

# **Richtlijn**

## **Preventie van perioperatieve cardiale complicaties bij niet-cardiale chirurgie**

### **Initiatief**

Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie

### **Met ondersteuning van**

Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO

### **Mandaterende verenigingen**

Nederlandsche Internisten Vereeniging

Nederlandse Orthopedische Vereniging

Nederlandse Vereniging van Anesthesie Medewerkers

Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers

Nederlandse Vereniging voor Dagverpleging en Kortverblijf

Nederlandse Vereniging voor Heelkunde

Nederlandse Vereniging voor Intensive Care

Nederlandse Vereniging voor Thoraxchirurgie

Nederlandse Vereniging voor Vaatchirurgie

### **In samenwerking met**

Nederlands Huisartsen Genootschap

Nederlandse Vereniging voor Neurochirurgie

### **Financiering**

De richtlijn is tot stand gekomen met financiële steun van de Orde van Medisch Specialisten in het kader van het programma 'Evidence-Based Richtlijn Ontwikkeling (EBRO)'.

## COLOFON

RICHTLIJN PREVENTIE VAN PERIOPERATIEVE CARDIALE COMPLICATIES BIJ NIET CARDIALE CHIRURGIE



© 2009

Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie

Postbus 20063

3502 LB Utrecht

Tel.: 030-2823385

Fax: 030-2881853

[www.nva.nl](http://www.nva.nl)

[nva@anesthesiologie.nl](mailto:nva@anesthesiologie.nl)

De richtlijn 'Preventie van perioperatieve cardiale complicaties bij niet cardiale chirurgie' is mede tot stand gekomen door het programma Evidence-Based Richtlijn Ontwikkeling (EBRO) van de Orde van Medisch Specialististen.

Alle rechten voorbehouden.

De tekst uit deze publicatie mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt, echter uitsluitend na voorafgaande toestemming van de uitgever. Toestemming voor gebruik van tekst(gedeelten) kunt u schriftelijk of per e-mail en uitsluitend bij de uitgever aanvragen. Adres en e-mailadres: zie boven.

Het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, gevestigd in Utrecht, heeft tot doel individuele beroepsbeoefenaren, hun beroepsverenigingen en zorginstellingen te ondersteunen bij het verbeteren van de patiëntenzorg. Het CBO biedt via programma's en projecten ondersteuning en begeleiding bij systematisch en gestructureerd meten, verbeteren en borgen van kwaliteit van de patiëntenzorg.

De Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie (NVA) is een vereniging van en voor anesthesiologen, zij behartigt de belangen van haar leden en draagt bij aan een positief imago van de anesthesiologie en de anesthesiologen in ons land.

De NVA staat voor een kwalitatief goede en doelmatige uitvoering van de anesthesiologie door het ontwikkelen en uitvoeren van beleid op het gebied van wetenschappelijk onderzoek, medische technologie, kwaliteitszorg en visitatie.

De NVA waarborgt de beschikbaarheid van voldoende goed opgeleide anesthesiologen door een regelmatige behoefteeraming en capaciteitsplanning en door het formuleren van uitvoeren van een modern, gestructureerd opleidingsbeleid met inbegrip van een op de praktijk toegesneden bij- en nascholingsprogramma.

De NVA onderhoudt contacten met de politiek, wetenschappelijke verenigingen, buitenlandse zusterverenigingen en andere relevante partijen om de kwaliteit van de zorg, de maatschappelijke positie van de anesthesioloog en de plaats van de anesthesiologie binnen de gezondheidszorg te waarborgen.





# INHOUDSOPGAVE

SAMENSTELLING VAN DE WERKGROEP .....	1
SAMENVATTING .....	3
ALGEMENE INLEIDING .....	11
HOOFDSTUK 1: PREOPERATIEVE CARDIALE RISICO'S.....	17
1.1    Conditie.....	17
1.2    Risico-index .....	22
1.3    Diagnostisch onderzoek .....	27
1.4    Niet-cardiale complicaties.....	32
1.5    Organisatorische methoden en middelen .....	34
1.6    Verrichten van niet-cardiale chirurgie .....	37
1.7    Pre-operatieve coronaire revascularisatie .....	42
HOOFDSTUK 2: METHODEN TER PREVENTIE .....	71
2.1    Bewakingsmethoden .....	71
2.2    Anesthesiebeleid .....	84
2.3    Hemoglobine gehalte.....	104
2.4    Hypothermie .....	107
2.5    Ischemische preconditionering .....	112
2.6    Postoperatief beleid.....	116
2.7    Implementatie richtlijn 'Peri-operatieve complicaties bij niet-cardiale chirurgie' ...	124
2.8    Kennisleemte Analyse.....	126
Appendix A    Trefwoorden .....	129
Appendix B    Afkortingenlijst .....	133
Appendix C    Evidence tabellen .....	135



## SAMENSTELLING VAN DE WERKGROEP

- Drs. M. Bentala, cardio-thoracaal chirurg, Amphia Ziekenhuis, Breda
- Prof.dr. H.J.G. Bilo, hoogleraar interne geneeskunde, UMC Groningen en Isala Klinieken, Zwolle
- Dr. L. van den Broek, anesthesioloog, Twenteborg Ziekenhuis, Almelo
- Prof.dr. J. Damen, anesthesioloog-inensivist, hoogleraar Anesthesiologie en Perioperatieve Patiëntveiligheid, afdeling Anesthesiologie, UMC St. Radboud, Nijmegen (voorzitter)
- Mevr. dr. V.H.M. Deneer, ziekenhuisapotheker/klinisch farmacoloog, St. Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein
- Dr. A.H. Epema, anesthesioloog, UMC Groningen
- Drs. P.H. Gosselaar, neurochirurg, UMC Utrecht
- Mevr. drs. J.W. Hagemeijer, adviseur Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, Utrecht
- Drs. M.M.C. Hovens, internist, Ziekenhuis Rijnstate, Arnhem
- Mw. Drs. S.E. Hoeks, epidemioloog, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam
- Dr. T. Kuijpers, adviseur Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, Utrecht
- Dr. H.J. van Leeuwen, internist-intensivist, Ziekenhuis Gelderse Vallei, Ede
- Drs. J.W.M. Pinckaers, anesthesioloog, Maaslandziekenhuis, Sittard
- Prof. dr. D. Poldermans, internist-intensivist, hoogleraar Perioperatieve Cardio-vasculaire Zorg, afdeling Anesthesiologie, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam
- Dr. M.R.H.M. Sambeek, vaatchirurg, Catharina Ziekenhuis, Eindhoven
- Dr. J.A.P. van der Sloot, cardioloog, Universitair Medisch Centrum, Amsterdam
- Dr. J.P.C. Sonneveld, anesthesioloog, UMC Groningen
- Dr. B. van Vlies, cardioloog, Kennemer Gasthuis, Haarlem





# SAMENVATTING

## Preoperatieve cardiale risico's

1. Welke condities wijzen op een verhoogd risico op cardiale complicaties bij patiënten die een niet-cardiale operatie ondergaan?

Bepaal in de preoperatieve fase of bij de patiënt sprake is van de volgende condities: ischemische hartziekten, hypertensie, hartfalen, hartklepafwijkingen, diabetes mellitus, nierfunctiestoornis, cerebrovasculair accident, leeftijd en soort operatie.

2. Welke methode (risico-index) heeft de voorkeur voor het berekenen van de kans op cardiale complicaties bij patiënten die een niet-cardiale operatie ondergaan?

Om het risico op cardiale complicaties bij niet-cardiale chirurgie te voorspellen zijn zowel de Lee Cardiac Risk Index als het Model Boersma/Poldermans te gebruiken.

3. Welk diagnostisch onderzoek(en) dient bij voorkeur uitgevoerd te worden om de kans op cardiale complicaties bij patiënten die een niet-cardiale operatie ondergaan vast te stellen? Welke beslissing wordt op basis van de inschatting genomen (eventueel de volgorde van stappen weergeven)?

De werkgroep geeft het advies om die diagnostische test te gebruiken waar men de meeste ervaring mee heeft.

4. Welke niet-cardiale complicaties gaan gepaard met cardiale complicaties bij patiënten die een niet-cardiale operatie ondergaan?

De werkgroep adviseert om de maatregelen die genomen worden om de cardiale complicaties te voorkomen ook toe te passen ter vermindering van niet-cardiale complicaties na niet-cardiale chirurgie.

5. Welke organisatorische methoden en middelen kunnen ingezet worden ter preventie van perioperatieve cardiale complicaties bij patiënten die een niet-cardiale operatie ondergaan?

De werkgroep ondersteunt het instellen van POS klinieken en is van mening dat het preoperatieve anesthesiologische onderzoek ruim voor de operatiedatum moet plaats vinden zodat adequaat poliklinisch onderzoek en optimalisatie mogelijk zijn.

6. Is pre-operatieve coronaire revascularisatie effectief?

De werkgroep beveelt aan om in de volgende gevallen preoperatieve coronaire revascularisatie te overwegen:

- patiënten met instabiele coronaire klachten;
- een hoofdstam stenose van meer dan 50% of equivalent hiervan zoals een significante stenose (>70%) van de proximale LAD en proximale Cx;
- drie taks coronairlijden met een sterk verminderde linkerkamer functie (linker kamer ejectie fractie <35%).

7. Wanneer kan veilig niet-cardiale chirurgie verricht worden na chirurgische en niet chirurgische coronaire revascularisatie? Welke rol speelt het al dan niet stoppen van ADP-remmers hierbij?

Na coronairchirurgie dient bij voorkeur een maand gewacht te worden alvorens niet-cardiale chirurgie te verrichten.

Als patiënten een PCI zonder implantatie van een stent hebben gehad dient men minimaal twee weken te wachten alvorens niet-cardiale chirurgie te verrichten. Als patiënten een PCI met implantatie van een bare metal stent (BMS) hebben gehad dient men minimaal 6 weken en na implantatie van een drug eluting stent (DES) minmaal 12 maanden te wachten alvorens niet-cardiale chirurgie te verrichten.

Bij voorkeur dient preoperatief de plaatjesremming te worden gecontinueerd als patiënten niet-cardiale chirurgie ondergaan na een PCI.

### Methoden ter preventie

8. Welke perioperatieve optimalisatie methoden en middelen hebben de voorkeur ter preventie van cardiale complicaties bij patiënten die een niet-cardiale operatie ondergaan?

#### **Bètablokkers**

Indien de patiënt preoperatief is ingesteld op een bètablokker, ongeacht de indicatie, dan dient deze medicatie rondom de operatie te worden gecontinueerd.

Chirurgische patiënten met een kleine kans op cardiale complicaties (RCRI < 3) hebben geen indicatie voor een profylactisch behandeling met bètablokkers.

Indien de patiënt preoperatief is ingesteld op een bètablokker (in verband met bijvoorbeeld coronair lijden), dan dient zo nodig de dosering te worden aangepast om een hartfrequentie te bereiken van < 65/minuut in rust. Het is te overwegen preoperatief kortwerkende bètablokkers te vervangen door langwerkende.

De werkgroep adviseert om patiënten met een RCRI  $\geq 3$ , die nog geen bètablokker gebruiken, perioperatief in te stellen op bètablokkers mits er geen contraïndicaties bestaan.

De werkgroep beveelt aan minstens 1 week voorafgaande aan de operatie te starten met een bètablokker en te streven naar een hartfrequentie in rust  $< 65$ /minuut (ondergrens  $>55$ ).

De werkgroep benadrukt het belang dat de verwijzers en de huisarts worden geïnformeerd over de aard en het doel van perioperatieve bètablokkade.

Indien enerzijds perioperatieve bètablokkade is geïndiceerd, maar contra-indicaties het gebruik van een bètablokker verhinderen, adviseert de werkgroep als alternatief te overwegen om de patiënt, als de linker kamerfunctie niet gestoord is, te behandelen met een alfa-<sub>2</sub>-agonist (m.n. clonidine) of calcium-antagonist (diltiazem).

