Editorial

The choice of anaesthetic for carotid endarterectomy: does it matter?

David P. Archer MD MSc FRCPC,
Timothy K.K. Tang MD FRCPC

In this issue of the journal, Mutch *et al.*¹ report the results of a randomized prospective trial comparing two anaesthetic regimens (isoflurane versus propofol) in the management of patients undergoing carotid endarterectomy (CAE). The study focused specifically on the cardiovascular effects of intraoperative-induced hypertension. The principal outcome measures were haemodynamic instability (blood pressure or heart rate $<80\%$ or $>120\%$ of ward values) and myocardial ischaemia (ST segment depression ≥ 0.1 mV persisting for ≥ 1 min). Intraoperative haemodynamic management differed between the two groups, with the isoflurane group receiving a larger total phenylephrine dose and more isoflurane patients requiring vasodilator therapy on emergence. With these measures, intraoperative haemodynamic stability was similar in the two groups. No patient showed Holter evidence of myocardial ischaemia intraoperatively. During emergence from anaesthesia, the isoflurane patients were hypertensive for a greater proportion of the time. More patients in the isoflurane group (7/13) had Holter monitor evidence of myocardial ischaemia than in the propofol group (3/14, $P = 0.029$). In this study the period of greatest risk for myocardial ischaemia was during emergence from anaesthesia, when haemodynamic instability was more frequent. These results would support the view that haemodynamic factors are major determinants of myocardial ischaemia during the perioperative period. Thus, this opinion would hold, as long as the haemodynamic state of the patient is tightly controlled, arterial hypertension may be induced without producing myocardial ischaemia. Before accepting this approach, we should examine some previous observations concerning carotid surgery, myocardial ischaemia, and adverse cardiac outcomes.

Carotid endarterectomy has the distinction of being, in terms of mortality and morbidity, one of the best char-

acterized surgical procedures. CAE has the advantage that the major perioperative morbid events (cerebral and cardiac ischaemia and infarction) have clearly defined characteristics. For those who wish to evaluate treatments, the major disadvantage is that these adverse outcomes occur with low frequency. In patients not stratified for cardiac risk, mortality attributable to cardiac ischaemic events is approximately 2%.² Let us assume that a 50% increase in perioperative cardiac mortality due to a treatment such as induced hypertension would be clinically significant. Further, let us analyse the results if such a treatment effect were present in the entire patient population of the North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET).² As shown in the Table, such an effect would not be detected – a total sample size of nearly 9000 patients would be required to be 80% certain of showing the difference. When patients are stratified according to the Goldman Index,³ the perioperative mortality rate for individuals in classes III and IV (9%), is much greater in classes I and II (1%).⁴ Even with this higher mortality rate, the estimated sample size required to detect 50% increase (to 14.1%) in mortality due to treatment is 1400 patients. In a trial the size of NASCET, the perioperative mortality rate among Goldman class III and IV patients would have to double to ensure detection. Perioperative stroke rates are similar to or less than rates of cardiac ischaemic events; the difficulties of demonstrating benefit or increased risk from techniques such as induced hypertension are consequently formidable.

It is therefore easy to understand why, in a study of this size, Mutch *et al.* used myocardial ischaemia as their main cardiac outcome measure rather than myocardial infarction or other ischaemic events. Unfortunately, although myocardial ischaemia is undesirable, we cannot at present estimate the actual impact on patient well-being if the episode is short-lived. Only a small minority ($\approx 7\%$) of patients with postoperative myocardial ischaemia progress to cardiac death, nonfatal myocardial in-

From the Department of Anaesthesia, University of Calgary, Calgary, Alberta

TABLE Risk of cardiac mortality*

	Treatment		Total
	Yes	No	
Cardiac mortality			
- No	324	318	642
- Yes	<u>7</u>	<u>10</u>	<u>17</u>
Total	331	328	659

* $\chi^2 = 0.26$, $P = 0.610$.

