

Betablocker vor und nach nicht-kardialen Operationen

Sachliche Bemerkungen zu einer überhitzten Debatte¹

Thomas F. Lüscher, Jan Steffel, Ulf Landmesser, Frank T. Ruschitzka

Universitäres Herzzentrum, Kardiologie, UniversitätsSpital Zürich und Editorial Office Cardiovascular Medicine, Zurich Heart House, Careum Campus, Zürich, Schweiz

Statt Begeisterung für das Erreichte bietet die mediale Wahrnehmung umfassende Kritik auf dem Basso Continuo des Nörgelns – Erregung statt Wissen.

H. P. Gumbrecht

Bewährtes

Betablocker werden seit ihrer Entdeckung durch Sir James W. Black, der 1988 den Nobelpreis dafür erhalten hat, mit zahlreichen Indikationen wie Hypertonie, Angina pectoris [1], Rhythmusstörungen wie Vorhofflimmern [2] oder Kammertachykardien, Herzinsuffizienz und teilweise auch im perioperativen Management reichlich verwendet (Tabelle 1).

Die meisten Indikationen sind durch Multizenterstudien gut dokumentiert, wenn auch Richtlinien zur Behandlung der arteriellen Hypertonie zahlreicher nationaler und internationaler Fachgesellschaften zur Verwendung von Betablockern in dieser Patientengruppe diese Medikamente zur zweiten Wahl herabstufen [3, 4]. Umgekehrt sind Betablocker vor allem bei Herzinsuffizienz [5] von grosser Bedeutung und werden auch weiterhin bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit vor [1] oder nach Herzinfarkt [6, 7] häufig verwendet.

Perioperatives Management

Hochrisikopatienten, welche sich operativen Eingriffen unterziehen, werden häufig auch mit Betablockern vorbehandelt. Dabei geht man davon aus, dass die Katecholaminausschüttung durch die Aktivierung des sympathischen Nervensystems während Operationen zu myokardialen Ischämien führen kann und entsprechend eine Blockade des Systems protektiv sein könnte. Die «ESC Guidelines on Perioperative Care» [8] empfehlen denn auch, Betablocker bei Hochrisikopatienten vor nicht-kardialen Operationen einige Tage vorher niedrig dosiert einzusetzen und danach entsprechend

den Veränderungen von Blutdruck und Herzfrequenz die Dosis zu erhöhen, um Patienten vor Herzinfarkt während und nach Operationen zu schützen.

Dieses Konzept wurde in zahlreichen Multizenterstudien mit unterschiedlichen Ergebnissen untersucht. Die DECREASE-Studie, 1999 von Don Poldermans und Koautoren im New England Journal of Medicine publiziert [9], fand, dass Patienten, welche mit Bisoprolol behandelt wurden, eine geringere Mortalität und weniger Herzinfarkte aufweisen als solche der Placebogruppe. Hingegen ergab der viel grössere POISE-Trial [10], in welchem 100 mg Metoprolol unmittelbar vor der Operation verabreicht wurden und danach die Dosierung auf 200 mg über 30 Tage hochtitriert wurde, unterschiedliche Ergebnisse. In der Tat wurden zwar die Herzinfarkte auch in POISE reduziert, es kam aber vermehrt zu Bradykardien, Hypotonie, Hirnschlag und einer erhöhten Mortalität. Daneben wurden eine Reihe von kleineren Untersuchungen durchgeführt, welche nicht zu schlüssigen Ergebnissen gelangt sind. Entsprechend hat die Arbeitsgruppe von Darrel Francis eine Metaanalyse durchgeführt, welche im August 2013 in der Zeitschrift HEART publiziert wurde [11].

Zweifel am DECREASE-Trial

Bei der Interpretation dieser Metaanalyse ist es von Bedeutung zu wissen, dass der Erstautor des DECREASE Trials, Don Poldermans, 2011 von der Erasmus Universität wegen wissenschaftlichem Fehlverhalten entlassen wurde. Im Bericht der Untersuchungskom-

Korrespondenz:
Prof. Dr. med. Thomas F. Lüscher
Chefredaktor «Cardiovascular Medicine»
Zurich Heart House
Careum Campus
Moussonsstrasse 4
CH-8091 Zürich
Switzerland
thomas.luescher[at]usz.ch

¹ Die Autoren haben von keiner Firma, die Betablocker herstellt, Honorare oder Forschungsgrants erhalten. Zudem sind diese Substanzen heute alle generisch.

