

Qinya Zhang

Dr. med.

Sevoflurane prevents murine monocyte adhesion in vitro but is associated with major adverse cardiovascular and cerebrovascular events in coronary artery disease patients undergoing noncardiac surgery

Fach/Einrichtung: Chirurgie

Doktorvater: Pro. Dr. med. Markus A. Weigand

There is emerging evidence suggesting that sevoflurane has cardioprotective and anti-inflammatory effects. Sevoflurane use has been associated with reduced perioperative mortality and morbidity in cardiac surgery. In noncardiac surgery patients, up to 60 % of perioperative myocardial infarctions are caused by atherosclerotic plaque rupture. Atherosclerosis and its complications are driven by chronic inflammation. It is unclear whether and how sevoflurane may attenuate monocyte-endothelium interaction, which is a major contributor to atherosclerotic plaque destabilization. The here presented study aimed at investigating the effect of sevoflurane on monocyte-endothelium adhesion in vitro as well as examining the association between sevoflurane and the risk of perioperative major cardiovascular and cerebrovascular events within 30 days in coronary artery disease patients undergoing noncardiac surgery.

In order to investigate the effect of sevoflurane on endothelial cells in vitro, endothelial monolayers were activated with oxidized low-density lipoprotein, incubated with sevoflurane, and co-cultured with monocytes. Sevoflurane reduced the number of monocytes adhering to treated endothelial cells. To investigate the underlying mechanism of the observed decrease in monocyte-endothelial adhesion, the intracellular nitric oxide concentration and intercellular adhesion molecule 1 expression of treated endothelial cells were subsequently measured by flow cytometry. However, sevoflurane showed no effect on nitric oxide generation and intercellular adhesion molecule 1 expression of induced endothelial cells. To understand the association of sevoflurane with the incidence of perioperative cardiovascular and cerebrovascular complications, a clinical post-hoc analysis of the prospective observation LeukoCAPE-1 and -2 trials was performed. For this purpose, 237 coronary artery disease

patients undergoing noncardiac surgery and receiving general anesthesia were analyzed. Based on the type of anesthetics and perioperative platelet inhibition, patients were stratified into four groups: sufficient platelet inhibition and sevoflurane (n=79), sufficient platelet inhibition and no sevoflurane (n=80), no sufficient platelet inhibition and sevoflurane (n=45), no sufficient platelet inhibition and no sevoflurane (n=33). Population baseline characteristics and the occurrence of the primary endpoint (composite of cardiac death, myocardial infarction, myocardial ischemia, myocardial injury after noncardiac surgery, and thromboembolic stroke) within 30 days after noncardiac surgery were recorded and analyzed.

In patients without perioperative platelet inhibition, 21 patients (47 %) suffered cardiovascular complications within the sevoflurane group, while in the no sevoflurane group only eight patients (24 %) reached the primary endpoint. Moreover, sevoflurane use was associated with an increased risk for the occurrence of major cardiovascular events within 30 days after noncardiac surgery (OR=2.73, [1.02; 2.73], $p=0.046$) compared with other anesthetics (desflurane and propofol). However, with perioperative platelet inhibition, there was no significant difference in the incidence of the primary endpoint between patients receiving sevoflurane or no sevoflurane.

In summary, sevoflurane showed a protective effect in the process of atherogenesis by preventing monocyte-endothelium adhesion in a nitric oxide- and intercellular adhesion molecule 1-independent mechanism in vitro. In coronary artery disease patients not receiving perioperative platelet inhibition, however, sevoflurane was associated with a higher risk for major cardiovascular and cerebrovascular events within 30 days after noncardiac surgery. In the presence of perioperative platelet inhibition, sevoflurane had no effect on the perioperative cardiovascular event rate.