farction, or unstable angina.³ To make matters worse, 50% of these ischaemic events occur on postoperative days 2–5,⁵ a time during which most patients have left or are preparing to leave the intensive care unit. We cannot rely on the patients to warn us when they have myocardial ischaemia, because 97% of them are asymptomatic.⁵ The results of the present study offer the possibility that the period of haemodynamic instability during and following emergence from anaesthesia coincides with the period of greatest risk for cardiac ischaemia and subsequent adverse cardiac outcomes. Carotid endarterectomy is a relatively superficial procedure and may not involve such marked changes in fluid balance, respiratory function, and pain perception as accompany more invasive surgery. It is therefore quite plausible that CAE may not be associated with a high frequency of cardiac events after the first postoperative day.⁵ A retrospective study supports this hypothesis.⁶ It would be appropriate for a large prospective study to include a determination of the risk of myocardial ischaemia and adverse cardiac outcomes on each day of the immediate postoperative period. At present, these observations should remind our patients deserve the same level of vigilance for haemodynamic stability during emergence and recovery from anaesthesia as we offer intraoperatively.

In contrast to a previous report,⁷ induced hypertension in the present study was not associated with myocardial ischaemia. As discussed by the authors, this may have been due to difference in the sensitivity of the techniques used to detect myocardial ischaemia in the two studies. It is also possible that the severity of coronary artery disease differed between the two studies. In retrospective study, Musser *et al*,⁴ showed that CAE patients in Goldman Cardiac Risk Classes I and II were at much lower risk (1.1%) for myocardial infarction than patients in Classes III and IV (12.5%, $P = 0.0001$). To assess this issue in future, consideration should be given to prospective classification of patients according to cardiac functional class and a cardiac risk index.³ Can we be reassured by the present results? Our feeling is that we should

assess carefully the cardiac functional status of our patients preoperatively and monitor appropriately during the perioperative period. In this way any adverse effects of induced hypertension on the heart will be detected as soon as possible and corrective therapy provided. When assessing the risks and benefits of induced hypertension it is important to recall that although the frequency of haemodynamic stroke during carotid endarterectomy has not been precisely defined, it makes up only 10% of patients with acute ischaemic stroke.⁸ These patients appear to be at high risk, both for further perioperative cerebral ischaemic events and for myocardial infarction.⁸ For the majority of patients, not a risk for haemodynamic stroke, the benefits of induced hypertension have not been established.

The difference in the emergence characteristics of patients between the isoflurane- and propofol-based anaesthetic regimens is a very interesting observation. Emergence is a complex process during which the effects of subhypnotic concentrations of anaesthetics upon cardiorespiratory control and pain perception interact with environmental and corporal stimuli. We already have several hints that the emergence period is a dynamic and changing interaction between the responsiveness of the nervous system and the stimuli which it is processing. Level of consciousness is proposed to be an important determinant of the effects of subanaesthetic concentrations on ventilatory control.⁹ Pain perception is accentuated at subhypnotic concentrations of many anaesthetics.¹⁰ Further study will be required to determine the factors which are important to haemodynamic control during emergence from anaesthesia. We cannot tell whether the differences between isoflurane and propofol observed in the present study were due to the pharmacological properties of the drugs themselves or other characteristics of the emergence states such as the rate of emergence or the duration that subhypnotic anaesthetic concentrations were maintained.

The immediate postoperative period is clearly a complex and *perhaps* dangerous time for patients with coronary artery disease. Tight haemodynamic control during this period is likely to be even more demanding (and much more costly) than during induction. It is essential that the risks during this period be carefully evaluated in trials large enough to enable the use of more meaningful outcome measures such as the incidence of myocardial infarction, or congestive heart failure or ICU stay.

Pour l'endartérectomie carotidienne, le choix de l'agent anesthésique est-il important?