### **Alfa<sub>2</sub>-agonisten**

Men kan overwegen om patiënten met coronairlijden bij vasculaire chirurgie en overige niet-cardiale chirurgie preoperatief en vervolgens gedurende 3 dagen postoperatief te behandelen met clonidine.

Het is onverstandig om clonidine perioperatief te stoppen in het geval van niet-cardiale chirurgie bij patiënten die reeds met clonidine worden behandeld.

### **Calciumantagonisten**

Men kan uit oogpunt van cardiale risicoreductie overwegen patiënten die niet-cardiale chirurgie ondergaan tijdens de operatie en vervolgens gedurende twee tot drie dagen postoperatief te behandelen met diltiazem.

Het is aan te bevelen om diltiazem perioperatief te continueren in het geval van niet-cardiale chirurgie bij patiënten die reeds met diltiazem worden behandeld.

Het perioperatief starten van diltiazem bij niet-cardiale chirurgie ter preventie van cardiale complicaties wordt ontraden bij patiënten met een linker ventrikel disfunctie.

### **Statines**

Het wordt aanbevolen statines perioperatief te continueren bij niet-cardiale chirurgie bij patiënten die reeds met een statine behandeld worden. Het is verstandig de statines zo snel mogelijk postoperatief te hervatten. Stoppen van statines kan de kans op perioperatieve cardiale complicaties vergroten.

Het is te overwegen om een statine te starten bij patiënten, die niet-cardiale chirurgie moeten ondergaan en die volgens de Richtlijn Cardiovasculair Risicomanagement in aanmerking komen voor een statine, maar hiermee (nog) niet worden behandeld.

Het is aan te bevelen om bij het perioperatief gebruik van een statine pre-operatief en op verschillende postoperatieve tijdstippen bijvoorbeeld dag 1, 3 en 7, CK, ASAT en ALAT te controleren, vooral bij patiënten waarvoor geldt dat de monitoring op basis van het melden van symptomen van myopathie in de perioperatieve periode niet mogelijk of onbetrouwbaar is..

### **Acetylsalicylzuur**

Het wordt aanbevolen acetylsalicylzuur perioperatief te continueren. Wanneer het gaat om chirurgie waarbij een minimale bloeding ernstige gevolgen heeft of om patiënten met een stollingsstoornis, dient acetylsalicylzuur 5 - 10 dagen voor de operatie te worden gestaakt.

9. Welke bewakingsmethoden hebben de voorkeur ter preventie van perioperatieve cardiale complicaties bij patiënten die een niet-cardiale operatie ondergaan?

### **Arteria pulmonalis catheter**

Het is af te raden routinematig een arteria pulmonalis catheter te gebruiken bij niet-cardiale chirurgie. Bij patiënten met specifieke cardiale co-morbiditeit, zoals bijvoorbeeld een klinisch relevante aortaklepstenose, slechte linker ventrikel ejectiefractie of pulmonale hypertensie, kan toepassing van de arteria pulmonalis catheter zinvol zijn.

### **ECG-monitoring inclusief ST-segmentanalyse**

Bij hoogrisico patiënten heeft het de voorkeur perioperatief zowel afleiding II als afleiding V5 te monitoren en automatische ST-segment analyse te verrichten. Bij voorkeur dient bewaking en analyse van een 12-afleidingen ECG te worden toegepast.

### **Transoesofageale echocardiografie (TEE)**

TEE kan niet aanbevolen worden als routinematige bewakingsmethode bij hoog risicopatiënten die niet-cardiale chirurgie ondergaan. Bij specifieke vormen van chirurgie of co-morbiditeit dient de toepassing van TEE overwogen te worden.

### **Echo-Doppler monitoring**

Routinematige Echo-Doppler monitoring wordt niet aanbevolen bij de hemodynamische optimalisatie van hoog risico patiënten, maar gebruik van de methode kan bij sommige patiënten gepaard gaan met een kortere opnameduur en minder niet-cardiale complicaties.

### **Percutane perifere zuurstofsaturatiemeter**

Naar de mening van de werkgroep dient overwogen te worden ter voorkoming van hypoxemie percutane perifere zuurstofsaturatiemeting routinematig te gebruiken totdat de percutane zuurstofsaturatie zonder zuurstoftoediening overeenkomt met preoperatieve waarden.

Naar de mening van de werkgroep dient overwogen te worden bij hoogrisico patiënten percutane perifere zuurstofsaturatiemeting langer voort te zetten in de postoperatieve fase, bijvoorbeeld totdat de patiënt is gemobiliseerd.

10. Welk anesthesiebeleid heeft de voorkeur ter preventie van perioperatieve cardiale complicaties bij patiënten die een niet-cardiale operatie ondergaan?

**Zuurstof-lachgas versus zuurstof-stikstof**

Gebruik van lachgas wordt afgeraden bij patiënten met een verhoogd cardiaal risico.

**Sevofluraan versus isofluraan**

Sevofluraan en isofluraan kunnen beide worden overwogen als onderdeel van een anesthesietechniek bij niet-cardiale chirurgie.

**Remifentanil versus alfentanil**

Bij cardiale risicopatiënten wordt toepassing van een anesthesietechniek met remifentanil zonder goede overgang naar een adequate post-operatieve analgesie niet aanbevolen.

**Remifentanil-propofol-lachgas versus isofluraan-fentanyl-lachgas anesthesie**

Een anesthesietechniek met remifentanil/propofol/lachgas heeft niet de voorkeur boven een anesthesietechniek met isofluraan/fentanyl/lachgas voor carotischirurgie.

**Algehele anesthesie versus neuraxiale anesthesie**

Toepassing van spinale of epidurale anesthesie heeft enige voorkeur bij het verrichten van heupchirurgie; hierbij spelen met name argumenten zoals bloedverlies, bloedtransfusiebehoefte, diepe veneuze trombose, longembolie en post-operatieve verwardheid een rol.

Ook bij een aantal andere vormen van chirurgie kan gebruik van neuraxiale blokkade gepaard gaan met minder bloedverlies.

**Algehele anesthesie versus algehele anesthesie + epidurale anesthesie**

Het wordt aanbevolen abdominale aortachirurgie uit te voeren onder een combinatie van algehele en thoracale anesthesie/analgesie, waarbij de thoracale analgesie gedurende 48-72 uur post-operatief gecontinueerd dient te worden.

Het kan overwogen worden omgrote abdominale niet-vasculaire chirurgie uit te voeren onder een combinatie van algehele en thoracale anesthesie/analgesie, waarbij de thoracale analgesie gedurende 48-72 uur post-operatief gecontinueerd dient te worden.

**Algehele anesthesie + epidurale analgesie versus algehele anesthesie + paravertebraal blok**

Vanuit het oogpunt van peri-operatieve cardiale complicaties heeft algehele anesthesie gecombineerd met paravertebraal blok geen voorkeur boven de combinatie van algehele en epidurale anesthesie bij patiënten die een laterale thoracotomie moeten ondergaan. Vanuit het oogpunt van niet-cardiale peri-operatieve complicaties kan algehele anesthesie gecombineerd met paravertebraal blok wel worden aanbevolen boven algehele anesthesie gecombineerd met epidurale anesthesie bij patiënten die een laterale thoracotomie moeten ondergaan.

### **Algehele anesthesie versus locoregionale techniek**

Zowel algehele anesthesie als regionale anesthesie kunnen bij carotischirurgie en vitroretinale chirurgie gebruikt worden.

### **Postoperatieve pijnbestrijding**

Op basis van effectievere pijnbestrijding wordt epidurale pijnbestrijding aanbevolen als postoperatieve pijnbestrijdingstechniek zowel bij abdominale chirurgie als bij orthopedische chirurgie.

Patiënt gecontroleerde analgesie (PCA) wordt aanbevolen als postoperatieve pijnbestrijdingstechniek bij patiënten bij wie opiaten zijn geïndiceerd.

Bij bovengenoemde aanbevelingen spelen argumenten ten aanzien van cardiale complicatie geen doorslaggevende rol.

11. Welk Hb is acceptabel/optimaal voor een risicopatiënt die een niet-cardiale operatie ondergaan?

Bij patiënten die een niet-cardiale operatie ondergaan dient preoperatieve transfusie met erythrocytenconcentraat plaats te vinden bij een Hb-gehalte van < 4.0-4.5 mmol/l. Afhankelijk van het te verwachten perioperatieve bloedverlies en de aanwezige cardiale co-morbiditeit kan gekozen worden voor een drempelwaarde van transfusie die tenminste 5.0 mmol/l is. Bij actuele ernstige cardiale co-morbiditeit (recent myocardischemie of -infarct, manifest hartfalen) ligt de drempelwaarde voor transfusie op 6.0 mmol/l.

12. In welke situaties dient hypothermie toegepast te worden ter preventie van perioperatieve cardiale complicaties bij patiënten die een niet-cardiale operatie ondergaan?

Het verdient aanbeveling perioperatieve en postoperatieve systemische hypothermie bij niet-cardiale chirurgie te vermijden aangezien het aannemelijk is dat dit gepaard gaat met een verhoogde kans op cardiale complicaties.

13. Is (is)chemische preconditionering belangrijk ter preventie van perioperatieve cardiale complicaties bij patiënten die een niet-cardiale operatie ondergaan?

Vooralsnog kan geen aanbeveling gegeven worden over de plek van (is)chemische preconditionering bij de preventie van perioperatieve cardiale complicaties bij patiënten die een niet-cardiale operatie ondergaan.

14. Welk postoperatief beleid heeft de voorkeur? Onder meer rekening houdend met aanbevelingen over zuurstoftoediening en pijnbestrijding?

Er kan geen aanbeveling gegeven worden over postoperatieve pijnbestrijding met epidurale analgesie of systemische morfinomimetica na niet cardiale chirurgie.

Indien echter na niet cardiale chirurgie thoracale epidurale analgesie geïndiceerd is dient dit als eerste keuze te worden beschouwd (reductie myocardinfarct).

Na thoracotomieën heeft epidurale analgesie met alleen een lokaal anestheticum de voorkeur boven epidurale analgesie met alleen morfine (reductie ritmestoornissen).

Het is te overwegen een NSAID toe te voegen aan systemische pijnbestrijding met morfinomimetica na orthopedische chirurgie (reductie cardiale ischেমieduur).

Over het voordeel van een acute pijnservice ter preventie van cardiale complicaties kan geen aanbeveling worden gedaan. Voor de indicatie voor acute pijnservice wordt verwezen naar de CBO richtlijn postoperatieve pijnbestrijding

(<http://www.cbo.nl/product/richtlijnen/folder20021023121843/postoppijn2003.pdf?>)

Bij een geselecteerde populatie postoperatieve patiënten na niet-cardiale chirurgie (bijvoorbeeld abdominale chirurgie) kan het zinvol zijn gedurende 72-96 uur zuurstof toe te dienen om nachtelijke desaturaties te voorkomen. Bij hypoxemische patiënten na grote abdominale chirurgie verdient het aanbeveling zuurstoftherapie te combineren met CPAP (reductie niet cardiale complicaties)

Na aortachirurgie kan een dagelijkse visite van een intensivist op de IC zinvol zijn (reductie hartstilstand), en valt het te overwegen de verpleegkundige bezetting  $\geq 1:2$  te houden (reductie cardiale complicaties). Na oesophaguschirurgie of hepatectomieën kan over de verpleegkundige en medische bestaafing op de IC geen advies gegeven worden om cardiale complicaties te voorkomen.

#### 15. Hoe kan de implementatie van deze richtlijn worden bevorderd?

De werkgroep is van mening dat de uitvoering van de in deze paragraaf genoemde initiatieven en voorstellen zullen bijdragen aan implementatie van deze richtlijn en daardoor aan een verbetering van de kwaliteit van zorg.





## ALGEMENE INLEIDING

### **Aanleiding voor het maken van de richtlijn**

Voor operatie is in de huidige richtlijn de definitie van de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) gebruikt: *“any intervention occurring in a hospital operating theatre involving the incision, excision, manipulation, or suturing of tissue, and that usually requires regional or general anaesthesia or profound sedation to control pain”* (Weiser 2008).

