

## **GASE – generell gut fürs Herz?**

Inhalationsanästhetika vs. Propofol bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit

Manfred D. Seeberger, Departement Anästhesie, Universitätsspital Basel

Kardiale Komplikationen aufgrund der koronaren Herzkrankheit sind die wichtigste Ursache perioperativer Morbidität und Mortalität nach grossen nicht-kardiochirurgischen Operationen.<sup>1-3</sup> Um die Häufigkeit dieser Komplikationen zu vermindern, wurden bei koronaren Risikopatienten verschiedene Änderungen des perioperativen Managements empfohlen, so z.B. die Gabe eines  $\beta$ -Rezeptor-Blockers<sup>4,5</sup> und eines Statins.<sup>6,7</sup> Im Gegensatz dazu hatte die Wahl der Anästhesietechnik<sup>8</sup> oder der Anästhesie-Medikamente<sup>9,10</sup> in verschiedenen Studien keinen Einfluss auf die Häufigkeit perioperativer kardialer Komplikationen.

Allerdings fanden in-vitro- und Tier-Studien, dass die Infarktgrösse nach einem experimentellen Verschluss eines Koronargefässes kleiner war, wenn vorgängig ein volatiles Anästhetikum verabreicht worden war.<sup>11-13</sup> Dieser Effekt volatiler Anästhetika wird “anästhetische Präkonditionierung” genannt und beinhaltet einerseits einen sofortigen, aber zeitlich begrenzten kardioprotektiven Effekt,<sup>11</sup> andererseits eine späte Schutzphase 12 – 72 nach Gabe des Anästhetikums.<sup>14</sup> Der Wirkmechanismus dieser Präkonditionierung ist nur teilweise bekannt und Gegenstand aktueller Forschung.

Basierend auf diesen experimentellen Daten wurde der kardioprotektive Effekt volatiler Anästhetika auch bei Patienten untersucht, die sich einer aorto-koronaren Bypass (AKB) - Operation unterziehen mussten. Eine Reihe von Studien fand dabei bei den mit volatilen Anästhetika behandelten Patientengruppen eine geringere Troponin-Freisetzung (als Zeichen eines geringeren Herzmuskelzell-Schadens), eine besser erhaltene linksventrikuläre Funktion sowie eine schnellere postoperative Erholung.<sup>15-23</sup> Betreffend ‚harter Outcomes‘, d.h. postoperativer Komplikationen und Todesfälle, geben die Studien aber keine eindeutige Antwort. Zwei von drei Meta-Analysen fanden keinen eindeutigen Vorteil der volatilen Anästhetika<sup>24-25</sup>; lediglich die dritte Meta-Analyse, welche sich auf die Inhalationsanästhetika Desflurane und Sevoflurane beschränkte, fand für diese Inhalationsanästhetika gegenüber Propofol Vorteile betreffend Morbidität und Mortalität.<sup>26</sup>

Was sind die Gründe für diese unklaren bzw. widersprüchlichen Resultate? Ein möglicher Grund könnte sein, dass die volatilen Anästhetika in der klinischen Anwendung bei AKB-Patienten letztendlich gegenüber Propofol keine relevanten Vorteile aufweisen. Es könnte

aber auch sein, dass die volatilen Anästhetika zwar einen gewissen Vorteil aufweisen, dass eine zu geringe Patientenzahl in den bisher publizierten Studien jedoch den Nachweis dieses Vorteils nicht erlaubt.

Gänzlich unklar ist, ob die volatilen Anästhetika bei nicht-kardiochirurgischen Patienten mit koronarer Herzkrankheit einen klinisch relevanten kardioprotektiven Effekt aufweisen. Die einzige publizierte Studie beinhaltet eine retrospektive Analyse von Daten, die bei 784 gefässchirurgischen Patienten mit einem erhöhten kardialen Risiko erhoben worden waren.<sup>27</sup>

In dieser Analyse fanden die Autoren keine statistisch signifikant unterschiedliche Inzidenz postoperativer kardialer Komplikationen oder postoperativer Troponin-Erhöhungen in Abhängigkeit des verwendeten Anästhetikums. Eine prospektive und randomisierte Studie von Propofol vs. Sevofluran wird zurzeit am Universitätsspital Basel und an den Kantonsspitälern Solothurn und Liestal durchgeführt. Diese Studie untersucht bei kardialen Risikopatienten, die sich einem grösseren nicht-kardiochirurgischen Eingriff unterziehen müssen, ob die Inzidenz perioperativer Ischämien in Abhängigkeit vom verwendeten Anästhetikum unterschiedlich ist.