Ce mois-ci, dans le *Journal*, Mutch *et al.*¹ publient les résultats de leur étude prospective randomisée; ils y établissent une comparaison entre deux méthodes d'anesthésie (à base d'isoflurane ou de propofol) utilisée auprès de patients soumis à l'endartérectomie carotidienne (EAC). L'étude s'intéresse plus spécifiquement aux répercussions cardiovasculaires de l'hypertension délibérée peropératoire. Essentiellement, ils se sont intéressés à l'instabilité hémodynamique (pression artérielle ou fréquence cardiaque <80% ou >120% des valeurs initiales) et à l'ischémie myocardique (dépression du segment ST $\geq$ 0,1 mV pendant 1 min). Entre les deux groupes, la gestion hémodynamique peropératoire diffère de la façon suivante: le groupe isoflurane a dû recevoir une dose plus importante de phényléphrine et plus de patients de ce groupe ont eu besoin de vasodilatateurs à la phase du réveil. Pour les paramètres choisis, la stabilité peropératoire a été la même pour les deux groupes. Aucun patient n'a présenté d'ischémie myocardique décelable par le moniteur de Holter. Pendant la phase d'émergence, les patients du groupe isoflurane ont été hypertendus pendant plus longtemps. Dans le groupe isoflurane, un plus grand nombre de patients (7/13) a présenté de l'ischémie myocardique décelable par le moniteur de Holter que dans le groupe propofol (3/14, $P = 0,029$). Au cours de cette étude, la période de risque d'ischémie myocardique était la phase d'émergence de l'anesthésie pendant laquelle l'instabilité hémodynamique survenait plus fréquemment. Ces données favorisent la théorie qui désigne les facteurs hémodynamiques comme déterminants majeurs de l'ischémie myocardique à la période périopératoire. On pourrait donc en déduire qu'en autant que l'hémodynamique est contrôlée de près, l'hypertension artérielle délibérée peut être réalisée sans ischémie myocardique. Avant d'accepter cette hypothèse, nous devons examiner les études qui se sont intéressées à la chirurgie de la carotide, à l'ischémie myocardique et aux répercussions cardiaques nocives.

L'endartérectomie carotidienne possède cette distinction d'être, parmi les interventions chirurgicales, une des mieux caractérisées en terme de mortalité et de morbidité. Cette intervention a la particularité de présenter une morbidité périopératoire (infarctus, ischémie cardiaque et

TABLEAU Risque de mortalité cardiaque*

	Intervention pharmacologique		Total
	Oui	No	
Mortalité cardiaque			
- Non	324	318	642
- Oui	7	10	17
Total	331	328	659

* $\chi^2 = 0,26$, $P = 0,610$.

cérébrale) dont les critères sont faciles à reconnaître. Lorsqu'il s'agit d'évaluer une ligne de conduite, l'inconvénient majeur réside dans le fait que les conséquences défavorables sont plutôt rares. Chez les sujets qui ne présentent pas de risque cardiaque, la mortalité attribuable à des épisodes d'ischémie cardiaque est d'environ deux p. cent.² Assumons qu'une augmentation de 50% de la mortalité périopératoire d'origine cardiaque, provoquée par une intervention pharmacologique comme l'hypertension délibérée, est cliniquement significative. En outre, analysons les conséquences de même acte comme s'il était appliqué à une population identique à celle du relevé nord-américain sur l'endartérectomie carotidienne symptomatique (NASCET).² Comme le montre le Tableau, cet effet ne serait pas détecté – un échantillonnage de près de 9000 patients étants requis pour pouvoir démontrer une différence caractérisée par un degré de certitude de 80%. Quand les patients sont répartis conformément à l'indice de Goldman,³ le taux de mortalité périopératoire pour les sujets de classe III et IV (9%) est beaucoup plus élevé que pour les classes I et II (1%). Même avec ce taux plus élevé de mortalité, l'estimé de grandeur de l'échantillon requis pour détecter une augmentation de 50% (à 14,1%) de la mortalité causée par une intervention pharmacologique nécessite 1400 patients. Dans un relevé comme celui de NASCET, le taux de mortalité périopératoire pour les patients des classes Goldman III et IV devrait doubler pour pouvoir établir une relation de cause à effet. Quant à l'incidence périopératoire de l'accident cérébrovasculaire (ACV), elle est identique ou moins élevée que le taux d'ischémie cardiaque; démontrer le bénéfice ou le risque suscité par une technique comme l'hypertension délibérée constitue, par conséquence, un obstacle redoutable.