Wereldwijd worden jaarlijks 234 (95% CI 187-281) miljoen operaties verricht (Weiser 2008). In de armste landen van de wereld ondergaat per jaar 0,3% van de bevolking een operatie, maar in de rijkste landen is dit 11% (Weiser 2008). Van deze patiënten krijgt 3-16% ernstige complicaties, waarvan bijna de helft vermijdbaar is (Weiser 2008). Dit probleem is groter in de armste landen van de wereld: daar overlijdt 5-10% van de patiënten na een operatie. De WHO vroeg in 2008 aandacht voor dit probleem en introduceerde daarom een controlelijst voor een veiliger perioperatieve zorg ([www.who.int/patientsafety/safesurgery](http://www.who.int/patientsafety/safesurgery)). Perioperatieve cardiale complicaties vormen een belangrijk probleem en komen voor bij ongeveer 2-5% van de patiënten die niet-cardiale chirurgie ondergaan. Dit wil zeggen dat wereldwijd jaarlijks 5-12 miljoen patiënten te maken krijgt met cardiale complicaties.

In Europa ondergaan jaarlijks 40 miljoen patiënten niet-cardiale chirurgie, waarbij 1% van de patiënten binnen 30 dagen na de ingreep een myocardinfarct ontwikkelt dat bij een derde van deze patiënten fataal is. In Nederland worden per jaar 1,2 miljoen niet-cardiale operaties verricht en overlijdt 0,5% aan cardiale problemen. Perioperatieve cardiale complicaties worden meestal voorafgegaan door perioperatieve myocardischemie en gaan gepaard met een mortaliteit van 10-60%, een langere ziekenhuisopname en hogere kosten. Amerikaans onderzoek laat zien dat de kosten van perioperatieve cardiale complicaties ongeveer 2% van het jaarlijkse gezondheidszorgbudget bedragen.

De risicogroepen zijn patiënten ouder dan 65 jaar, patiënten met (risicofactoren voor) coronariaalijden en patiënten, die grote chirurgische ingrepen ondergaan. De meeste perioperatieve cardiale complicaties worden voorafgegaan door myocardischemie. De risicoperiode is met name de vroege postoperatieve fase. Ongeveer 10-15% van de patiënten met peri-operatieve myocardischemie krijgt een myocardinfarct. Op dit moment leert de praktijk dat het vaststellen van risicofactoren en vervolgens preventief handelen nog geen gemeengoed is. Er is echter wel overeenstemming over de preoperatieve screening door de anesthesioloog, zoals gesteld in het rapport ‘preoperatief onderzoek, een herijking van uitgangspunten’ van de Gezondheidsraad uit 1997 en het rapport ‘Toezicht operatief proces, deel I het preoperatieve traject’ van de Inspectie voor Gezondheidszorg (2007). Door middel van deze screening kan een patiënt met een verhoogd risico op cardiale complicaties tijdig geïdentificeerd worden. Om vervolgens de patiënt poliklinisch voor te bereiden op de operatie.

Derhalve heeft de Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie het initiatief genomen een multidisciplinaire, ‘evidence-based’ richtlijn te ontwikkelen over de diagnostiek en preventie van perioperatieve cardiale complicaties bij volwassenen zonder aangeboren hartgebreken.

Het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO verleende hierbij methodologische expertise en logistieke steun.

### **Doelstelling**

Deze richtlijn is een document met aanbevelingen ter ondersteuning van de dagelijkse praktijkvoering. De richtlijn berust op de resultaten van wetenschappelijk onderzoek en aansluitende meningsvorming gericht op het vaststellen van goed medisch handelen. De richtlijn geeft aanbevelingen over de diagnostiek van risicofactoren en preventie van perioperatieve cardiale complicaties bij niet-cardiale chirurgie. De richtlijn kan worden gebruikt bij het geven van voorlichting aan patiënten. Ook biedt de richtlijn uitgangspunten voor lokale protocollen en de implementatie daarvan.

### **Richtlijngebruikers**

Deze richtlijn is geschreven voor alle leden van de beroepsgroepen die aan de ontwikkeling van de richtlijn hebben bijgedragen. De richtlijn is bestemd voor leden van de medische beroepsgroep, zoals anesthesiologen, intensivisten, cardiologen, huisartsen, chirurgen, thoraxchirurgen, vaatchirurgen, neurochirurgen en internisten. Daarnaast is de richtlijn ook bedoeld voor anesthesiemedewerkers en ziekenhuisapothekers.

### **Probleemomschrijving en uitgangsvragen**

De multidisciplinaire richtlijn geeft 'aanbevelingen voor de praktijk'. Dat betekent dat praktijkproblemen zoveel mogelijk het uitgangspunt zijn van de teksten in de richtlijn. Vanuit de knelpunten die in de zorg worden ervaren zijn uitgangsvragen geformuleerd. In deze richtlijn zijn de volgende uitgangsvragen beantwoord:

- Welke condities wijzen op een verhoogd cardiaal risico bij patiënten die een niet-cardiale operatie ondergaan?
- Welke methode (risico-index) heeft de voorkeur voor het berekenen van de kans op cardiale complicaties bij patiënten die een niet-cardiale operatie ondergaan?
- Welk diagnostisch onderzoek(en) dient bij voorkeur uitgevoerd te worden om de kans op cardiale complicaties bij patiënten die een niet-cardiale operatie ondergaan vast te stellen? Welke beslissing wordt op basis van de inschatting genomen (eventueel de volgorde van stappen weergeven)?
- Welke niet-cardiale complicaties gaan gepaard met cardiale complicaties bij patiënten die een niet-cardiale operatie ondergaan?
- Welke organisatorische methoden en middelen kunnen ingezet worden ter preventie van perioperatieve cardiale complicaties bij patiënten die een niet-cardiale operatie ondergaan?
- Is pre-operatieve coronaire revascularisatie effectief?
- Wanneer kan veilig niet-cardiale chirurgie verricht worden na chirurgische en niet chirurgische coronaire revascularisatie? Welke rol speelt het al dan niet stoppen van ADP-remmers hierbij?
- Welke perioperatieve medicamenten hebben de voorkeur ter preventie van cardiale complicaties bij patiënten die een niet-cardiale operatie ondergaan?
- Welke bewakingsmethoden hebben de voorkeur ter preventie van perioperatieve cardiale complicaties bij patiënten die een niet-cardiale operatie ondergaan?

- Welk anesthesiebeleid heeft de voorkeur ter preventie van perioperatieve cardiale complicaties bij patiënten die een niet-cardiale operatie ondergaan?
- Welk Hb is acceptabel/optimaal voor een risicopatiënt die een niet-cardiale operatie ondergaat?
- In welke situaties dient hypothermie toegepast te worden ter preventie van perioperatieve cardiale complicaties bij patiënten die een niet-cardiale operatie ondergaan?
- Is (is)chemische preconditionering belangrijk ter preventie van perioperatieve cardiale complicaties bij patiënten die een niet-cardiale operatie ondergaan?
- Welk postoperatief beleid heeft de voorkeur?
- Hoe kan de implementatie van deze richtlijn worden bevorderd?

De uitgangsvragen worden steeds genoemd aan het begin van het hoofdstuk. De richtlijn beoogt dus niet volledig te zijn.

De volgende zaken zijn buiten beschouwing gelaten:

1. Perioperatieve optimalisatie; het is onduidelijk welke patientengroepen baat hebben bij perioperatieve bètastimulatie en bij perioperatieve bètablokkade. Aanvullend onderzoek is nodig om deze vraag te beantwoorden.
2. Behandelen van patiënten met obstructievelaapapneusyndroom (= OSAS). Voor deze patiëntengroep wordt verwezen naar de Conceptrichtlijn OSAS bij volwassenen (2007).
3. ACE-remmers en angiotensine-II-receptorblokkers; aanvullend onderzoek is nodig om het nut van deze middelen in de perioperatieve periode aan te tonen.
4. Endocarditis-profylaxe. Hiervoor wordt verwezen naar de richtlijn Endocarditis-profylaxe (2003) van de Nederlandse Hartstichting.
5. Discussie over het profylactisch gebruik van nitraten omdat hiervoor op dit moment geen evidence is.

### **Samenstelling werkgroep**

Voor het ontwikkelen van de richtlijn werd een multidisciplinaire werkgroep ingesteld, bestaande uit vertegenwoordiging van anesthesiologen, internisten, cardiologen, chirurgen, thoraxchirurgen, vaatchirurgen, neurochirurgen, intensivisten, anesthesiemedewerkers, recovery verpleegkundigen en ziekenhuisapothekers.

Bij het samenstellen van de werkgroep werd rekening gehouden met de geografische spreiding van de werkgroepleden, met een evenredige vertegenwoordiging van de diverse betrokken verenigingen en instanties, alsmede met een spreiding van al dan niet werken in een academische omgeving. De werkgroepleden hebben waren gemandateerd door hun vereniging. De werkgroepleden zijn gezamenlijk verantwoordelijk voor de integrale tekst van deze conceptrichtlijn.

### **Werkwijze werkgroep**

De werkgroep werkte gedurende 2 jaar (14 vergaderingen) aan de totstandkoming van de conceptrichtlijn. De werkgroepleden onderzochten systematisch de literatuur en beoordeelden de kwaliteit en inhoud ervan. Vervolgens schreven de werkgroepleden een paragraaf of hoofdstuk voor de conceptrichtlijn, waarin de beoordeelde literatuur werd verwerkt. Tijdens

de vergaderingen lichtten zij hun teksten toe, dachten mee en discussieerden over andere hoofdstukken.

De uiteindelijke teksten vormen samen de conceptrichtlijn die in december 2007 ter commentaar aan alle relevante (beroeps)groepen is aangeboden. De commentaren van deze verenigingen zijn in de conceptrichtlijn verwerkt en samengevat in voorliggend document.

### **Wetenschappelijke onderbouwing**

De aanbevelingen in deze richtlijn zijn voor zover mogelijk gebaseerd op evidence uit gepubliceerd wetenschappelijk onderzoek. Relevante artikelen werden gezocht door het verrichten van systematische zoekacties. Er werd gezocht in de Cochrane database, Medline en in Embase vanaf 1996 tot juni 2006. Indien relevant is nog literatuur gebruikt die na juni 2006 beschikbaar is gekomen.

Voor alle uitgangsvragen werd patiëntenpopulatie afgebakend met behulp van een de volgende MeSH termen, (Medical Subject Headings) : Arrhythmia; Atrial-Fibrillation; Bradycardia; Heart-Block; Tachycardia; Ventricular-Fibrillation; Myocardial-Ischemia; Heart-Arrest; Pulmonary-Edema; Mortality; Myocardial-Infarction. De volgende vrije tekstwoorden werden eveneens gebruikt: cardiac; complication?; myocard\*; infarct\*; ische\*; arrhythmi\*; cardiac; arrest; heart; block; pulmonary; edema; ventric\*; fibrillat\*; mortality. In Bijlage 1 staat een overzicht van de belangrijkste specifieke trefwoorden die per uitgangsvraag gebruikt zijn. Op verzoek zijn de volledige zoekstrategieën beschikbaar.

Waar nodig werden artikelen geëxtraheerd uit referentielijsten van opgevraagde literatuur. Ook werden andere richtlijnen over dit onderwerp of deelonderwerpen geraadpleegd.

Na selectie door de werkgroepleden bleven de artikelen over die als onderbouwing bij de verschillende conclusies staan vermeld. De geselecteerde artikelen zijn vervolgens door de werkgroepleden beoordeeld op kwaliteit van het onderzoek en gegradeerd naar de mate van evidence. Hierbij is onderstaande indeling gebruikt.

De beoordeling van de verschillende artikelen vindt u in de verschillende teksten terug onder het kopje 'samenvatting van de literatuur'. De wetenschappelijke evidence is vervolgens kort samengevat in een 'conclusie'. De meest belangrijke literatuur waarop deze conclusie is gebaseerd staat bij de conclusie vermeld, inclusief de mate van evidence.

