

Nieuwe gegevens inzake perioperatieve cardioprotectie

Mona Momeni¹, Stefan De Hert²

1. Afdeling anesthesie en acute geneeskunde, Cliniques universitaires Saint Luc, UCLouvain; Institut de Recherche Expérimentale et Clinique, Pôle de Recherche Cardiovasculaire, Brussel

2. Afdeling anesthesie en perioperatieve geneeskunde, UZ Gent, Universiteit Gent

Met de vergrijzing van de bevolking zullen er ook almaar meer gezondheidsproblemen rijzen waarvoor een chirurgische ingreep vereist is. Ook de prevalentie van type 2-diabetes stijgt met de leeftijd. In dit artikel bespreken we recente aanwinsten inzake perioperatieve cardioprotectie, waarbij we het vooral zullen hebben over strategieën om het myocard te beschermen bij diabetespatiënten en bejaarde patiënten. We gaan hier niet in op de vermeende cardioprotectieve effecten van opiaten en anesthetica.

Inleiding

Volgens demografische ramingen zullen de Verenigde Staten tegen 2035 78 miljoen 65-plussers tellen. Oudere patiënten maken een almaar groter deel uit van de patiënten die een chirurgische ingreep moeten ondergaan (1). De prevalentie van ischemisch hartlijden stijgt met de leeftijd. Ischemisch hartlijden is een van de belangrijkste doodsoorzaken ter wereld (2). Ook het percentage 65-plussers bij patiënten met type 2-diabetes stijgt gestaag (3). Hart- en vaataandoeningen en vooral ischemisch hartlijden zijn een belangrijke oorzaak van morbiditeit en sterfte bij diabetespatiënten (4).

Diabetespatiënten blijken bijzonder vatbaar te zijn voor ischemie-reperfusieletsels van het myocard.

In dit overzichtsartikel beschrijven we recente cardioprotectieve strategieën bij diabetespatiënten en bejaarde patiënten en bespreken we de eventuele toepassing ervan in een perioperatief kader. Voor een volledig overzicht van de cardioprotectieve effecten van anesthetica en andere vaak gebruikte geneesmiddelen verwijzen we de lezer naar andere systematische, beschrijvende overzichtsartikelen ad hoc (5, 6).

Type 2-diabetes

Letsels door ischemie-reperfusie en cardioprotectie bij diabetes

Reperfusie van ischemisch myocard is de belangrijkste sleutel voor weefselbehoud. De reperfusie kan echter ook schadelijke effecten met zich meebrengen, reperfusieletsels genoemd. De belangrijkste mechanismen bij de pathogenese van reperfusieletsels zijn calciumoverbelasting en oxidatieve stress bij de productie van reactieve zuurstofspecies. Andere mechanismen zijn disfunctie van de mitochondria, ontsteking, apoptose, stress van het endoplasmatische reticulum en activering van proteïnekinasen.

Diabetespatiënten blijken bijzonder vatbaar te zijn voor ischemie-reperfusieletsels van het myocard. De precieze onderliggende mechanismen zijn nog niet volledig gekend, maar meer basale oxidatieve stress als gevolg van overmatige productie van reactieve zuurstofspecies en/of een gebrekkige endogene antioxidatieve afweer blijken een belangrijke rol te spelen (7). Chronische hyperglykemie zelf heeft ook een zware weerslag op een ischemisch myocard (8). Onderzoek bij dieren en de mens leert dat het ischemische cardioprotectieve effect vermindert bij diabetespatiënten (9). Hyperglykemie belemmert de activering door geneesmiddelen van de ATP-dependente K-kanalen in de mitochondria, die zorgen voor preconditionering (10). Veel diabetespatiënten nemen bovendien sulfonylureumderivaten in, die de ATP-dependente K-kanalen sluiten. Aangezien de activering van die kanalen een van de mechanismen is die het myocard beschermen tegen ischemie-reperfusieletsels, kan een blokkade van die kanalen verklaren waarom preconditioneringsstrategieën minder goed aanslaan bij veel diabetespatiënten.

Cardioprotectieve werking van metformine

Metformine is een oraal antidiabeticum dat veel wordt gebruikt bij diabetespatiënten. De belangrijkste complicatie bij perioperatief gebruik van metformine is melkzuuracidose.