Il est donc facile comprendre pourquoi, dans une étude de cette taille, Mutch *et al.* ont utilisé l'ischémie myocardique plutôt que l'infarctus du myocarde ou tout autre incident d'ordre ischémique pour pondérer leurs résultats. Malheureusement, malgré le fait l'ischémie soit un événement indésirable, nous ne pouvons présentement en évaluer l'impact sur le bien-être de patient en bon état si

l'épisode est de courte durée. Seulement une minorité ($\approx 7\%$) des patients qui ont présenté de l'ischémie postopératoire, évolue vers l'infarctus non fatal, l'angine instable ou décèdent.⁵ Pour compliquer les choses, 50% de ces incidents ischémiques surviennent entre la deuxième et la cinquième journée postopératoire,⁵ alors que la plupart des patients ont quitté ou s'apprêtent à quitter l'unité de soins intensifs. On ne peut évidemment pas se fier non plus aux patients pour nous prévenir quand ils présentent de l'ischémie cardiaque parce que dans 97% des cas elle est asymptomatique.⁵ Les résultats de la présente étude suggèrent que la période d'instabilité hémodynamique qui survient pendant et après l'émergence de l'anesthésie coïncide avec la période de risque maximal d'ischémie cardiaque suivie de ses conséquences néfastes. L'endartérectomie carotidienne constitue une intervention de surface et ne provoque pas, en général, d'altérations importantes de l'équilibre hydrique, de la fonction respiratoire et de la perception douloureuse comme le ferait une chirurgie plus effractive. Il est donc très plausible que l'EAC ne s'associe pas à une incidence élevée d'événements cardiaques après la première journée du postopératoire.⁵ Une étude rétrospective supporte cette hypothèse.⁶ Il serait pertinent de déterminer sur une grande échelle et façon prospective le risque d'ischémie myocardique et l'évolution cardiaque défavorable pour chacun des jours de la période postopératoire immédiate. Pour le moment, ces observations devraient au moins nous rappeler que nos patients méritent le même niveau de surveillance hémodynamique pendant l'émergence et le réveil que pendant l'intervention.

Contrairement à un travail antérieur,⁷ dans l'étude actuelle, l'hypertension délibérée n'est pas associée à l'ischémie cardiaque. Comme le font remarquer les auteurs, ceci pourrait être dû à la différence de sensibilité des techniques de détection de l'ischémie myocardique choisies pour les deux études. Il est aussi possible que la gravité de la maladie coronaire ait différé. Dans leur étude rétrospective, Musser *et al.*⁴ ont montré que les candidats à l'EAC classés I et II sur l'échelle de Goldman étaient beaucoup moins à risque (1,1%) d'infarctus du myocarde que les patients de classes III et IV (12,5%, $P = 0,0001$). A l'avenir, pour évaluer cet aspect, il faudrait songer à classer les patients prospectivement selon leur fonction cardiaque et leur assigner une cote de risque cardiaque.³ Est-ce que les résultats actuels sont rassurants? Nous avons l'impression que nous devrions évaluer le status cardiaque fonctionnel de nos patients et les monitorer en conséquence pendant la période périopératoire. De cette façon, les effets cardiaques nuisibles de l'hypertension délibérée nous seront révélés plus précocement et nous pourrions entreprendre le traitement sans tarder. En évaluant les risques et les bénéfices de l'hypertension délibérée, il

est importante de se rappeler que bien que, pendant l'EAC, la fréquence de l'ACV d'origine hémodynamique n'ait pas été déterminée avec précision, elle ne représente que 10% des ACV d'origine ischémique.⁸ Ces patients comporteraient un risque élevé d'accidents périopératoires cérébraux ischémiques ultérieurs et d'infarctus du myocarde.⁸ Pour la plupart des patients qui ne sont pas à risque d'un ACV hémodynamique, les bénéfices de l'hypertension délibérée n'ont pas été établis.