Om te komen tot een aanbeveling zijn er naast de wetenschappelijke evidence vaak nog andere aspecten van belang, bijvoorbeeld: patiëntenvoorkeuren, kosten, beschikbaarheid (in verschillende echelons) of organisatorische aspecten. Deze aspecten worden, voor zover niet wetenschappelijk onderzocht, vermeld onder het kopje 'overige overwegingen'. In de overige overwegingen speelt dus de ervaring en de mening van de werkgroepleden een rol. De 'aanbeveling' is het resultaat van de integratie van de beschikbare evidence met de weergegeven overige overwegingen.

## Indeling van methodologische kwaliteit van individuele studies

	Interventie	Diagnostisch accuratesse onderzoek	Schade of bijwerkingen, etiologie, prognose*
<b>A1</b>	Systematische review van tenminste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van A2-niveau		
<b>A2</b>	Gerandomiseerd dubbelblind vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit van voldoende omvang	Onderzoek ten opzichte van een referentietest (een 'gouden standaard') met tevoren gedefinieerde afkapwaarden en onafhankelijke beoordeling van de resultaten van test en gouden standaard, betreffende een voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten die allen de index- en referentietest hebben gehad	Prospectief cohort onderzoek van voldoende omvang en follow-up, waarbij adequaat gecontroleerd is voor 'confounding' en selectieve follow-up voldoende is uitgesloten.
<b>B</b>	Vergelijkend onderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2 (hieronder valt ook patiënt-controle onderzoek, cohort-onderzoek)	Onderzoek ten opzichte van een referentietest, maar niet met alle kenmerken die onder A2 zijn genoemd	Prospectief cohort onderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2 of retrospectief cohort onderzoek of patiënt-controle onderzoek
<b>C</b>	Niet-vergelijkend onderzoek		
<b>D</b>	Mening van deskundigen		

\* Deze classificatie is alleen van toepassing in situaties waarin om ethische of andere redenen gecontroleerde trials niet mogelijk zijn. Zijn die wel mogelijk dan geldt de classificatie voor interventies.

## Niveau van conclusie

Conclusie gebaseerd op	
<b>1</b>	Onderzoek van niveau A1 of tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A2
<b>2</b>	1 onderzoek van niveau A2 of tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B
<b>3</b>	1 onderzoek van niveau B of C
<b>4</b>	Mening van deskundigen

Het toepassen van deze tekstprincipes verhoogt de transparantie van de (aanbevelingen in) de richtlijn voor de lezer. Het biedt daarnaast ruimte voor een efficiënte discussie tijdens de werkgroepvergaderingen door het gescheiden weergeven van 'feiten' naast 'meningen'.

## Implementatie

In de verschillende fasen van de richtlijnontwikkeling is geprobeerd rekening te houden met de implementatie van de richtlijn en de daadwerkelijke uitvoerbaarheid van de aanbevelingen. Daarbij is expliciet gelet op factoren die de invoering van de richtlijn in de praktijk kunnen bevorderen of belemmeren.

De richtlijn is/wordt verspreid onder alle relevante beroepsgroepen in de ziekenhuizen. Daarnaast is/wordt er een samenvatting van de richtlijn gepubliceerd in het Nederlands Tijdschrift voor de Geneeskunde en in tijdschriften van de deelnemende wetenschappelijk verenigingen. Ook is de richtlijn te downloaden vanaf de website van het CBO: [www.cbo.nl](http://www.cbo.nl).

## Juridische betekenis van richtlijnen

Richtlijnen bevatten geen wettelijke voorschriften, maar aanbevelingen die zoveel mogelijk op evidence gebaseerd zijn. Zorgverleners kunnen aan de aanbevelingen voldoen in hun streven om kwalitatief goede of 'optimale' zorg te verlenen. Aangezien deze aanbevelingen gebaseerd zijn op 'algemene evidence voor optimale zorg' en de inzichten van de werkgroep hierover, kunnen en moeten zorgverleners op basis van hun specifieke kennis en professionele autonomie zondig in individuele gevallen afwijken van de richtlijn. Afwijken van richtlijnen is, als de situatie van de patiënt dat vereist, zelfs noodzakelijk. Wanneer van deze richtlijn wordt afgeweken, is het nodig om dit beargumenteerd en gedocumenteerd, waar relevant in overleg met de patiënt, te doen en vervolgens te documenteren in het patiëntendossier.

## Herziening

Uiterlijk in 2012 bepaalt het bestuur van de Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie of deze richtlijn nog actueel is. Zonodig wordt een nieuwe werkgroep geïnstalleerd om de richtlijn te herzien. De geldigheid van de richtlijn komt eerder te vervallen indien nieuwe ontwikkelingen aanleiding zijn een herzieningstraject te starten.

De Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie is als houder van deze richtlijn de eerstverantwoordelijke voor de actualiteit van deze richtlijn. De andere aan deze richtlijn deelnemende Wetenschappelijk Verenigingen of gebruikers van de richtlijn delen de verantwoordelijkheid; hen wordt verzocht relevante ontwikkelingen binnen hun vakgebied kenbaar te maken aan de eerstverantwoordelijke.

## Literatuur

- Weiser TG, Regenbogen SE, Thompson KD, Haynes AB, Lipsitz SR, Berry WR *et al.* An estimation of the global volume of surgery: a modelling strategy based on available data. *Lancet* 2008;372:139-44.

## Noot:

Deze (concept)richtlijn is opgesteld aan de hand van het "Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation" (AGREE) instrument (het AGREE-instrument is te downloaden op [www.cbo.nl](http://www.cbo.nl) of [www.wokresearch.com](http://www.wokresearch.com)). Dit instrument is in een Europees verband opgesteld om de procedurele kwaliteit van richtlijnen te kunnen beoordelen. Door de aspecten van AGREE te verwerken in de inleiding van de richtlijn, wordt duidelijk aan welke kwaliteitseisen is voldaan.

# HOOFDSTUK 1: PREOPERATIEVE CARDIALE RISICO'S

## 1.1 Condities

### Uitgangsvraag 1

*Welke condities wijzen op een verhoogd risico op cardiale complicaties bij patiënten die een niet-cardiale operatie ondergaan?*

### Inleiding

Cardiale complicaties zijn de belangrijkste oorzaak van perioperatieve morbiditeit en mortaliteit. Het is daarom van belang het cardiale risicoprofiel van de patiënt goed in kaart te brengen en eventueel in positieve zin te beïnvloeden, niet alleen om de perioperatieve prognose maar ook de prognose op lange termijn te verbeteren. De belangrijkste risicogroepen voor cardiale complicaties bij niet-cardiale chirurgie zijn ouderen, patiënten met (risicofactoren voor) ischemische hartziekten en patiënten, die grote chirurgische ingrepen ondergaan. Een goed functionerende preoperatieve anesthesiologische polikliniek is een essentieel onderdeel van de perioperatieve zorgketen.

### Samenvatting van de literatuur

#### *Ischemische hartziekte*

Cardiale complicaties zijn de belangrijkste oorzaak van perioperatieve morbiditeit en mortaliteit in patiënten die niet-cardiale chirurgie ondergaan. Ischemische hartziekten, angina pectoris en/of een myocardinfarct, vormen dan ook één van de zes risicofactoren van de veelgebruikte preoperatieve risicoscore volgens Lee (Lee 1999).

Tot voor kort werd na een myocardinfarct een arbitraire periode van zes maanden aangehouden waarbinnen slechts bij uitzondering geopereerd mocht worden. Dit was gebaseerd op een observatiestudie van Rao, waarbij de meeste complicaties optraden in de eerste zes maanden na een myocardinfarct (Rao 1983). Echter, de behandeling van het myocardinfarct is sterk verbeterd, met de nadruk op herstel van coronaire perfusie en preventie van trombose. Dit heeft er toe geleid dat het tijds criterium na een myocardinfarct is veranderd, en de nadruk ligt op rest myocardischemie als potentiële oorzaak van perioperative cardiale complicaties.

#### *Diabetes*

Diabetes mellitus is een veelvoorkomende comorbiditeit bij oudere patiënten die niet cardiale chirurgie ondergaan en verhoogt de kans op coronair vaatlijden. De postoperatieve prognose van patiënten die niet-cardiale vaatchirurgie ondergaan blijft echter controversieel. Eagle bestudeerde patiënten die vaatchirurgie ondergingen om preoperatieve risicofactoren te identificeren en concludeerde dat diabetes een van de vijf onafhankelijke voorspellers was voor postoperatieve cardiale morbiditeit en mortaliteit (Eagle 1989). Lee et al. identificeerden insulinothérapie voor diabetes ook als een significante risicofactor voor cardiale morbiditeit (Lee 1999). Deze studie liet zien dat patiënten met diabetes een 3 keer zo hoge kans hadden op complicaties als niet-diabetici. Een recente case-control studie van patiënten die een

niet vasculaire operatie ondergingen in Nederland toonde aan dat verhoogde preoperatieve glucosewaarden geassocieerd zijn met een verhoogde perioperatieve mortaliteit (Noordzij 2007). Glucosewaarden in de diabetes range waren geassocieerd met een meer dan twee keer zo hoge kans op mortaliteit en een viervoudige kans op cardiovasculaire mortaliteit. Daarentegen toonden andere studies aan dat diabetes geen onafhankelijke voorspeller was voor postoperatieve mortaliteit (Axelrod 2002, Hamdan 2002).

### *Nierfalen*

Nierinsufficiëntie gedefinieerd als een perioperatieve creatinewaarde groter dan 177  $\mu\text{mol/l}$  is bij de Lee-index een onafhankelijke voorspeller voor cardiale complicaties (Lee 1999). Naast een absolute creatinewaarde, laat een recente studie zien dat elke nierfunctieverslechtering gepaard gaat met een verhoogde perioperatieve morbiditeit en mortaliteit (Welten 2007). De nierfunctieverandering tijdens de operatie is ook een maat voor postoperatieve uitkomst (Welten 2007).

### *Hypertensie*

Hypertensie is een belangrijke risicofactor voor coronairlijden, hartfalen, dementie en cerebrovasculaire aandoeningen en is tevens geassocieerd met dislipidemie, diabetes en obesitas. In de perioperatieve setting is het risico van hypertensie echter minder duidelijk. Verschillende studies hebben laten zien dat stadium 1 en stadium 2 hypertensie geen onafhankelijke risicofactoren zijn voor perioperatieve cardiovasculaire complicaties (Detsky 1986, Goldman 1977). Een recente meta-analyse van 30 observatie studies vond een 1.31 keer zo grote kans (95% CI:1.13-1.51) op perioperatieve cardiale complicaties bij hypertensiepatiënten in vergelijking met normotensieve patiënten maar ondanks deze statistische significantie, bediscussieerden de auteurs de klinische waarde van deze getallen (Howell 2004). Bij patiënten met stadium 1 of 2 hypertensie blijkt het uitstellen van de operatie op basis van alleen hypertensie daarom niet noodzakelijk. Daarentegen, omdat hypertensie sterk geassocieerd is met hart- en vaatziekten, en omdat cardiale events de hoofdoorzaak zijn van een ongunstige perioperatieve uitkomst, moet de perioperatieve behandeling van de hypertensieve patiënt gericht zijn op cardiale protectie. In het geval van stadium 3 hypertensie is er veel minder bewijsvoering voor het perioperatieve beleid en zullen de potentiële voordelen van het uitstellen van de operatie voor optimale antihypertensieve behandeling afgewogen moeten worden tegen het risico van het uitstellen van de operatie. Een gerandomiseerde studie liet geen voordeel zien van het uitstellen van de operatie bij patiënten met bekende en behandelde hypertensie en met diastolische bloeddruk tussen 110 en 130 mmHg in vergelijking met directe preoperatieve reductie van de diastolische bloeddruk met behulp van nifedipine (Weksler 2003). Intussen is duidelijk geworden dat acuut dalen van de bloeddruk met nifedipine bij patiënten met coronairlijden gepaard kan gaan met een toegenomen kans op sterfte (HINT-studie bij instabiele AP: adalatgebruik is geassocieerd met meer sterfte) (HINT) Research Group, 1986).



