–1851
63. Poldermans D, Boersma E, Bax JJ et al. (1999) 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* 341:1789–1794
64. Priebe HJ (2004) Triggers of perioperative myocardial ischaemia and infarction. *Br J Anaesth* 93:9–20
65. Priebe HJ (2005) Perioperative myocardial infarction-aetiology and prevention. *Br J Anaesth* 95:3–19
66. Reddy PR, Vaitkus PT (2005) Risks of noncardiac surgery after coronary stenting. *Am J Cardiol* 95:755–757
67. Redelmeier D, Scales D, Kopp A (2005) Beta blockers for elective surgery in elderly patients: population based, retrospective cohort study. *Bmj* 331:932
68. Rosenfeld BA, Beattie C, Christopherson R et al. (1993) The effects of different anesthetic regimens on fibrinolysis and the development of postoperative arterial thrombosis. Perioperative Ischemia Randomized Anesthesia Trial Study Group. *Anesthesiology* 79:435–443
69. Samain E, Farah E, Leseche G, Marty J (2000) Guidelines for perioperative cardiac evaluation from the American

- College of Cardiology/American Heart Association task force are effective for stratifying cardiac risk before aortic surgery. *J Vasc Surg* 31:971–979
70. Sametz W, Metzler H, Gries M, Porta S, Sadjak A, Supanz S, Juan H (1999) Perioperative catecholamine changes in cardiac risk patients. *Eur J Clin Invest* 29:582–587
 71. Schillinger M, Domanovits H, Bayegan K et al. (2002) C-reactive protein and mortality in patients with acute aortic disease. *Intensive Care Med* 28:740–745
 72. Schouten O, Poldermans D, Visser L et al. (2004) Fluvas-tatin and bisoprolol for the reduction of perioperative cardiac mortality and morbidity in high-risk patients undergoing non-cardiac surgery: rationale and design of the DECREASE-IV study. *Am Heart J* 148:1047–1052
 73. Schouten O, Shaw LJ, Boersma E et al. (2006) A meta-analysis of safety and effectiveness of perioperative beta-blocker use for the prevention of cardiac events in different types of noncardiac surgery. *Coron Artery Dis* 17:173–179
 74. Sessler DI (2001) Complications and treatment of mild hypothermia. *Anesthesiology* 95:531–543
 75. Shah KB, Kleinman BS, Rao TL, Jacobs HK, Mestan K, Schaafsma M (1990) Angina and other risk factors in patients with cardiac diseases undergoing noncardiac operations. *Anesth Analg* 70:240–247
 76. Shoemaker WC, Appel PL, Kram HB (1988) Tissue oxygen debt as a determinant of lethal and nonlethal postoperative organ failure. *Crit Care Med* 16:1117–1120
 77. Slogoff S, Keats AS (1986) Further observations on perioperative myocardial ischemia. *Anesthesiology* 65:539–542
 78. Stevens RD, Burri H, Tramer MR (2003) Pharmacologic myocardial protection in patients undergoing noncardiac surgery: a quantitative systematic review. *Anesth Analg* 97:623–633
 79. Taylor DW, Barnett HJ, Haynes RB et al. (1999) Low-dose and high-dose acetylsalicylic acid for patients undergoing carotid endarterectomy: a randomised controlled trial. *ASA and Carotid Endarterectomy (ACE) Trial Collaborators. Lancet* 353:2179–2184
 80. Toller WG, Kersten JR, Pagel PS, Hettrick DA, Warltier DC (1999) Sevoflurane reduces myocardial infarct size and decreases the time threshold for ischemic preconditioning in dogs. *Anesthesiology* 91:1437–1446
 81. Tonner PH, Brockhoff C, Paris A, Scholz J (2002) Perioperative Betablockade. *Anästhesiol Intensivmed* 43:223–235
 82. Tonner PH, Scholz J (1996) Clinical perspectives of alpha₂-adrenoceptor agonists. *Current Opinion in Anaesthesiology* 9:471–480
 83. Tonner PH, Scholz J, Schulte am Esch J (1996) Anästhesiologische Aspekte des kardialen Risikopatienten bei extrakardialen Eingriffen. *Anästhesiologie und Intensivmedizin* 7/8:373–385
 84. Wallace AW, Galindez D, Salahieh A, Layug EL, Lazo EA, Haratonik KA, Boisvert DM, Kardatzke D (2004) Effect of clonidine on cardiovascular morbidity and mortality after noncardiac surgery. *Anesthesiology* 101:284–293
 85. Weissman C (1990) The metabolic response to stress: an overview and update. *Anesthesiology* 73:308–327
 86. Wijesundera DN, Beattie WS (2003) Kalzium channel blockers for reducing cardiac morbidity after noncardiac surgery: a meta-analysis. *Anesth Analg* 97:634–641
 87. Wilson SH, Fasseas P, Orford JL, Lennon RJ, Horlocker T, Charnoff NE, Melby S, Berger PB (2003) Clinical outcome of patients undergoing non-cardiac surgery in the two months following coronary stenting. *J Am Coll Cardiol* 42:234–240
 88. Yang H, Raymer K, Butler R, Parlow J, Roberts R, Tech M (2004) Metoprolol after vascular surgery (MaVS) (Abstr.). *Can J Anaesth* 51:A7

Evidenzbasierte Medizin in Anästhesie und
Intensivmedizin

Kuhlen, R.; Rossaint, R.

2007, XII, 337 S., Hardcover

ISBN: 978-3-540-29633-1