Tabelle 1

Verwendung von Betablockern in der kardiovaskulären Medizin.

EF = Ejection fraction (Auswurfraction); pPCI = primäre perkutane koronare Intervention.

Indikation	Substanz	Dosis	Evidenz	Empfehlung
Hypertonie	Atenolol	25–100 mg	A	Zweite Wahl (Kalziumantagonisten und ACE-Hemmern unterlegen) [3, 4]
	Metoprolol	25–200 mg		
Angina pectoris	Bisoprolol	2,5–10 mg	A	Teil der Optimal Medical Therapy (OMT) [1]
	Carvedilol	2 × 3,1–25 mg		
	Metoprolol	25–200 mg		
	Nebivolol	2,5–5 mg		
Post-Infarkt	Atenolol	25–100 mg	A (vor pPCI-Ära)	Nach STEMI in oraler Verabreichung empfohlen [6] Bei NSTEMI offen [7], wahrscheinlich bei eingeschränkter EF empfehlenswert
	Metoprolol	25–200 mg		
Supraventrikuläre Rhythmusstörungen	Metoprolol	25–200 mg	A	Klasse I (Vorhofflimmern) [2]
	Bisoprolol	2,5–10 mg		
	Sotalol	2 × 80–160 mg		
Ventrikuläre Rhythmusstörungen	Metoprolol	25–200 mg		Klasse I – IIa (Kammertachkardien) [17]
Herzinsuffizienz	Metoprololsuccinat (CR/XL)	25–200 mg	A	Klasse I (nach ACE-Hemmern) [5]
	Bisoprolol	2,5–10 mg		
	Carvedilol	2 × 3,1–25 mg		
	Nebivolol	1,25–10 mg		
Perioperative Care	Metoprolol	25–200 mg	?	Unklar, da ESC Recommendations 2009 [8] aufgrund von Zweifeln an der Gültigkeit wichtiger Trials [9] in Überarbeitung (siehe Abb. 1 und 2)
	Bisoprolol	2,5–10 mg		

mission vom 30. September 2012 wurde darauf hingewiesen, dass Don Poldermans in vielen Fällen nicht über den Informed Consent der Patienten verfügte und möglicherweise auch klinische Ereignisse und Verläufe der Patienten nicht adäquat dokumentiert hatte [12]. Allerdings wurde bis heute nur eine Publikation von Don Poldermans in der Zeitschrift «Coronary Artery Disease» [13] formell zurückgezogen. Aufgrund dieser Unsicherheit haben die Herausgeber des «European Heart Journal» mit dem Präsidenten der Untersuchungskommission Kontakt aufgenommen und eine Stellungnahme zur Validität der Publikationen von Don Poldermans angefordert. Leider konnte die Untersuchungskommission aufgrund der vielen Publikationen des zu überprüfenden Autors und der fehlenden Ressourcen keine schlüssige Auskunft geben. Entsprechend publizierten die Editors des «European Heart Journal» ein Editorial mit dem Titel «The Codex of Science», in welchem die Publikationen von Don Poldermans im «European Heart Journal» in einer Tabelle zusammengefasst und ein «Expression of Concern» geäußert wurde [14]. Bewusst wurde darauf verzichtet, ein definitives Urteil über die Validität dieser Publikationen zu geben, vielmehr sollte der Leser darauf aufmerksam gemacht werden, dass Zweifel an der Integrität dieser Arbeiten bestehen. Aufgrund dieser Situation haben Francis und Mitarbeiter in ihrer Metaanalyse die perioperative Wirkung von Betablockern mit und ohne Poldermans' DECREASE-Trial ausgewertet. Dabei zeigte sich, dass Betablocker ohne die DECREASE-Trial-Daten mit einer erhöhten Mortalität und Rate an Hirnschlägen assoziiert sind.