**Tabel 1: Classificatie van hypertensie (Chobanian 2003)**

Stadium	Systolische bloeddruk (mm Hg)	Diastolische bloeddruk (mm Hg)
1	140-159	90-99
2	160-179	100-109
3	≥ 180	≥110

#### *Hartfalen*

Hartfalen is een bekende risicofactor voor perioperatieve complicaties. Een studie van Hernandez et al liet zien dat patiënten met hartfalen van 65 jaar of ouder die chirurgie ondergaan een hoogrisico populatie vormen (Hernandez 2004). Het onderzoek laat tevens een correlatie zien tussen een verminderde linkerventrikelfunctie en het optreden van perioperatieve complicaties. In dit onderzoek kregen 25 patiënten, die een grote vaatoperatie ondergingen en een ejectionfractie van >56% hadden, geen perioperatieve cardiale complicaties, terwijl vier van de vijf patiënten met een EF<35% een perioperatief myocardinfarct ontwikkelden. Deze resultaten zijn nadien in geen enkel ander onderzoek bevestigd. Waarschijnlijk is hartfalen een risico factor voor lange termijn complicaties, terwijl door de verbeterde anesthesiologische technieken het belang van deze risicofactor voor perioperatieve complicaties is verminderd (Boersma 2001).

#### *Hartritme- en geleidingsstoornissen*

Hartritme- en geleidingsstoornissen zijn vooral in de oudere populatie veelvoorkomende complicaties gedurende de perioperatieve periode. In sommige studies zijn zowel supraventriculaire als ventriculaire hartritme- en geleidingsstoornissen geïdentificeerd als onafhankelijke risicofactoren voor coronaire incidenten in de perioperatieve periode (Goldman 1977).

#### *Hartklepafwijkingen*

Aortaklepstenose is de meest voorkomende klepaandoening die bij 2% tot 9% van de volwassenen boven 65 jaar voorkomt. Aortaklepstenose wordt tevens gezien als een risicofactor voor perioperatieve cardiale complicaties bij patiënten die niet-cardiale chirurgie ondergaan. De studie van Goldman was de eerste die liet zien dat patiënten met aortaklepstenose die niet-cardiale chirurgie ondergingen een verhoogde kans op levensbedreigende of fatale complicaties hadden (Goldman 1977) en dit is later bevestigd door een studie van Detsky (Detsky 1986). In een observatiestudie van Kertai et al. werden 108 patiënten bestudeerd met milde of ernstige aortaklepstenose en 216 controles die niet-cardiale chirurgie ondergingen (Kertai 2004). Deze studie liet een duidelijk verhoogde kans zien op het gecombineerde eindpunt perioperatieve dood en niet-fataal myocardinfarct bij patiënten met een aortaklepstenose (14% vs 2%,  $p < 0.0001$ ). Bij multivariate analyse bleef het hebben van een aortaklepstenose een significante voorspeller voor het gecombineerde eindpunt (OR=5.2, 95%BI 1.6-17.0). Een andere belangrijke bevinding van deze studie was dat de ernst van aortaklepstenose sterk voorspellend was voor perioperatieve complicaties. De complicatie bij patiënten met een gemiddelde gradiënt van >50 mm Hg was 31% terwijl het percentage complicaties bij patiënten met een gemiddelde gradiënt van 25 tot 49 mm Hg 11% was. Een andere recente studie (Zahid 2005) verzamelde 5149 patiënten tussen 1996 en 2000 met de dia-

gnose aortaklepstenose die een niet-cardiale operatie ondergingen en matchte deze met 10284 patiënten op basis van leeftijd en chirurgisch risico. Na correctie voor co-morbiditeit, bleken patiënten met een aortaklepstenose een verhoogde kans te hebben op een acuut myocard myocardinfarct (OR 1.55, 95%BI 1.27-1.90, p<0.001). Deze studie liet echter geen verschil in mortaliteit zien.

Klepinsufficiënte is tevens een risicofactor voor de perioperatieve periode. Een recente studie (Lai 2007) toonde aan dat patiënten met mitralisklepinsufficiëntie een verhoogde kans hebben op postoperatieve complicaties.

#### *Chronische Obstructieve Longziekten (COPD)*

COPD is wereldwijd een belangrijk gezondheidsprobleem met een sterk toenemende prevalentie. Verscheidende studies hebben aangetoond dat patiënten met COPD een 2 tot 3 maal verhoogd risico hebben op het verkrijgen van een cardiovasculair incident en dat 27% van de COPD patiënten hier ook daadwerkelijk aan overlijdt (Sin 2003). De rol van COPD bij het ontstaan van cardiale complicaties in de perioperatieve periode is echter onduidelijk.

#### *Leeftijd*

Leeftijd is een belangrijke en bekende risicofactor voor coronairlijden. Naast het frequent voorkomen van coronairlijden in de oudere populatie, zijn de effecten van veroudering op het myocard van belang. De mortaliteit na een acuut myocard infarct neemt sterk toe met toenemende leeftijd. Een recente studie van Boersma et al (2005) bij 108.593 patiënten toonde aan dat de toevoeging van leeftijd aan het risicomodel van Lee de voorspelling op cardiovasculaire mortaliteit verbeterde.

#### *Risico geassocieerd met soort chirurgie*

Cardiale complicaties na niet-cardiale chirurgie zijn een reflectie van factoren specifiek voor de patiënt, de operatie en de omstandigheden waaronder de operatie plaats vindt. Chirurgische procedures worden doorgaans onderverdeeld op basis van de ernst van de perioperatieve stress in drie categorieën; laag risico, intermediair risico, en hoog risico procedures. Recentelijk zijn 108.593 operaties beoordeeld op postoperatieve behandeluitkomst (Boersma 2005). Door de groep patiënten met een matig verhoogd risico te splitsen in twee groepen verbeterde de voorspellende waarde van het operatietype significant (tabel 2).

**Tabel 2: Risico geassocieerd met operatietype (Boersma 2005)**

<b>Hoog Risico (&gt;5%)</b>	<b>Intermediair Hoog Risico</b>	<b>Intermediair Laag Risico</b>	<b>Laag Risico (&lt;1%)</b>
Aortachirurgie	Abdominale operaties	Orthopedische operaties	Borstoperaties
Perifere arteriële bypassoperaties	Grote KNO-operaties	Urologische operaties	Carotischirurgie
	Neurologische operaties		Kaakoperaties
	Pulmonale operaties		Endocriene operaties
	Niertransplantaties		Oogoperaties
			Gynaecologische operaties
			Plastische chirurgie

## Conclusie

<b>Niveau 3</b>	Het is aannemelijk dat ischemische hartziekten (angina pectoris, myocardinfarct), hartfalen, hartklepafwijkingen, diabetes mellitus, nierfunctiestoornis, cerebrovasculair accident, hogere leeftijd en het soort operatie risicofactoren zijn voor perioperatieve cardiale complicaties bij niet-cardiale chirurgie.  <i>C Lee (1999)</i> <i>C Boersma (2005)</i>
-----------------	---

## Aanbeveling

Bepaal in de preoperatieve fase of bij de patiënt sprake is van de volgende condities: ischemische hartziekten, hypertensie, hartfalen, hartklepafwijkingen, diabetes mellitus, nierfunctiestoornis, cerebrovasculair accident, leeftijd en soort operatie.

## Literatuur

- Axelrod DA, Upchurch GR, DeMonner S, Stanley JC, Khuri S, Daley J, et al. Perioperative cardiovascular risk stratification of patients with diabetes who undergo elective major vascular surgery. *Journal of Vascular Surgery*. 2002;35(5):894-901.
- Boersma E, Poldermans D, Bax JJ, Steyerberg EW, Thomson IR, Banga JD, et al. Predictors of cardiac events after major vascular surgery: Role of clinical characteristics, dobutamine echocardiography, and beta-blocker therapy. *Jama*. 2001 Apr 11;285(14):1865-73.
- Boersma E, Kertai MD, Schouten O, Bax JJ, Noordzij P, Steyerberg EW, et al. Perioperative cardiovascular mortality in noncardiac surgery: validation of the Lee cardiac risk index. *Am J Med*. 2005 Oct;118(10):1134-41.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jr., et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *Jama*. 2003 May 21;289(19):2560-72.
- Detsky AS, Abrams HB, Forbath N, Scott JG, Hilliard JR. Cardiac assessment for patients undergoing noncardiac surgery. A multifactorial clinical risk index. *Arch Intern Med*. 1986 Nov;146(11):2131-4.
- Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, Calkins H, Chaikof E, Fleischmann KE et al. ACC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery) developed in collaboration with the American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Rhythm Society, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, and Society for Vascular Surgery. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:e159-e241.
- Goldman L, Caldera DL, Nussbaum SR, Southwick FS, Krogstad D, Murray B, et al. Multifactorial index of cardiac risk in noncardiac surgical procedures. *N Engl J Med*. 1977 Oct 20;297(16):845-50.
- Hamdan AD, Saltzberg SS, Sheahan M, Froelich J, Akbari CM, Campbell DR, et al. Lack of association of diabetes with increased postoperative mortality and cardiac morbidity: results of 6565 major vascular operations. *Arch Surg*. 2002 Apr;137(4):417-21.
- Hernandez AF, Whellan DJ, Stroud S, Sun JL, O'Connor CM, Jollis JG. Outcomes in heart failure patients after major noncardiac surgery. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;44(7):1446-53.

- (HINT) Research Group. Early treatment of unstable angina in the coronary care unit: a randomised, double blind, placebo controlled comparison of recurrent ischaemia in patients treated with nifedipine or metoprolol or both. Report of The Holland Interuniversity Nifedipine/Metoprolol Trial (HINT) Research Group. *British Heart Journal* 1986 November; 56(5): 400–413.
- Howell SJ, Sear JW, Foex P. Hypertension, hypertensive heart disease and perioperative cardiac risk. *Br J Anaesth.* 2004 April 1, 2004;92(4):570-83.
- Kertai MD, Bountiukos M, Boersma E, Bax JJ, Thomson IR, Sozzi F, et al. Aortic stenosis: an underestimated risk factor for perioperative complications in patients undergoing noncardiac surgery. *The American Journal of Medicine.* 2004;116(1):8-13.
- Lai HC, Lai HC, Lee WL, Wang KY, Ting CT, Liu TJ. Mitral regurgitation complicates postoperative outcome of noncardiac surgery. *Am Heart J.* 2007 Apr;153(4):712-7.
- Lee TH, Marcantonio ER, Mangione CM, Thomas EJ, Polanczyk CA, Cook EF, et al. Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. *Circulation.* 1999 Sep 7;100(10):1043-9.
- Noordzij PG, Boersma E, Schreiner F, Kertai MD, Feringa HHH, Dunkelgrun M, et al. Increased preoperative glucose levels are associated with perioperative mortality in patients undergoing noncardiac, nonvascular surgery. *Eur J Endocrinol.* 2007 January 1, 2007;156(1):137-42.
- Raby K, Goldman L, Creager M, Cook E, Weisberg M, Whittemore A, et al. Correlation between preoperative ischemia and major cardiac events after peripheral vascular surgery. *N Engl J Med.* 1989 November 9, 1989;321(19):1296-300.
- Rao TL, Jacobs KH, El-Etr AA. Reinfarction following anesthesia in patients with myocardial infarction. *Anesthesiology.* 1983 Dec;59(6):499-505.
- Sin DD, Man SF. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation.* 2003 Mar 25;107(11):1514-9.
- van Klei WA, Kalkman CJ, Tolsma M, Rutten CL, Moons KG. Pre-operative detection of valvular heart disease by anaesthetists. *Anaesthesia.* 2006 Feb;61(2):127-32.
- Weksler N, Klein M, Szendro G, Rozentsveig V, Schily M, Brill S, et al. The dilemma of immediate preoperative hypertension: to treat and operate, or to postpone surgery? *J Clin Anesth.* 2003 May;15(3):179-83.
- Welten G et al. Temporary Worsening of Renal Function After Aortic Surgery Is Associated With Higher Long-Term Mortality. *American Journal of Kidney Diseases* 2007 Aug 50 (2): 219-228
- Zahid M, Sonel AF, Saba S, Good CB. Perioperative risk of noncardiac surgery associated with aortic stenosis. *Am J Cardiol.* 2005 Aug 1;96(3):436-8.