Interessant is dat recente studies hebben aangetoond dat metformine cardioprotectieve eigenschappen blijkt te hebben (11). Het werkingsmechanisme van metformine is vooral de activering van het door adenosinemonofosfaat geactiveerde proteïne-kinase, waardoor de tolerantie voor ischemie-reperfusie toeneemt. Activering van het door adenosinemonofosfaat geactiveerde

proteïne-kinase leidt ook tot fosforylering van het endotheliale stikstofmonoxide-synthase (eNOS), verhoogt de biologische beschikbaarheid van stikstofmonoxide (NO) en verhindert het openen van de 'mitochondrial permeability transition pore' (mPTP) tijdens reperfusie. De regeling van de synthese van NO in het endotheel en het myocard door fosforylering van het eNOS op meerdere plaatsen blijkt essentieel te zijn bij de pathofysiologie van verschillende hart- en vaataandoeningen en verklaart de heilzame effecten ervan op ischemie-reperfusieletsels. Metformine stimuleert voorts de intracellulaire vorming van adenosine. Stimulering van de adenosinereceptoren activeert de RISK-weg ('*reperfusion injury signalling kinase*'), wat dan weer het eNOS fosforyleert en het openen van de mPTP verhindert (12). Er zijn meerdere positieve effecten op ischemie-reperfusieletsels beschreven, maar die konden niet worden teruggevonden in varkensmodellen (13, 14).

De cardioprotectieve eigenschappen van β -blokkers bij patiënten zonder diabetes zijn misschien niet relevant bij patiënten met diabetes mellitus.

Metformine en klinische resultaten

Gezien zijn theoretische cardioprotectieve effecten werden de laatste jaren meerdere studies uitgevoerd met metformine. Prospectieve en retrospectieve studies hebben aangetoond dat metformine de incidentie van cardiovasculaire accidenten, de sterfte en het aantal nieuwe ziekenhuisopnames verlaagt bij patiënten met hartfalen en diabetes (15, 16) en bij patiënten met coronairlijden en diabetes (17). Bij patiënten zonder diabetes blijkt metformine geen heilzame effecten te hebben op de cardiovasculaire prognose (18).

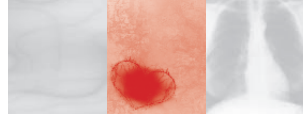
Nieuwe antidiabetica en cardiovasculaire resultaten

SGLT2-remmers (*sodium-glucose transport protein 2 inhibitors* of '*gliflozins*') en GLP-1-agonisten (*glucagon-like peptide-1 receptor agonist*) zijn twee nieuwe klassen van antidiabetica (19, 20). SGLT2-remmers verhogen de glucose-excretie in de niertubuli. GLP-1-agonisten oefenen een incretine-effect uit, waardoor er meer insuline wordt afgescheiden tijdens de postprandiale hyperglykemie. De cardiovasculaire veiligheid van die twee geneesmiddelen werd de laatste jaren ruimschoots onderzocht. Gerandomiseerde, gecontroleerde studies hebben aangetoond dat ze veilig zijn op cardiovasculair vlak, maar of ze ook de cardiovasculaire prognose verbeteren, moet nog verder worden onderzocht (21, 22).

β -blokkers en cardioprotectieve effecten bij diabetespatiënten

β -blokkers hebben cardioprotectieve effecten bij patiënten met coronairlijden (23) en congestief hartfalen (24). Ze verlagen de sterfte en de incidentie van een recidief infarct. Ze verlagen ook de sterfte bij patiënten met chronisch hartfalen en systolische linkerventrikeldysfunctie. Diabetespatiënten vertonen vaak andere cardiovasculaire risicofactoren.

De DIPOM-studie (*Diabetes Postoperative Mortality and Morbidity*) heeft de langetermijneffecten van metoprolol 100mg/d op de mortaliteit en de morbiditeit bij diabetespatiënten die een grote niet-cardiale operatie moesten ondergaan, vergeleken met die van een placebo (25). In die studies verbeterde de perioperatieve toediening van β -blokkers de prognose bij diabetespatiënten niet. Zeer onlangs werd het effect van β -blokkers op de totale sterfte geëvalueerd bij patiënten met of zonder diabetes mellitus (26). De sterfte was hoger bij



CARDIOLOGIE

diabetespatiënten die β -blokkers innamen, dan bij zij die er geen innamen. De auteurs kunnen die verschillen niet verklaren. Mogelijk verhogen de bijwerkingen op het glucosemetabolisme (meer episoden van hypoglykemie en episoden van hypoglykemie die niet worden waargenomen bij diabetespatiënten) en de gewichtstoename onder invloed van β -blokkers het overlijdensrisico. De cardioprotectieve eigenschappen van β -blokkers bij patiënten zonder diabetes zijn misschien niet relevant bij patiënten met diabetes mellitus.