Die Metaanalyse

Wie sind diese Daten nun zu bewerten? Die Gesamtzahl von Patienten, welche in dieser Metaanalyse untersucht werden konnten, beträgt aufgrund der verfügbaren publizierten Trials rund 11 000 Patienten. Davon wurden 8351 in den POISE-Trial rekrutiert, entsprechend werden die Daten der Metaanalyse primär von den Daten dieser Patienten bestimmt [15]. Es ist von Bedeutung, zu wissen, dass, wie oben erwähnt, die mit Betablockern behandelten Patienten des Trials hohe Dosierungen (100 mit rascher Up-Titrierung auf 200 mg Metoprolol) erhalten hatten und entsprechend häufiger Hypotonie, Bradykardien und ähnliche Nebenwirkungen aufwiesen. Dies erscheint als wahrscheinlichste Erklärung, weshalb es trotz einer Reduktion der Herzinfarkte insgesamt vermehrt zu Hirnschlägen und einer erhöhten Mortalität gekommen ist. Die «ESC Guidelines on Perioperative Care» von 2009 haben aber ausdrücklich eine Class-III-Recommendation (das heisst eine Gegen-Empfehlung) für diese Art der perioperativen Betablockade vergeben. Insbesondere wird festgehalten, dass Betablocker nicht in hoher Dosierung unmittelbar vor der Operation gegeben werden sollten; vielmehr wurde empfohlen, einige Tage vor der Operation mit niedrigen Dosierungen zu beginnen und gegebenenfalls nach Massgabe von Blutdruck und Herzfrequenz die Dosis zu steigern.

Extrapolationen von angeblichen Todesfällen, welche durch die «ESC Guidelines on Perioperative Care» von 2009 verursacht wurden, welche sich wie die Analyse von Cole and Frances auf die Daten aus POISE

stützen, sind daher eine Verdrehung von Tatsachen und unangebracht. In der Tat gibt es wohl wenige Ärzte, die heute so hohe Dosen von Betablockern unmittelbar vor Eingriffen verordnen.

Unterstützt wird diese Interpretation durch ein im letzten Jahr im JAMA erschienenes riesiges Register [16] mit über 55000 Patienten, welche perioperative Betablocker erhalten hatten. Diese Analyse ergab, dass Hochrisikopatienten, welche mit Betablockern vorbehandelt wurden und sich Operationen ausserhalb von Herz und Gefässen unterzogen, weniger Herzinfarkte erlitten und eine niedrigere Gesamt-Mortalität nach 30 Tagen aufwiesen. Gewiss, diese Daten sind nicht randomisiert und statistisch adaptiert worden und deshalb mit Vorsicht zu geniessen – insgesamt aber zeigen diese Überlegungen, dass sich der Sachverhalt viel komplexer und komplizierter darstellt als zunächst angenommen.

Die Nutzung der Medien

Dass Cole and Frances ihre übertriebene Interpretationen nicht nur in wissenschaftlichen Journalen verbreiten wollten, sondern immer auch gleichzeitig skandalisierende Journalisten informierten, ist das Eine. Was diese leidenschaftlichen Skandalisierer aus professionellen Interessen daraus machten, ist das Andere. Auch in der Schweiz hat sich die schreibende Zunft unrühmliche Lorbeeren in dieser Sache erworben. Gerne hat sie den geschmacklosen Vergleich des angeblichen durch die ESC-Guidelines verursachten Schadens mit dem Wirken Pol Pots in Kambodscha und anderen Schreckensherrschern aufgenommen und mit dem Vergleich mit den Massakern in Ruanda noch nachgedoppelt. Für den Herausgeber des «European Heart Journal» schien es klar, dass hier die rote Linie überschritten und der News-Artikel zurückgezogen werden musste – eine durch 5 Gutachter auch wissenschaftlich untermauerte Entscheidung.

Ohne Zweifel haben solche medial verbreitete verdrehende Aussagen Schaden angerichtet. Wenn man am Telefon und in Mails aufgeregte Fragen von Patienten entgegennehmen muss, die nicht mehr wissen, ob sie weiterhin Betablocker einnehmen sollen, wird einem das Ausmass dieser Desinformation bewusst. In der Tat ist zu befürchten, dass Patienten, verunsichert durch eine solch undifferenzierte Darstellung, selbstständig Medikamente absetzen, welche sie benötigen. Es stellt sich somit nicht nur die Frage der Verantwortlichkeit von Guidelines, sondern auch der Presse, welche wenig begründete Skandale feilhält – «conflicted» durch den Zwang zu hohen Verkaufszahlen.

Wie weiter?

Dass der Gebrauch von Betablockern rund um Operationen einer Neubeurteilung bedarf ist unbestritten.