## 1.2 Risico-index

### **Uitgangsvraag 2**

*Welke methode heeft de voorkeur voor het berekenen van de kans op cardiale complicaties bij patiënten die een niet-cardiale operatie ondergaan?*

### **Inleiding**

Cardiale complicaties na niet-cardiale chirurgie zijn een reflectie van factoren specifiek voor de patiënt, de operatie en de omstandigheden waarin de operatie plaatsvindt. Het doel van preoperatieve beoordeling van patiënten die een operatie ondergaan is het identificeren van die patiënten die een verhoogd risico hebben op perioperatieve mortaliteit en morbiditeit. Hiertoe zijn in het verleden diverse risico modellen ontwikkeld zoals de Goldman index (1977), Detsky index (1986) en Eagle index (1996) Adequate preoperatieve cardiale evaluatie geeft een betrouwbare voorspelling van de postoperatieve cardiale uitkomst. Dit zou kun-

nen leiden tot de keuze van interventies met een lager operatief risico of zelfs niet-operatieve behandeling van de aandoening. Sommige operaties zijn meer gevaarlijk dan anderen, bij acute operaties is de kans op cardiale complicaties zelfs 2-5 maal hoger dan bij electieve operaties.

### Samenvatting van de literatuur

In de negentiger jaren analyseerden Lee et al. (1999) in een grote prospectieve cohort-studie de kans op belangrijke cardiale complicaties bij 4315 patiënten ouder dan 50 jaar die een electieve niet-cardiale operatie ondergingen. Dit heeft geleid tot de Lee index, een modificatie van de oorspronkelijke Goldman index (de Goldman index was gebaseerd op een prospectieve cohortstudie bij 1001 patiënten). In de Lee cardiac risk index wordt voor elk van de 6 geïdentificeerde risicofactoren 0 of 1 punt toegekend. Aan de hand hiervan worden de patiënten verdeeld in 4 klassen (0 punten is klasse 1, 1 punt is klasse 2, 2 punten is klasse 3 en 3 of meer punten is klasse 4). Tabel 3 geeft een overzicht van de Lee cardiac risk index.

**Tabel 3: Lee cardiac risk index (1 punt wordt toegekend aan de volgende factoren)**

Hoogrisico chirurgie	Intra-abdominale chirurgie Intra-thoracale chirurgie Suprainguinale vaatchirurgie
Ischemische hartaandoening	Myocard infarct, Positieve inspanningstest, Angina pectoris, Nitraat therapie, ECG met pathologische Q golf
Hartfalen/decompensatio cordis	Hartfalen Longoedeem Nachtelijk dyspnoe/Orthopnoe S3 gallop Pulmonaire vasculaire redistributie
Cerebrovasculaire aandoening	TIA of herseninfarct
Nierinsufficiëntie	Creatinine > 177 µmol/L
Diabetes Mellitus	Insuline-afhankelijk

In tabel 4 wordt een overzicht gegeven van de kans op cardiale complicaties in de verschillende klassen.

**Tabel 4: Indeling in Lee klasse 1 t/m 4 met bijbehorende kans op cardiale complicaties**

	% kans op complicatie	% van populatie
Klasse 1 : 0 punten	0,4	36
Klasse 2 : 1 punt	1,1	39
Klasse 3 : 2 punten	4,6	18
Klasse 4 : ≥ 3 punten	9,7	7

De Lee cardiac risk index is in 2005 gevalideerd door Boersma et al. middels een retrospectief onderzoek van een administratieve database met 108.593 niet-cardiale operaties. Uit dit onderzoek komt de gecorrigeerde cardiovasculaire mortaliteit voor de verschillende Lee klassen.

**Tabel 5: Indeling in Lee klasse 1 t/m 4 met bijbehorende gecorrigeerde kans op cardiovasculaire mortaliteit**

	% cardiale mortaliteit	Odds ratio (95% CI)
Klasse 1	0,3	1 (referentie)
Klasse 2	0,7	2,0 (1,7-2,4)
Klasse 3	1,7	5,1 (3,8-6,7)
Klasse 4	3,6	11,0 (7,7-15,8)

Het nadeel van de Lee cardiac risk index is de wat simpele classificatie van de operatie in hoogrisico versus niet-hoogrisico chirurgie en het feit dat de Lee index zich beperkt tot de cardiale complicaties. Er bestaat een duidelijke relatie tussen perioperatieve cardiale complicaties en niet-cardiale complicaties.

*Model volgens Kertai et al.*

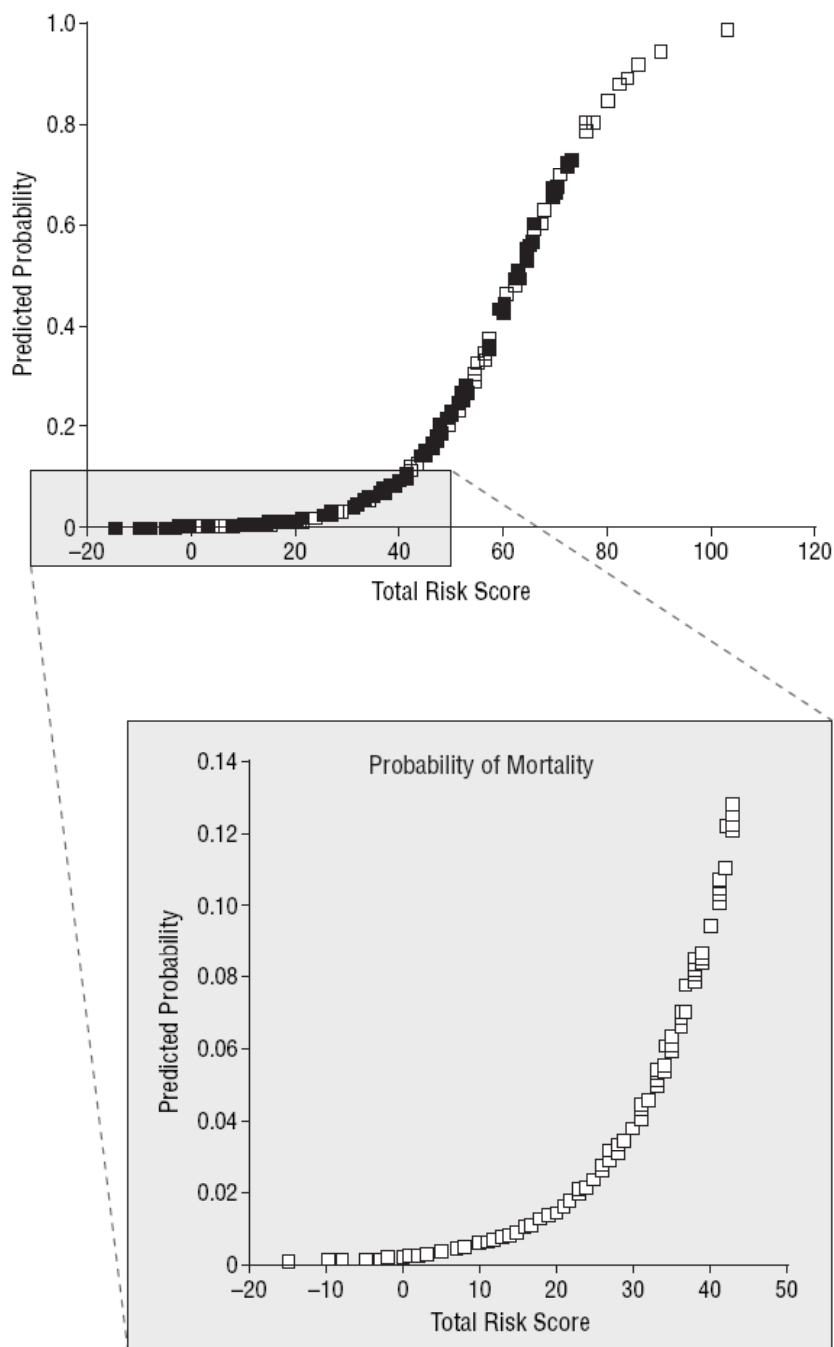
Naar aanleiding van de validatie van de Lee cardiac risk index publiceren Kertai et al. in 2005 een risicomodel, waarin niet alleen de kans op cardiale complicaties, maar ook de kans op niet-cardiale complicaties kan worden voorspeld. Dit model is gebaseerd op een retrospectieve analyse van 2310 vaatchirurgische patiënten. In het onderstaande risico score model wordt het risico voorspeld op cardiale, maar ook niet-cardiale complicaties bij vaatchirurgische ingrepen:

**Tabel 6: Risico score model voor cardiale en niet-cardiale complicaties bij vaatchirurgische ingrepen (Kertai et al. 2005)**

<b>Chirurgische behandeling</b>	
Hoogrisico operatie	+43
Hoog tot gemiddeld risico operatie	+26
Laag tot gemiddeld risico operatie	+15
Laagrisico operatie	0
<b>Klinische voorgeschiedenis</b>	
Ischemische hartziekte	+13
Hartfalen	+14
Cerebrovasculair accident	+10
Nierfunctiestoornissen	+16
COPD	+7
<b>Langdurige medicatie</b>	
Beta-blokker gebruik	-15
Statine gebruik	-10

De totale risico score wordt in onderstaande figuur gecorreleerd met de kans op perioperatieve “all-cause” mortaliteit.

**Figuur 1: Totale risico score in relatie met perioperatieve “all-cause” mortaliteit**

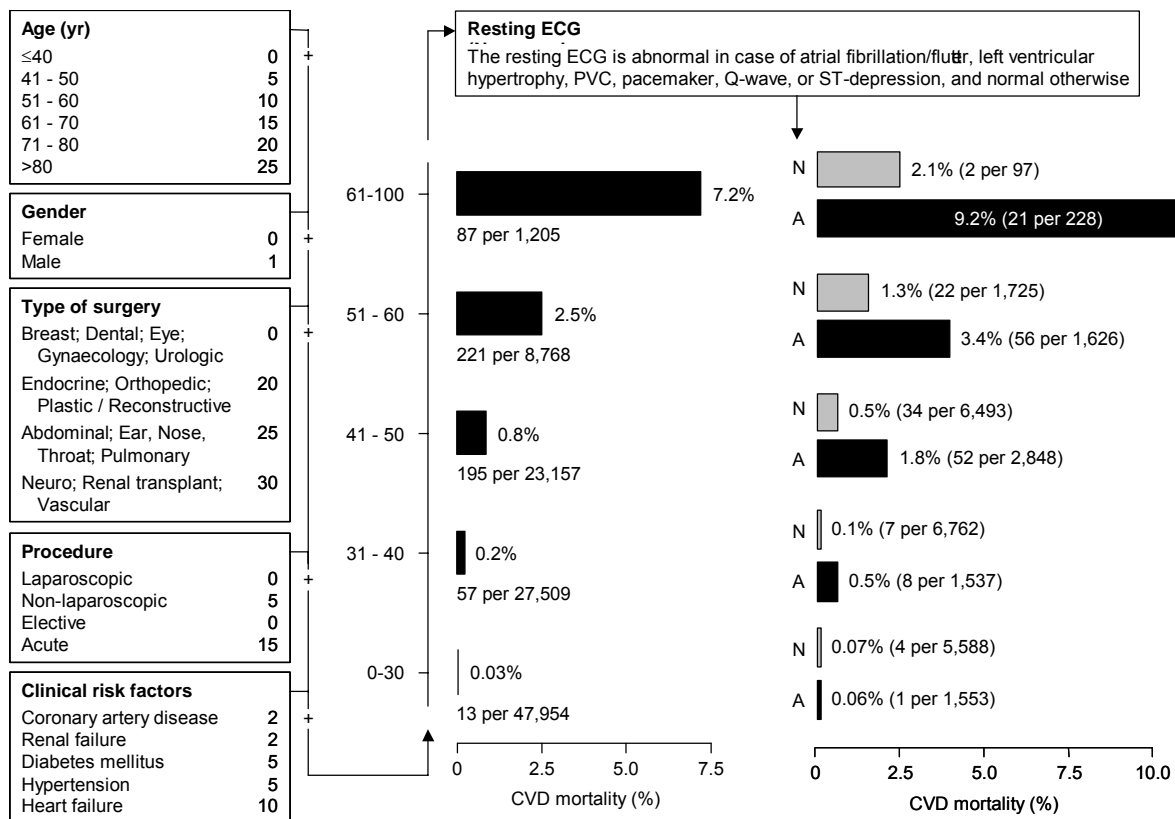


Het belangrijkste nadeel van bovenstaande model is dat het is gebaseerd op vaatchirurgische ingrepen en derhalve niet toepasbaar op niet-vaatchirurgische ingrepen.