Veroudering

Ischemie-reperfusieletsels en cardioprotectie in een oud myocard

Veroudering resulteert in structurele en functionele veranderingen van alle organen van het menselijke lichaam, ook van het hart, dat dan nog vatbaarder wordt voor de schadelijke effecten van ischemie-reperfusie (27). Experimenteel onderzoek heeft aangetoond dat een ouder wordend myocard minder goed reageert op ischemische preconditionering (28). Ook de preconditionering met volatiele anesthetica blijkt minder effectief te zijn in een oud myocard (29).

Studies van perioperatieve cardioprotectie volgens de leeftijd van de patiënt

Volgens experimenteel onderzoek reageert een oud myocard minder goed op cardioprotectieve maatregelen. Er zijn echter maar weinig klinische studies die het mogelijke verband tussen de mate van perioperatieve cardioprotectie en de leeftijd grondig hebben onderzocht. Op grond van de bestaande klinische studies kunnen we niet met zekerheid stellen dat een sterke cardioprotectie mogelijk is bij bejaarden (30). Maar hoe definieer je een 'oud myocard'? Meer dan

de chronologische leeftijd van de patiënt zouden de condities die invloed uitoefenen op de endogene myocardbeschermende mechanismen, de respons van het hart op verschillende beschermende maatregelen kunnen bepalen. Eén van die beschermende mechanismen is lichaamsbeweging (31, 32). Verder onderzoek is wenselijk om die aspecten onder de loep te nemen.

Volgens de huidige gegevens is het wenselijk statines tijdens de perioperatieve periode voort te zetten.

Comedicatie

Bejaarden nemen vaak verschillende cardiovasculaire en andere geneesmiddelen in. Die kunnen in mono- of combinatietherapie interfereren met de cardioprotectieve mechanismen. Een aantal van die geneesmiddelen komt in dit artikel aan bod. Andere vaak gebruikte geneesmiddelen die werden onderzocht in de context van perioperatieve cardioprotectie, zijn: 1) statines, 2) angiotensineconverterendenzym (ACE)-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten en 3) calciumantagonisten. Verschillende studies hebben de interactie tussen die geneesmiddelen en perioperatieve cardioprotectieve strategieën onderzocht.

Statines

De laatste jaren is veel onderzoek verricht naar de pleiotrope effecten van statines, die bijdragen tot hun cardioprotectieve eigenschappen (33). Een behandeling met een statine verlaagt de incidentie van postoperatief myocardiinfarct na niet-cardiale chirurgie, maar niet na hartchirurgie. Op grond van de in 2014 beschikbare gegevens wordt in de richtlijnen van de Europese vereniging voor cardiologie (ESC) en de Europese vereniging

voor anesthesiologie (ESA) aangeraden om statines, vooral langwerkende statines of statines met verlengde afgifte, perioperatief bij niet-cardiale chirurgie voort te zetten (klasse I-richtlijn). Daarnaast is het aangegeven preoperatief een statine te starten bij patiënten die vaatchirurgie moeten ondergaan, idealiter minstens twee weken voor de ingreep (klasse IIa-richtlijn) (34).

Angiotensineconverterendenzymremmers en angiotensine II-receptorantagonisten

Volgens een grote meta-analyse van gerandomiseerde klinische studies met remmers van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem bij patiënten met hypertensie is de totale sterfte significant lager bij gebruik van die geneesmiddelen dan in de controlegroep. Dat kan volledig op het conto van angiotensineconverterendenzymremmers worden geschreven, aangezien geen daling van de sterfte is aangetoond met angiotensine II-receptorantagonisten (35). Tijdens de perioperatieve periode kunnen beide farmacotherapeutische categorieën hypotensie veroorzaken, waardoor sommige patiënten niet reageren op vasopressoren. Als die geneesmiddelen worden gebruikt wegens hypertensie, verdient het aanbeveling ze 24 uur voor de chirurgische ingreep te onderbreken (klasse IIa-richtlijn van de ESC/ESA betreffende niet-cardiale chirurgie) (34). In die richtlijnen wordt ook aangeraden om ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten voort te zetten onder strikte controle tijdens niet-cardiale chirurgie bij stabiele patiënten met hartfalen en linkerventrikeldisfunctie (IIa).