1. Mangano DT, Browner WS, Hollenberg M, London MJ, Tubau JF, Tateo IM. Association of perioperative myocardial ischemia with cardiac morbidity and mortality in men undergoing noncardiac surgery. The Study of Perioperative Ischemia Research Group. *N Engl J Med* 1990;323(26):1781-8.
2. Bartels C, Bechtel JF, Hossmann V, Horsch S. Cardiac risk stratification for high-risk vascular surgery. *Circulation* 1997;95(11):2473-5.
3. Sprung J, Abdelmalak B, Gottlieb A, Mayhew C, Hammel J, Levy PJ, et al. Analysis of risk factors for myocardial infarction and cardiac mortality after major vascular surgery. *Anesthesiology* 2000;93(1):129-40.
4. Mangano DT, Layug EL, Wallace A, Tateo I. Effect of atenolol on mortality and cardiovascular morbidity after noncardiac surgery. Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. *N Engl J Med* 1996;335(23):1713-20.
5. 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(24):1789-94.
6. Poldermans D, Bax JJ, Kertai MD, Krenning B, Westerhout CM, Schinkel AF, et al. Statins are associated with a reduced incidence of perioperative mortality in patients undergoing major noncardiac vascular surgery. *Circulation* 2003;107(14):1848-51.
7. O'Neil-Callahan K, Katsimaglis G, Tepper MR, Ryan J, Mosby C, Ioannidis JP, et al. Statins decrease perioperative cardiac complications in patients undergoing noncardiac vascular surgery: the Statins for Risk Reduction in Surgery (StaRRS) study. *J Am Coll Cardiol* 2005;45(3):336-42.
8. Christopherson R, Beattie C, Frank SM, Norris EJ, Meinert CL, Gottlieb SO, et al. Perioperative morbidity in patients randomized to epidural or general anesthesia for lower extremity vascular surgery. Perioperative Ischemia Randomized Anesthesia Trial Study Group. *Anesthesiology* 1993;79(3):422-34.
9. Slogoff S, Keats AS. Randomized trial of primary anesthetic agents on outcome of coronary artery bypass operations. *Anesthesiology* 1989;70(2):179-88.
10. Tuman KJ, McCarthy RJ, Spiess BD, DaValle M, Dabir R, Ivankovich AD. Does choice of anesthetic agent significantly affect outcome after coronary artery surgery? *Anesthesiology* 1989;70(2):189-98.
11. Cason BA, Gamperl AK, Slocum RE, Hickey RF. Anesthetic-induced preconditioning: previous administration of isoflurane decreases myocardial infarct size in rabbits. *Anesthesiology* 1997;87(5):1182-90.

12. Kersten JR, Schmelting TJ, Pagel PS, Gross GJ, Warltier DC. Isoflurane mimics ischemic preconditioning via activation of K(ATP) channels: reduction of myocardial infarct size with an acute memory phase. *Anesthesiology* 1997;87(2):361-70.
13. Cope DK, Impastato WK, Cohen MV, Downey JM. Volatile anesthetics protect the ischemic rabbit myocardium from infarction. *Anesthesiology* 1997;86(3):699-709.
14. de Klaver MJ, Buckingham MG, Rich GF. Isoflurane pretreatment has immediate and delayed protective effects against cytokine-induced injury in endothelial and vascular smooth muscle cells. *Anesthesiology* 2003;99(4):896-903.
15. De Hert SG, Cromheecke S, ten Broecke PW, Mertens E, De Blier IG, Stockman BA, et al. Effects of propofol, desflurane, and sevoflurane on recovery of myocardial function after coronary surgery in elderly high-risk patients. *Anesthesiology* 2003;99(2):314-23.
16. De Hert SG, Van der Linden PJ, Cromheecke S, Meeus R, Nelis A, Van Reeth V, et al. Cardioprotective properties of sevoflurane in patients undergoing coronary surgery with cardiopulmonary bypass are related to the modalities of its administration. *Anesthesiology* 2004;101(2):299-310.
17. De Hert SG, Van der Linden PJ, Cromheecke S, Meeus R, ten Broecke PW, De Blier IG, et al. Choice of primary anesthetic regimen can influence intensive care unit length of stay after coronary surgery with cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology* 2004;101(1):9-20.
18. Garcia C, Julier K, Bestmann L, Zollinger A, von Segesser LK, Pasch T, et al. Preconditioning with sevoflurane decreases PECAM-1 expression and improves one-year cardiovascular outcome in coronary artery bypass graft surgery. *Br J Anaesth* 2005;94(2):159-65.
19. Julier K, da Silva R, Garcia C, Bestmann L, Frascarolo P, Zollinger A, et al. 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* 2003;98(6):1315-27.
20. Zaugg M, Lucchinetti E, Garcia C, Pasch T, Spahn DR, Schaub MC. Anaesthetics and cardiac preconditioning. Part II. Clinical implications. *Br J Anaesth* 2003;91(4):566-76.
21. Tomai F, De Paulis R, Penta de Peppo A, Colagrande L, Caprara E, Polisca P, et al. Beneficial impact of isoflurane during coronary bypass surgery on troponin I release. *G Ital Cardiol* 1999;29(9):1007-14.
22. Bein B, Renner J, Caliebe D, Scholz J, Paris A, Fraund S, et al. Sevoflurane but not propofol preserves myocardial function during minimally invasive direct coronary artery bypass surgery. *Anesth Analg* 2005;100(3):610-6, table of contents.
23. Conzen PF, Fischer S, Detter C, Peter K. Sevoflurane provides greater protection of the myocardium than propofol in patients undergoing off-pump coronary artery bypass surgery. *Anesthesiology* 2003;99(4):826-33.
24. Symons JA, Myles PS. Myocardial protection with volatile anaesthetic agents during coronary artery bypass surgery: a meta-analysis. *Br J Anaesth*. 2006; 97:127-136.
25. Yu CH, Beattie WS. The effects of volatile anesthetics on cardiac ischemic complications and mortality in CABG: a meta-analysis. *Can J Anaesth*. 2006; 53:906-918.25.
26. Landoni G, Biondi-Zoccai GG, Zangrillo A, Bignami E, D'Avolio S, Marchetti C, et al. Desflurane and sevoflurane in cardiac surgery: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2007;21(4):502-11.
27. De Hert SG, Longrois D, Yang H, Fleisher LA. Does the use of a volatile anesthetic regimen attenuate the incidence of cardiac events after vascular surgery? *Acta Anaesthesiol Belg*. 2008;59(1):19-25