### Model Boersma/Poldermans

Uit de analyses van Boersma en Kertai is een eenvoudig schema ter bepaling van de kans op perioperatieve cardiovasculaire mortaliteit bij niet-cardiale chirurgie te destilleren en is gebaseerd op eerder genoemde validatie van de Lee cardiac risk index en de retrospectieve analyse van 108.593 patiënten die in het Erasmus MC niet-cardiale chirurgie ondergingen in de periode van 1991-2000.

**Figuur 2: Model Boersma/Poldermans: kans op perioperatieve cardiovasculaire mortaliteit bij niet-cardiale chirurgie**



### Conclusie

<b>Niveau 2</b>	<p>Het is aannemelijk dat het vooraf inschatten van de kans op cardiale complicaties bij niet-cardiale chirurgie mogelijk en nuttig is.</p> <p><i>B Lee et al. 1999, Boersma et al. 2005, Kertai et al. 2005</i></p>
-----------------	--

### Overige overwegingen

De meest gebruikte en meest gevalideerde methode om de kans op cardiale complicaties bij niet-cardiale chirurgie in te schatten is de Lee cardiac risk index. De meest nauwkeurige inschatting kan waarschijnlijk verricht worden met behulp van de methode die door Boersma en Poldermans is ontwikkeld. Dit laatste model heeft het voordeel van meer nauwkeurigheid omdat ook de leeftijd in het voorspellingsmodel is opgenomen, alsmede dat het model is gebaseerd op de data van Nederlandse patiënten.



## Aanbeveling

Om het risico op cardiale complicaties bij niet-cardiale chirurgie te voorspellen zijn zowel de Lee Cardiac Risk Index als het Model Boersma/Poldermans te gebruiken.

## Literatuur

- Boersma E, Kertai MD, Schouten O, et al. Perioperative cardiovascular mortality in noncardiac surgery: Validation of the Lee cardiac risk index. *Am J Med* 2005;118:1143-1149.
- Detsky AS, Abrams HB, Mslaughlin JR, et al. Predicting cardiac complications in patients undergoing noncardiac surgery. *J gen Intern med* 1986;1:211-219.
- Eagle KA, Froehlich JB. Reducing cardiovascular risk in patients undergoing noncardiac surgery. *N Engl J Med* 1996;335:1761-1763.
- Goldman L, Caldera DL, Nussbaum SR, et al. Multifactorial index of cardiac risk in noncardiac surgical procedures. *N Engl J Med* 1977;297:845-850.
- Kertai MD, Boersma E, Klein J, et al. Optimizing the prediction of perioperative mortality in vascular surgery by using a customized probability model. *Arch Intern Med* 2005;165:898-904.
- Lee TH, Marcantonio ER, Mangione CM, et al. Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. *Circulation* 1999;100:1043-1049.
- Mangano DT. Perioperative cardiac morbidity. *Anesthesiology* 1990;72:153-184.

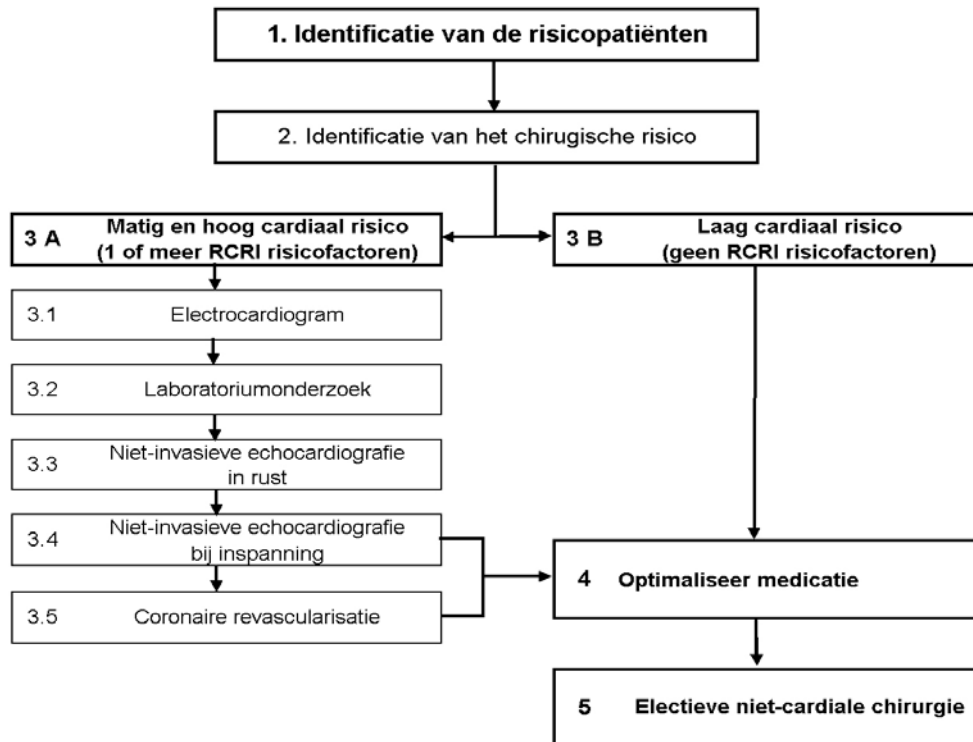
## 1.3 Diagnostisch onderzoek

### Uitgangsvraag 3

*Welke diagnostisch(e) onderzoek(en) dient bij voorkeur uitgevoerd te worden om de kans op cardiale complicaties bij patiënten die een niet cardiale operatie ondergaan vast te stellen?*

### Inleiding

Als de preoperatieve beoordeling wijst op een verhoogd cardiaal risico of als er bewijs is voor of verdenking op coronairlijden (= CAD) tijdens het lichamelijk onderzoek zoals bijvoorbeeld bij perifeer arterieel vaatlijden, klepafwijkingen, ritmestoornissen of systolische linker ventrikel disfunctie, moet verder cardiaal onderzoek overwogen worden. Voor uitvoering van de preoperatieve beoordeling wordt verwezen naar de ACC/AHA richtlijn over perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery (Fleischer 2007). Bij de preoperatieve evaluatie kijkt men naar pathofysiologische veranderingen, klinische symptomen, inspanningstolerantie, risicofactoren, soort operatie, medicatiegebruik en de resultaten van aanvullend onderzoek (figuur 3). Onstabiele cardiale condities zoals onstabiele coronairsyndromen, decompensatio cordis, ernstige ritmestoornissen en ernstige klepafwijkingen, dienen te zijn geëvalueerd en behandeld voor de niet-cardiale ingreep.



**Figuur 3: De preoperatieve evaluatie van de cardiale risicopatiënt. Een laag cardiaal risico komt overeen met 0, een matig met 1-2 en hoog met  $\geq 3$  RCRI risicofactoren. De laboratoriumbepalingen die een relatie hebben met de perioperatieve behandelingsuitkomst zijn: glucose, HbA<sub>1c</sub>, kreatinine, hsCRP en NT-proBNP. Als de evaluatie een matig of hoog risico laat zien, gaan in dit model echocardiografie in rust en bij inspanning vooraf aan het verdere beleid, omdat er geen *evidence* is dat een andere functietest beter is.**

Er zijn diverse non-invasieve testen bestudeerd en beschreven voor de evaluatie van het perioperatieve risico van patiënten die een niet-cardiale operatie ondergaan. De meest voorkomende keuze voor het opsporen van myocardischemie is inspanningselektrocardiografie. De voordelen van deze test zijn dat het een schatting geeft van de functionele capaciteit en myocardischemie detecteert door veranderingen in het ECG en hemodynamische respons. De beperkingen van deze techniek zijn echter dat pre-existente afwijkingen op het rust electrocardiogram een betrouwbare ST-segment analyse uitsluiten. Bovendien hebben patiënten vaak een beperkte inspanningscapaciteit vanwege ouderdom en niet cardiale ziekten zoals perifeer vaatlijden, artrose and chronische obstructieve longziekten.

In de loop der tijd zijn daarom verschillende niet-invasieve en bovendien niet-inspanningsafhankelijke technieken ontwikkeld om preoperatief myocardischemie te detecteren. Veel gebruikte technieken zijn myocardperfusie-scintigrafie en farmacologische stress echocardiografie. Met deze technieken spoort men ischemische verschijnselen zoals hypoperfusie en systolische linker kamer disfunctie op die beide vroeg in de ischemische cascade plaats vinden.

Een nieuwe toepassing is MRI en de recent geïntroduceerde multi-slice CT techniek. Deze laatste techniek maakt visualisatie van atherosclerose mogelijk door middel van het meten van de hoeveelheid kalk in de coronairarterien en het zichtbaar maken van de coronairvaten.

## Samenvatting van de literatuur

Perioperatieve ischemie is de meest voorkomende complicatie bij patiënten die een niet cardiale operatie ondergaan. Adequate perioperatieve cardiale risicostratificatie is daarom van belang zodat het beleid hierop kan worden aangepast.

Een adequate preoperatieve beoordeling bestaat ten eerste uit het verkrijgen van het medische verleden en een uitgebreid lichamelijk onderzoek. Zo kan een aortaklepstenose worden herkend gedurende het lichamelijke onderzoek door de aanwezigheid van een laag-frequente, systolische ejectiesouffle. Van Klei et al. onderzochten prospectief de prevalentie van een hartgeruis bij 2522 achtereenvolgende chirurgische patiënten gedurende de preoperatieve evaluatie (van Klei 2006). Ze vonden een prevalentie van 4.2% (95%BI 3.5-5.1). Van 79% van de patiënten met een souffle en een echocardiografische diagnose, hadden 58 van de 83 patiënten klepafwijkingen (Positive Predictive Value 70%, 95%BI 59%-79%). Bovendien vonden ze geen klepafwijkingen bij patiënten jonger dan 40 jaar. Bij alle patiënten boven de 40 jaar met verdenking op aortaklepstenose, die gepland staan voor een niet cardiale chirurgische ingreep, zou daarom zeker echocardiografisch onderzoek uitgevoerd moeten worden. Electieve patiënten met een ernstige aortaklepstenose ondergaan vaak eerst klepchirurgie. Een aortaklepstenose is vaak geassocieerd met CAD. Preoperatieve inspannings- of farmacologische stresstesten kunnen de patiënten met een verhoogde kans op CAD identificeren.