Calciumantagonisten

Er zijn maar weinig onderzoeken die de effecten van calciumantagonisten tijdens de perioperatieve periode geëvalueerd hebben. In de richtlijnen van de ESC/ESA van 2014

wordt aangeraden om calciumantagonisten, die de hartfrequentie verlagen, voort te zetten of te starten bij patiënten die geen bètablokkers verdragen (34).

ACE-remmers verlagen de totale sterfte als ze worden gebruikt bij de behandeling van hypertensie en moeten dan enkel 24 uur voor de operatie worden stopgezet om hypotensie te voorkomen.

Conclusies

De preventie van perioperatieve morbiditeit en mortaliteit is een uitdaging bij diabetespatiënten en bejaarden. Een chronische behandeling met metformine blijkt veelbelovend te zijn bij diabetespatiënten. De perioperatieve cardioprotectieve effecten van metformine moeten echter nog worden onderzocht. Het is evenwel misschien niet wenselijk metformine voor een operatie te onderbreken aangezien het risico op melkzuuracidose uiterst laag is. β -blokkers hebben misschien niet dezelfde heilzame effecten bij diabetespatiënten als bij patiënten zonder diabetes. Het gebruik ervan moet dus zorgvuldig worden geëvalueerd bij diabetespatiënten die een maximale medische behandeling krijgen. Oudere mensen vertonen vaak een hoge cardiovasculaire morbiditeit en nemen vaak meerdere geneesmiddelen in. Volgens de huidige gegevens is het wenselijk statines tijdens de perioperatieve periode voort te zetten. ACE-remmers verlagen de totale sterfte als ze worden gebruikt bij de behan-

deling van hypertensie en moeten dan enkel 24 uur voor de operatie worden stopgezet om hypotensie te voorkomen.

Tot besluit, in de kliniek krijgen we vaak te maken met oudere patiënten en patiënten met comorbiditeit. Verder experimenteel en klinisch onderzoek is vereist om het concept van cardioprotectie in de klinische praktijk te vertalen.