La différence entre les caractéristiques d'émergence des patients sous anesthésie à base d'isoflurane et de propofol présente un intérêt particulier. L'émergence constitue un processus complexe pendant lequel les répercussions des concentrations sous-hypnotiques d'anesthésiques sur le contrôle cardiorespiratoire et la perception douloureuse interagissent avec les stimuli environnementaux et les stimuli somatiques. Nous possédons déjà de bonnes indications qui suggèrent que l'émergence représente une interaction dynamique et variable entre la réponse du système nerveux central et les stimuli qu'il transforme. Le niveau du conscience pourrait constituer un déterminant important des effets des concentrations sous-anesthésiques sur le contrôle de la ventilation.⁹ La perception de la douleur est intensifiée par les concentrations sous-anesthésiques de plusieurs agents.¹⁰ De nouvelles études seront requises pour déterminer quels facteurs, pendant l'émergence de l'anesthésie, sont importants pour le contrôle hémodynamique. Nous ne pouvons affirmer que les différences entre l'isoflurane et le propofol rapportées ici sont dues aux caractéristiques pharmacologiques des agents ou à d'autres caractéristiques de l'émergence comme la rapidité ou la durée de l'entretien avec des agents en concentrations sous-hypnotiques.

Le postopératoire immédiat est certes une période complexe et peut-être même dangereuse pour les coronariens. Pendant cette phase, un contrôle hémodynamique rigoureux risque d'être plus astreignant (et beaucoup plus dispendieux) que pendant l'induction. Il est essentiel d'évaluer méticuleusement pendant cette période les risques avec des études assez vastes pour permettre l'utilisation de mesures valides des résultats comme l'incidence de l'infarctus du myocarde, l'insuffisance cardiaque globale ou la durée de séjour à l'unité de soins intensifs.

References

- 1 Mutch WAC, White IWC, Donen N, *et al.* Haemodynamic instability and myocardial ischaemia during carotid endarterectomy: a comparison of propofol and isoflurane. *Can J Anaesth* 1995; 42: 577-87.
- 2 North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med* 1991; 325: 445-53.

- 3 *Goldman L.* Cardiac risk in noncardiac surgery: an update. *Anesth Analg* 1995; 80: 810–20.
- 4 *Musser DJ, Nicholas GG, Reed JFI III.* Death and adverse cardiac events after carotid endarterectomy. *J Vasc Surg* 1994; 19: 615–22.
- 5 *Mangano DT, Browner WS, Hollenberg M, et al.* Association of perioperative myocardial ischemia with cardiac morbidity and mortality in men undergoing noncardiac surgery. *N Engl J Med* 1990; 323: 1781–8.
- 6 *Lipsett PA, Tierney S, Gordon TA, Perler BA.* Carotid endarterectomy – is intensive care unit care necessary? *J Vasc Surg* 1994; 20: 403–9.
- 7 *Smith JS, Roizen MF, Calahan MK, et al.* Does anesthetic technique make a difference? Augmentation of systolic blood pressure during carotid endarterectomy: effects of phenylephrine versus light anesthesia and of isoflurane versus halothane on the incidence of myocardial ischemia. *Anesthesiology* 1988; 69: 846–53.
- 8 *Bladin CF, Chambers BR.* Frequency and pathogenesis of hemodynamic stroke. *Stroke* 1994; 25: 2179–82.
- 9 *Robotham JL.* Do low-dose inhalational agents alter ventilatory control? (Editorial). *Anesthesiology* 1994; 80: 723–6.
- 10 *Dundee JW.* Alterations in response to somatic pain associated with anaesthesia. II: The effect of thiopentone and pentobarbitone. *Br J Anaesth* 1960; 32: 407–14.