DER ARZNEIMITTELBRIEF

Jg. 42, S. 54; Ausgabe 07 / 2008

Perioperative Prophylaxe mit hochdosierten Beta-Blockern ist problematisch. Die POISE-Studie

Bei kardialen Vorerkrankungen oder Risikofaktoren für Herz-Kreislauf-Erkrankungen kommt es perioperativ, auch bei nicht-kardialen Operationen, bei etwa 1% der Patienten zu kardiovaskulären Komplikationen. Bei Patienten, die nicht operiert werden müssen, ist der Nutzen von Betablockern hinsichtlich Vermeidung kardiovaskulärer Komplikationen bei (komplizierter) Hypertonie, koronarer Herzerkrankung und Herzinsuffizienz erwiesen. Es liegt daher nahe zu vermuten, dass Betablocker auch perioperativ hilfreich sind. Diese Vermutung wird u.a. unterstützt durch ein sehr großes Register, über das wir berichtet haben (1). Danach erhöhten Betablocker zwar die Letalität bei Patienten ohne kardiovaskuläre Risikofaktoren (Odds-Ratio = OR: 1,38), mit ansteigendem kardiovaskulärem Risiko (drei Risikogruppen) minderten sie jedoch die Letalität (OR 0,88; 0,71; 0,58). In diesem Register war die Dosierung der Betablocker den behandelnden Ärzten überlassen.

In einer US-amerikanischen Leitlinie (American College of Cardiology und American Heart Association) werden Betablocker bei einem erhöhten kardiovaskulären Risiko für die perioperative Phase empfohlen. Die Dosierung wird nicht erwähnt (zit. n. 2). Nun ist eine randomisierte, kontrollierte Studie zur Wirkung von zweimal 100 mg Metoprololsuccinat (in retardierter Form) in der perioperativen Phase erschienen (3). Eingeschlossen wurden 8351 Patienten in 23 Ländern und 190 Krankenhäusern. Einschlusskriterien: Operation nicht am Herzen, Alter > 45 Jahre; zusätzlich eins der folgenden Kriterien: kardiovaskuläre Erkrankung in der Anamnese; Gefäßoperation geplant oder drei von sieben Risikofaktoren: intraperitoneale oder intrathorakale Operation, in der Anamnese: Herzinsuffizienz, Diabetes, TIA, Niereninsuffizienz, Alter > 70 Jahre oder Notoperation. Kontraindikationen gegen Betablocker-Behandlung waren ein Ausschlusskriterium. Die erste Dosis (100 mg) wurde 2-4 Stunden vor der Operation gegeben, die zweite Dosis (100 mg) spätestens sechs Stunden nach Ende der Operation, regelmäßige weitere Dosierungen im Verlauf der nächsten 30 Tage. Der kombinierte primäre Endpunkt war: kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Herzinfarkt oder erfolgreiche Reanimation nach Herzstillstand im Verlauf der ersten 30 Tage.

Die Ergebnisse sind in Tab. 1 zusammengefasst. Unter Metoprolol kam es seltener zum kombinierten primären Endpunkt, weil weniger Herzinfarkte auftraten. Sowohl die kardiovaskuläre Letalität als auch die Gesamtletalität sind jedoch höher. Auch Schlaganfall, Herzinsuffizienz, Hypotension und Bradykardie sind unter Metoprolol in dieser Studie häufiger. Speziell die höhere Letalität ist Besorgnis erregend.

Müssen Betablocker in der perioperativen Phase also gemieden werden? Wir meinen nicht, denn in dieser Studie wurde ein wirklichkeitsfremdes Dosierungsschema gewählt: Abrupter Beginn mit zweimal 100 mg Metoprolol unmittelbar prä- und postoperativ. Es verwundert, dass die

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

Ethikkommissionen dem zugestimmt haben. Eingeschlossen wurden immerhin Risikopatienten, auch solche mit koronarer Herzkrankheit und Herzinsuffizienz. Empfohlen und in der internistischen Praxis üblich sind bei diesen Indikationen im Verlauf von Tagen ansteigende Dosierungen von 10-100 mg (z.B. 4, 5). Es ist durchaus denkbar, dass sowohl die erhöhte kardiovaskuläre als auch die Gesamtletalität damit zu tun hatten, dass unter Metoprolol häufiger Bradykardien und Hypotensionen auftraten. Möglicherweise waren die so behandelten Patienten nicht in der Lage, bei ansonsten wenig bedeutsamen Komplikationen den Kreislauf angemessen zu regulieren. Diese Meinung wird auch in einem Editorial im selben Heft geäußert (2). Aus den Ergebnissen dieser Arbeit, in der Metoprolol perioperativ abrupt und hoch dosiert wurde, kann keine generelle Kontraindikation für Betablocker in der perioperativen Phase abgeleitet werden. Gut eingestellte Patienten können weiterbehandelt werden. Eine Neubehandlung sollte mit langsam ansteigender Dosierung einige Tage vor der geplanten Operation begonnen werden. Dabei sollten nicht die höchsten empfohlenen Dosierungen angestrebt werden. Eine neue randomisierte Studie mit vorsichtigerem Dosierungsschema ist vielleicht ethisch nicht vertretbar, aber ein gut kontrolliertes Register. Wahrscheinlich kommt es aber nicht dazu, weil sich keine Sponsoren finden. Dann wird man sich mit der vorhandenen Datenlage zufrieden geben müssen (z.B. 1).

Fazit: In der POISE-Studie traten unter Betablocker-Therapie in der postoperativen Phase weniger Herzinfarkte aber mehr Schlaganfälle auf. Kardiovaskuläre und Gesamtletalität waren höher. Allerdings wurde Metoprolol abrupt und sehr hoch dosiert (zweimal 100 mg), so dass sich die Ergebnisse nicht auf die üblichen Dosierungen übertragen lassen.

Literatur

1. Lindenauer, P.K., et al.: N. Engl. J. Med. 2005, **353**, 349 Link zur Quelle ; s.a. AMB 2005, **39**, 66. Link zur Quelle
2. Fleisher, L.A., und Poldermans, D.: Lancet 2008, **371**, 1813. Link zur Quelle
3. Devereaux, P.J., et al. (POISE = **P**eri**O**perative **IS**chemic **E**valuation): Lancet 2008, **371**,1839. Link zur Quelle
4. Arzneiverordnungen. 21. Aufl. 2006, Deutscher Ärzte-Verlag, Köln.
5. Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft 2002. Deutscher Ärzte Verlag, Köln. S.a.: Link zur Quelle

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

Tabelle 1
Metoprolol perioperativ hochdosiert (zweimal 100 mg). Ergebnisse der POISE-Studie (3).

Primärer Endpunkt und andere Ereignisse	Metoprolol n = 4174	Plazebo n = 4177	Hazard ratio	p-Wert
Primärer Endpunkt (s. Text)	5,8%	6,9%	0,84 (0,70-0,99)	0,039
Kardiovaskuläre Letalität	1,8%	1,4%	1,3 (0,92-1,83)	0,137
Gesamtletalität	3,1%	2,3%	1,33 (1,03-1,74)	0,032
Myokardinfarkt	4,2%	5,7%	0,73 (0,60-0,89)	0,002
Schlaganfall	1,0%	0,5%	2,17 (1,26-3,74)	0,005
Herzinsuffizienz	3,2%	2,8%	1,14 (0,89-1,46)	0,300
Signifikante Hypotension	15,0%	9,7%	1,55 (1,38-1,74)	< 0,001
Signifikante Bradykardie	6,6%	2,4%	2,74 (2,19-3,43)	< 0,001

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.