Referenties

1. Etzioni DA, Liu JH, O'Connell JB, Maggard MA, Ko CY. Elderly patients in surgical workloads: a population-based analysis. *Am Surg* 2003;69:961-65.
2. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, et al. Heart disease and stroke statistics-2018 Update: A report from the American Heart Association. *Circulation* 2018;137:e69-e492.
3. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004;27:1047-53.
4. Haffner SM, Lehto S, Rönkämaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;339:229-34.
5. De Hert SG, Preckel B, Hollmann MW, Schlack WS. Drugs mediating myocardial protection. *Eur J Anaesthesiol* 2009;26:985-95.
6. Thielmann M, Sharma V, Al-Attar N, Bulluck H, Bisleri G, Bunge J, et al. ESC Joint Working Groups on Cardiovascular Surgery and the Cellular Biology of the Heart Position Paper: Peri-operative myocardial injury and infarction in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Eur Heart J* 2017;38:2392-411.
7. Giordano FJ. Oxygen, oxidative stress, hypoxia, and heart failure. *J Clin Invest* 2005;115:500-8.
8. Gu W, Pagel PS, Wartler DC, Kersten JR. Modifying cardiovascular risk in diabetes mellitus. *Anesthesiology* 2003;98:774-9.
9. Miki T, Itoh T, Sunaga D, Miura T. Effects of diabetes on myocardial infarct size and cardioprotection by preconditioning and postconditioning. *Cardiovasc Diabetol* 2012;13:1:67.
10. Kersten JR, Montgomery MW, Ghassemi T, Gross ER, Toller WG, Pagel PS, et al. Diabetes and hyperglycemia impair activation of mitochondrial K(ATP) channels. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001;280:1744-50.
11. Varjabedian L, Bourji M, Pourafkari L, Nader ND. Cardioprotection by Metformin: Beneficial effects beyond glucose reduction. *Am J Cardiovasc Drugs* 2018;18:181-93.
12. El Messaoudi S, Rongen GA, Riksen NP. Metformin therapy in diabetes: the role of cardioprotection. *Curr Atheroscler Rep* 2013;15:314.
13. Techiryan G, Weil BR, Palka BA, Cauty JM Jr. Effect of intracoronary metformin on myocardial infarct size in swine. *Circ Res* 2018;123:986-95.
14. Bell RM, B?tker HE, Carr RD, Davidson SM, Downey JM, Dutka DP, et al. 9th Hatter Biannual Meeting: position document on ischaemia/reperfusion injury, conditioning and the ten commandments of cardioprotection. *Basic Res Cardiol* 2016;111:41.
15. Masoudi FA, Inzucchi SE, Wang Y, Havranek EP, Foody JM, Krumholz HM. Thiazolidinediones, metformin, and outcomes in older patients with diabetes and heart failure: an observational study. *Circulation* 2005;111:583-90.
16. Romero SP, Andrey JL, Garcia-Egido A, Escobar MA, Perez V, Corzo R, et al. Metformin therapy and prognosis of patients with heart failure and new-onset diabetes mellitus. A propensity-matched study in the community. *Int J Cardiol* 2013;166:404-12.
17. Mellbin LG, Malmberg K, Norhammar A, Wedel H, Rydén L, DIGAMI 2 Investigators. The impact of glucose lowering treatment on long-term prognosis in patients with type 2 diabetes and myocardial infarction: a report from the DIGAMI 2 trial. *Eur Heart J* 2008;29:166-76.
18. Hartman MHT, Prins JKB, Schurer RAJ, Lipsic E, Lexis CPH, van der Horst-Schrivers ANA, et al. Two-year follow-up of 4 months metformin treatment vs. placebo in ST-elevation myocardial infarction: data from the GIPS-III RCT. *Clin Res Cardiol* 2017;106:939-46.
19. Tran KL, Park YI, Pandya S, Muliylil NJ, Jensen BD, Huynh K, et al. Overview of glucagon-like peptide-1 receptor agonists for the treatment of patients with type 2 diabetes. *Am Health Drug Benefits* 2017;10:178-88.
20. Ahmed HM, Khraishah Haitham, Leslie Cho. Cardioprotective anti-hyperglycaemic medications: a review of clinical trials. *Eur Heart J* 2018;39:2368-75.
21. Bethel MA, Patel RA, Merrill P, Lokhnygina Y, Buse JB, Mentz RJ, et al. Cardiovascular outcomes with glucagon-like peptide-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6:105-13.
22. Giugliano D, Meier JJ, Esposito K. Heart failure and type 2 diabetes: From cardiovascular outcome trials, with hope. *Diabetes Obes Metab* 2019;21:1081-7.
23. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, Berra K, Blankenship JC, Dallas AP, et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:e44-e164.
24. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:e147-239.
25. Juul AB, Wetterslev J, Gluud C, Kofoed-Enevoldsen A, Jensen G, Callesen T, et al. Effect of perioperative beta blockade in patients with diabetes undergoing major non-cardiac surgery: randomised placebo controlled, blinded multicentre trial. *BMJ* 2006;332:1482.
26. Tsujimoto T, Kajio H, Shapiro MF, Sugiyama T. Risk of all-cause mortality in diabetic patients taking β -blockers. *Mayo Clin Proc* 2018;93:409-18.
27. Jahangir A, Sagar S, Terzik A. Aging and cardioprotection. *J Appl Physiol* 2007;103:2120-28.
28. Abete P, Ferrara N, Cioppa A, Ferrara P, Bianco S, Calabrese C, et al. Preconditioning does not prevent postischemic dysfunction in aging heart. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:1777-86.
29. Sniecinski R, Liu H. Reduced efficacy of volatile anesthetic preconditioning with advanced age in isolated rat myocardium. *Anesthesiology* 2004;100:589-97.
30. Wu ZK, Pehkonen E, Laurikka J, Kaukinen L, Honkonen EL, Kaukinen S, et al. The protective effects of preconditioning decline in aged patients undergoing coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;122:972-8.
31. Abete P, Ferrara N, Cacciatore F, Sagnelli E, Manzi M, Carnovale V, et al. High level of physical activity preserves the cardioprotective effect of preinfarction angina in elderly patients. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1357-65.
32. Thiele RH. Subcellular energetics and metabolism: Potential therapeutic applications. *Anesth Analg* 2017;124:1872-85.
33. Mihos CG, Pineda AM, Santana O. Cardiovascular effects of statins, beyond lipid-lowering properties. *Pharmacol Res* 2014;88:12-9.
34. Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A, Anker S, B?tker HE, De Hert S, et al. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur J Anaesthesiol* 2014;31:517-73.
35. van Vark LC, Bertrand M, Akkerhuis KM, Bruggs JJ, Fox K, Mourad JJ, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors involving 158,998 patients. *Eur Heart J* 2012;33:2088-97.