Allerdings erfordert die gegenwärtige Datenlage einer längere und überlegte Evaluation durch eine soeben von der «European Society of Cardiology» eingesetzte Task Force, welche von Steen Kristensen und Johani Knuuti geleitet wird. Es ist damit zu rechnen, dass im Frühsommer neue Guidelines verfügbar werden. Von besonderer Wichtigkeit ist dabei, dass der Untersuchungsausschuss der Erasmus-Universität für März einen weiteren Bericht zum Poldermans-Fall versprochen hat; es bleibt zu hoffen, dass zu diesem Zeitpunkt mit grösserer Sicherheit die wissenschaftliche Validität der Daten der DECREASE-Studie beurteilt werden kann. Bisher hat weder Erasmus, noch Poldermans selbst den NEJM-Artikel von 1999 zurückgezogen. Auf Anfrage des Chefredaktors des «European Heart Journal» hat das Editorial Office des «New England Journal of Medicine» leider bisher trotz Nachfragen keine Antwort geliefert.

In der Zwischenzeit hat die European Society of Cardiology mit Ihren U.S.-Schwesterorganisationen eine Mitteilung zur Verwendung von Betablockern im perioperativen Management auf ihrer Homepage veröffentlicht (Abb. 1). Ebenso hat das «European Heart Journal» den gleichen Wortlaut auf ihrer Plattform aufgeschaltet, wann immer die «ESC Guidelines on Perioperative Care» heruntergeladen werden (Abb. 2). Dies soll die klinisch tätigen Ärzte daran erinnern, dass Guidelines nur Richtlinien sind und dass Empfehlungen von Experten nie den gesunden Menschenverstand und die persönliche Erfahrung des behandelnden Mediziners ersetzen.

Was sind die entscheidenden Fragen?

Für den Kliniker stellen sich zwei entscheidende Fragen: (1.) Sollen Betablocker bei Patienten, welche diese Medikamente bereits einnehmen, abgesetzt werden? Und (2.) sollen Betablocker vor einer Operation bei Hochrisikopatienten eingesetzt werden? Und wenn ja, zu welchem Zeitpunkt vor dem Eingriff und in welcher Dosierung?

Zur ersten Frage werden wir wohl nie eine Antwort durch eine randomisierte Studie erhalten; entsprechend muss hier grösstenteils auf «Eminence-based Medicine» und klinische Erfahrung zurückgegriffen werden. Wir empfehlen daher in der Regel, diese Medikamente vor geplanten Operationen nicht abzusetzen, ausser im Fall von Nebenwirkungen wie ausgeprägter Bradykardie oder Hypotonie.


Die Antwort auf die zweite Frage ist leider deutlich schwieriger als es undifferenzierte Artikel in der Laienpresse nahelegen. Sicher scheint eine hochdosierte Betablockade unmittelbar vor einer Operation, vor allem ohne vorgängige Up-Titrierung nach Blutdruck und Herzfrequenz, nicht empfehlenswert, ja wohl gefährlich. Ob eine vorsichtige Betablockade Tage oder Wochen vor einer Hochrisiko-Operation zu empfehlen

Abbildung 1

Expression of Concern auf der Homepage der European Society of Cardiology betreffend dem Einsatz von Betablockern in der perioperativen Behandlung von Hochrisiko Patienten (<http://www.escardio.org>).

Joint Statement: issued by the American College of Cardiology, American Heart Association and the European Society of Cardiology

Date: 05 Aug 2013



The American College of Cardiology, American Heart Association and the European Society of Cardiology are all in the process of completing updated versions of our Guidelines for Perioperative Care.

Our respective writing committees are undertaking a careful analysis of all relevant validated studies and always incorporate appropriate new trials and meta-analyses into our evidence review.

In the interim, our current joint position is that the initiation of beta blockers in patients who will undergo non-cardiac surgery should not be considered routine, but should be considered carefully by each patient's treating physician on a case-by-case basis.

Press registration

2014

- EuroHeartCare
4-5 April, Stavanger
- EuroPrevent
8-10 May, Amsterdam
- Heart Failure
17-20 May, Athens
- EuroPCR
20-23 May, Paris
- Cardiostim-EHRA
Europace
18-21 June, Nice
- Frontiers in Cardiovascular Biology
4-6 July, Barcelona
- ESC Congress
30 Aug-3 Sep, Barcelona
- Acute Cardiovascular Care

Abbildung 2

Expression of Concern zu Beginn der Publikation der ESC Guidelines on Perioperative Care auf der website des European Heart Journals (<http://eurheartj.oxfordjournals.org>).