Es gibt Hinweise darauf, dass das Anästhetikum Sevofluran kardioprotektive und antiinflammatorische Effekte zeigt. Der Einsatz von Sevofluran wurde bei kardiochirurgischen Eingriffen mit einer verringerten perioperativen Mortalität und Morbidität assoziiert. Bei nicht-herzchirurgischen Patienten sind bis zu 60 % aller perioperativen Myokardinfarkte auf atherosklerotische Plaquerupturen zurückzuführen. Atherosklerose und ihre Komplikationen sind durch chronische Entzündungsprozesse und unter anderem eine gesteigerte Leukozyteninfiltration in atherosklerotische Plaques begünstigt. Es ist unklar, ob Sevofluran die Adhäsion von Monozyten an Endothelzellen, als wesentlichen Prozess für der Destabilisierung der atherosklerotischen Plaques, beeinflusst. Ziel der vorgelegten Arbeit war es, den Effekt von Sevofluran auf die Monozyten-Endothel-Adhäsion in vitro zu analysieren. Zudem wurde in der post-hoc Analyse einer klinischen Beobachtungsstudie die Assoziation von Sevofluran im Vergleich zu anderen Anästhetika mit dem Risiko kardiovaskulärer und zerebrovaskulärer Ereignisse nach nicht-kardiochirurgischen Operationen in Patienten mit bestehender koronarer Herzerkrankung untersucht.

Um den Effekt von Sevofluran auf Endothelzellen zu untersuchen, wurden in vitro Adhäsionsassays durchgeführt. Endothelzell-Monolayer wurden mittels oxidiertem low-density Lipoprotein aktiviert, mit Sevofluran inkubiert und mit Monozyten co-kultiviert. Sevofluran verringerte die Anzahl Endothelzell-adhärerender Monozyten. Um den zugrundeliegenden Mechanismus der beobachteten Abnahme der Monozyten-Endothel-Adhäsion zu untersuchen, wurden die intrazelluläre Stickstoffmonoxidkonzentration sowie die ICAM-1-Expression behandelter Endothelzellen durchflusszytometrisch bestimmt.

Um den Zusammenhang von Sevofluran mit der Inzidenz perioperativer kardiovaskulärer und zerebrovaskulärer Komplikationen zu verstehen, wurde eine post-hoc Analyse der prospektiven Beobachtungsstudien LeukoCAPE-1 und -2 durchgeführt. Zu diesem Zweck wurden 237 Patienten mit koronarer Herzerkrankung analysiert, die sich einer nicht-herzchirurgischen Operation unterzogen haben. Basierend auf der Art der Anästhesie und der intraoperativen Antikoagulationstherapie wurden die Patienten in vier Gruppen klassifiziert: Thrombozytenhemmung und Sevofluran (n=79), Thrombozytenhemmung und kein Sevofluran (n=80), keine Thrombozytenhemmung und Sevofluran (n=45), keine Thrombozytenhemmung und kein Sevofluran (n=33). Präoperative demographische Basisdaten sowie das Auftreten des zusammengesetzten primären Endpunktes (kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt, Myokardischämie, Myokardverletzung nach nicht-herzchirurgischen Eingriffen und thromboembolischer Schlaganfall) wurden innerhalb von 30 Tagen postoperativ dokumentiert und analysiert.

In Patienten ohne perioperative Thrombozytenhemmung erreichten 21 Patienten (47 %) der Sevofluran-Gruppe, jedoch nur acht Patienten (24 %) der kein-Sevofluran Gruppe den primären Endpunkt. Darüber hinaus war der Einsatz von Sevofluran im Vergleich zu anderen Anästhetika (Desfluran und Propofol) mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse innerhalb von 30 Tagen postoperativ assoziiert (OR=2,73, [1,02; 2,73], $p=0,046$). In Patienten mit intraoperativer Thrombozytenaggregationshemmung ließ sich kein Effekt von Sevofluran auf die Inzidenz perioperativer kardiovaskulärer Ereignisse nachweisen.

Zusammenfassend zeigte Sevofluran in vitro Effekte, die eine atheroprotektive Wirkung vermuten lassen, indem es die Monozyten-Endothel-Adhäsion inhibierte. Bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung, die keine intraoperative Antikoagulationstherapie erhielten, war Sevofluran jedoch mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Ereignisse innerhalb von 30 Tagen nach eines nicht-kardiochirurgischen Eingriffes assoziiert. In Gegenwart einer intraoperativen Thrombozytenaggregationshemmung hatte Sevofluran keinen Einfluss auf die perioperative kardiovaskuläre Ereignisrate.