European Heart Journal (2009) 30, 2769a
doi:10.1093/eurheartj/ehp337

ESC GUIDELINES

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)

The American College of Cardiology, American Heart Association, and the European Society of Cardiology are all in the process of completing updated versions of our Guidelines for Perioperative Care.

Our respective writing committees are undertaking a careful analysis of all relevant validated studies and always incorporate appropriate new trials and meta-analyses into our evidence review.

In the interim, our current joint position is that the initiation of beta blockers in patients who will undergo non-cardiac surgery should not be considered routine, but should be considered carefully by each patient's treating physician on a case-by-case basis.

Please see the expression of concern which is free to view in *Eur Heart J* (2013) 34 (44): 3460; doi: 10.1093/eurheartj/eh431.

ist, wissen wir nicht, obgleich konzeptuell und aufgrund von Registerdaten ein solches Vorgehen durchaus protektiv sein könnte. Bis wir über neue Daten aus randomisierten Studien verfügen, die diese Frage klä-

ren, müssen wir auf das Urteil erfahrener Ärzte abstellen – eine Strategie, die im ärztlichen Alltag häufig notwendig ist, nicht nur bei der Verordnung von Betablockern.

Literatur

- 1 Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Budaj A, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 2013;34:2949–3003.
- 2 Camm JA, Kirchhof P, Lip GYH, Schotten U, Savelieva I, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation. The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA), Endorsed by the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur. Heart J.* 2010;31:2369–429.
- 3 National Institute for Health and Clinical Excellence. Hypertension (CG127): clinical management of primary hypertension in adults. <http://www.nice.org.uk/guidance/CG127>.
- 4 Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2013;34:2159–219.
- 5 McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2012;33:1787–847.
- 6 Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blömstrom-Lundqvist C, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2012;33:2569–619.
- 7 Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2011;32:2999–3054.
- 8 Poldermans D, Bax JJ, Boersma E, De Hert S, Eeckhout E, 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;30:2769–812.
- 9 Poldermans D, Boersma E, Bax JJ, Thompson IR, van de Ven LLM, et al. The effect of bisoprolol on perioperative mortality and myocardial infarction in high-risk patients undergoing vascular surgery. *NEJM.* 1999;341:1789–794.
- 10 POISE Study Group, Devereaux PJ, Yang H, Yusuf S, Guyatt G, Leslie K, 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.
- 11 Bouri S, Shun-Shin MJ, Cole GD, Mayet J, Francis DP. Meta-analysis of secure randomised controlled trials of α -blockade to prevent perioperative death in non-cardiac surgery. *HEART* 2013;100:456–64.
- 12 Report on the 2012 follow-up investigation of possible breaches of academic integrity. Erasmus MC Follow-up Investigation Committee, 2012. 30 September 2012. Internet: http://www.erasmusmc.nl/5663/135857/3675250/3706798/Integrity_report_2012-10.pdf.
- 13 Feringa HH, Elhendy A, Bax JJ, Boersma E, de Jonge R, et al. Baseline plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide is associated with the extent of stress-induced myocardial ischemia during dobutamine stress echocardiography. *Cor Art Dis.* 2013;24:725.
- 14 Lüscher TF. The codex of science. *Eur Heart J.* 2013;34:1018–23.
- 15 Lüscher TF, Gersh B, Landmesser U, Ruschitzka F. Is the panic about beta-blockers in perioperative care justified? *Eur Heart J.* 2014 Feb 6. [Epub ahead of print].
- 16 London MJ, Hur K, Schwartz GG, Henderson WG. Association of perioperative blockade with mortality and cardiovascular morbidity following major noncardiac surgery. *JAMA.* 2013;16:1704–13.
- 17 Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, Buxton AE, Chaitman B, et al. ACC/AHA/ESC Pocket Guideline. Based on the ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines. Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death. 2006. Internet: http://www.cardiosource.org/~media/Files/Science%20and%20Quality/Guidelines/Pocket%20Guides/VASCD_Pocket_Guide.ashx