### *Rust - Elektrocardiografie*

Bij de patiënten met vastgesteld coronairlijden bevat het rust ECG belangrijke prognostische waarde voor lange termijn. In de studie van Lee et al was de aanwezigheid van een pathologische "Q-wave" op het preoperatieve ECG één van de belangrijke variabelen geassocieerd met een verhoogde kans op ernstige cardiale complicaties. Pathologische "Q-waves" werden gevonden bij 17% van de 4135 patiënten van 50 jaar en ouder die een hoog risico operatie ondergingen. Een recente studie die retrospectief de prognostische waarde van routine preoperatieve elektrocardiografie bij 28.457 niet-cardiale operaties onderzocht, bevestigde deze bevindingen (Noordzij 2006). Patiënten met abnormale ECG bevindingen hadden een hogere incidentie cardiovasculaire mortaliteit dan degene met een normaal ECG (1.8% vs. 0.3%, gecorrigeerde OR 4.5, CI 3.3-6.0). De toegevoegde waarde van ECG bevindingen bleek echter beperkt te zijn bij patiënten die laag risico chirurgie ondergaan. Een gerandomiseerde studie van Schein et al. (2000) bij 18.189 patiënten, die een cataract operatie ondergingen, toonde ook geen voordeel van het routinematig preoperatief verkregen ECG.

### *Holter ECG*

Het gebruik van ambulante 24-uurs ECG registratie voor perioperatieve cardiale risicoschatting is voor het eerst beschreven door Raby et al. (1989). Zij rapporteerden een sensitiviteit van 75% en een specificiteit van 83% voor het voorspellen van cardiale dood en het niet-fatale myocardinfarct. Latere studies en ook een grote meta-analyse lieten lagere waarden zien (Kertai 2003). In totaal 8 studies met 893 patiënten werd een sensitiviteit van 52% (21-84%) en een specificiteit van 70% (57-83%) gerapporteerd. De voordelen van de test zijn dat deze niet belastend en makkelijk uitvoerbaar is (Rose et al 1993).

### *Inspannings electrocardiografie*

Het inspannings ECG is een veelgebruikte en goedkope screeningsmethode voor coronair vaatlijden en wordt tevens vaak gebruikt voor de preoperatieve cardiovasculaire risicoschatting bij patiënten die niet-cardiale chirurgie ondergaan. De test geeft een schatting van de functionele capaciteit, de haemodynamische respons en detecteert myocard ischemie door middel van ST-segment veranderingen. Bij vasculaire chirurgie is veel onderzoek verricht naar de prognostische waarde van het inspannings ECG. Een grote meta-analyse geeft een sensitiviteit van 74% (60-88) en een specificiteit van 69% (60-78) voor de test bij patiënten die een vaatoperatie moeten ondergaan (Kertai 2003). Een belangrijke beperking van deze methode is echter dat pre-existente electrocardiografische afwijkingen een betrouwbare ST-segment analyse kunnen uitsluiten.

### *Myocardperfusiescintigrafie*

Detectie van coronairlijden met behulp van myocardperfusiescintigrafie is gebaseerd op een verschil in bloedstroomdistributie door het myocard. Deze verschillen in doorbloeding kunnen verklaard worden door insufficiënte coronaire bloedvoorziening ten gevolge van coronaire stenoses. Myocardperfusiescintigrafie wordt gebruikt in combinatie met inspannings- of farmacologische stress om CAD te diagnostiseren. Wanneer de myocardperfusie is vergroot door vasodilatatie met bijvoorbeeld dipyridamol, verschijnen geïnfarceerde gebieden als irreversibele afwijkingen terwijl ischemisch myocard zichtbaar is als reversibele afwijkingen. Reversibele afwijkingen zijn efficiënte markers van het myocard at risk en zijn duidelijk geassocieerd met cardiale complicaties. Een recente meta-analyse van Etchells et al (2002) bestudeerde de prognostische waarde van semi-kwantitatieve dipyridamol myocard perfusiescintigrafie ter voorspelling van het perioperatieve cardiale risico bij patiënten die niet-cardiale vaatchirurgie ondergingen. Bij totaal 1179 patiënten uit 9 studies vonden ze dat reversibele afwijkingen in minder dan 20% van de myocardsegmenten niet significant geassocieerd waren met een verhoogde kans op perioperatieve mortaliteit of een niet-fataal myocardinfarct. Reversibele afwijkingen in meer dan 20% van de myocardsegmenten was geassocieerd met een significant hogere kans op cardiale complicaties. Dit risico nam progressief toe met het aantal aangedane segmenten. De meta-analyse van Kertai (2003) bij vaatchirurgie vond een sensitiviteit van 83% maar slechts een specificiteit van 49%.

### *Stress Echocardiografie*

Stress echocardiografie met behulp van farmacologische stress zoals dobutamine is een veelgebruikte niet-invasieve preoperatieve screeningsmethode (Fleisher 2007). Gedurende de dobutamine-infusie nemen de contractiliteit en hartfrequentie toe, waardoor ook de zuurstofbehoefte van het myocard toeneemt. Deze effecten resulteren in myocardischemie en systolische contractiliteitsstoornissen bij ernstige stenosen in de coronairvaten. Dobutamine-stress-echocardiografie blijkt uit diverse studies een bruikbaar instrument voor preoperatieve cardiale risicofraterificatie bij patiënten die een niet-cardiale vaatoperatie ondergaan (Sicari 2002). Dobutamine stress echocardiografie heeft een zeer hoge negatief voorspellende waarde en een lagere positief voorspellende waarde.

De meta-analyse van Kertai (2003) van 850 patiënten afkomstig uit 8 studies geeft een gewogen sensitiviteit van 85% (95% BI 74%-97%) en een specificiteit van 70% (95% BI 62%-

79%) voor dobutamine-stress-echocardiografie voor voorspelling van perioperatieve cardiale complicaties. Een recente andere meta-analyse (Beattie 2006) analyseerde de voorspellende waarde van farmacologische stress-test in vergelijking met myocardperfusiescintigrafie. Deze meta-analyse omvatte 25 studies (3373 patiënten) over dobutamine- of dipyridamol-stress-echocardiografie. De likelihoodratio van een perioperatieve cardiale complicatie bij een positief stress-echocardiogram was in deze studie 4.09 (95% BI 3.21-6.56).

#### *Vergelijking verschillende testen*

De prognostische waarde van de diverse technieken voor de perioperatieve cardiale risicoschatting is uitgebreid onderzocht bij vaatpatiënten een bekende hoog risico populatie. Een recente meta-analyse vergelijkt zes verschillende diagnostische onderzoeken op prognostische accuraatheid om het perioperatieve cardiale risico te voorspellen bij patiënten die een grote vaatoperatie ondergaan (Kertai 2003). Met behulp van een nieuwe meta-analyse methode werd op een systematische wijze de gegevens van de beschikbare literatuur samengevat. Uiteindelijk voldeden 58 onderzoeken met in totaal 8,119 patiënten aan de inclusiecriteria. Dobutamine-stress-echocardiografie liet een positieve trend zien voor een betere diagnostiek in vergelijking met andere onderzoeken, maar verschilde alleen statistisch significant met myocardperfusiescintigrafie.

Beattie et al (2006) voerde een meta-analyse uit van 68 studies waarbij thalliumimaging werd vergeleken met stress-echocardiografie bij in totaal 10.049 niet-cardiale chirurgie patiënten. De auteurs concludeerden dat stress-echocardiografie verkozen zou moeten worden boven thalliumimaging om postoperatieve complicaties te voorspellen vanwege de betere negatief voorspellende waarde. Een bijkomend voordeel van farmacologische stress-echocardiografie is dat het onderzoek tevens informatie geeft over het eventuele bestaan van kleppathologie en over de linkerventrikelfunctie in rust.

Er kan echter geen uitsluitel gegeven worden welke test de voorkeur heeft en daarom wordt aanbevolen die test te gebruiken waar men de meeste ervaring mee heeft.

#### **Conclusie**

<b>Niveau 4</b>	Er kan op basis van de huidige literatuur geen uitsluitel gegeven worden welke preoperatieve test de voorkeur heeft bij de voorspelling van perioperatieve cardiale complicaties bij patiënten die niet-cardiale chirurgie moeten ondergaan.  <i>D Fleisher 2007</i>
-----------------	--

#### **Aanbeveling**

De werkgroep geeft het advies om die diagnostische test te gebruiken waar men de meeste ervaring mee heeft.
---

#### **Literatuur**

- Beattie WS, Abdelnaem E, Wijeyesundera DN, Buckley DN. A Meta-Analytic Comparison of Preoperative Stress Echocardiography and Nuclear Scintigraphy Imaging. *Anesth Analg* 2006;102:8-16.

- Etchells E, Meade M, Tomlinson G, Cook D. Semiquantitative dipyridamole myocardial stress perfusion imaging for cardiac risk assessment before noncardiac vascular surgery: A meta-analysis. *Journal of Vascular Surgery*. 2002;36(3):534-40.
- Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, Calkins H, Chaikof E, Fleischmann KE, et al. ACC/AHA 2007 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Care for Noncardiac Surgery: Executive Summary. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery). *Circulation* 2007 Oct; 116: 1971-1996.
- Kertai MD, Boersma E, Bax JJ, Heijnenbrok-Kal MH, Hunink MG, L'Talien G J, et al. A meta-analysis comparing the prognostic accuracy of six diagnostic tests for predicting perioperative cardiac risk in patients undergoing major vascular surgery. *Heart*. 2003 Nov;89(11):1327-34.
- Noordzij PG, Boersma E, Bax JJ, Feringa HH, Schreiner F, Schouten O, et al. Prognostic value of routine preoperative electrocardiography in patients undergoing noncardiac surgery. *Am J Cardiol*. 2006 Apr 1;97(7):1103-6.
- Raby K, Goldman L, Creager M, Cook E, Weisberg M, Whittmore A, et al. Correlation between preoperative ischemia and major cardiac events after peripheral vascular surgery. *N Engl J Med*. 1989 November 9, 1989;321(19):1296-300.
- Rose EL, Liu XJ, Henley M, Lewis JD, Raftery EB, Lahiri A. Prognostic value of onvasive cardiac tests in the assessment of patients with peripheral vascular disease. *American Journal Cardiology*. 1993;71(1):40-44.
- Schein OD, Katz J, Bass EB, Tielsch JM, Lubomski LH, Feldman MA, et al. The value of routine preoperative medical testing before cataract surgery. *Study of Medical Testing for Cataract Surgery*. *N Engl J Med*. 2000 Jan 20;342(3):168-75.
- Sicari R, Ripoli A, Picano E, Pulignano G, Minardi G, Rossi E, et al. Long-term prognostic value of dipyridamole echocardiography in vascular surgery: a large-scale multicenter study. *Coron Artery Dis*. 2002 Feb;13(1):49-55.
- van Klei WA, Kalkman CJ, Tolsma M, Rutten CL, Moons KG. Pre-operative detection of valvular heart disease by anaesthetists. *Anaesthesia*. 2006 Feb;61(2):127-32.

## 1.4 Niet-cardiale complicaties

### Uitgangsvraag 4

*Welke niet-cardiale complicaties gaan gepaard met cardiale complicaties bij patiënten die een niet-cardiale operatie ondergaan?*

#### Inleiding

Niet-cardiale complicaties kunnen gepaard met cardiale complicaties bij patiënten die een niet-cardiale operatie ondergaan. Deze complicaties zorgen dan voor een aanzienlijke morbiditeit en mortaliteit bij deze groepen van patiënten. Over de samenhang tussen het optreden van niet-cardiale complicaties en cardiale complicaties bij patiënten die niet-cardiale chirurgie hebben ondergaan bestaat weinig literatuur.

#### Samenvatting van de literatuur

In een prospectieve cohortstudie van 3970 patiënten met een leeftijd van boven 50 jaar werd een relatie aangetoond tussen het optreden van cardiale- en niet-cardiale complicaties bij patiënten die een niet-cardiale operatie hadden ondergaan (Fleischmann 2003). Bij 2 % (84) van de patiënten trad als eerste een cardiale complicatie op. Van deze 84 patiënten had ver-

volgens 48% ook een niet-cardiale complicatie. Bij 13% trad een niet-cardiale complicatie als eerste op en bij 8% van deze groep ontstond ook een cardiale complicatie. Bij analyse bleken patiënten met een perioperatieve cardiale complicatie een grotere kans te hebben op het ontstaan van een niet-cardiale complicatie (aangepaste Odds Ratio 6,4 (95% CI 3,9-10,6)). Patiënten met een niet-cardiale complicatie bleken ook een grotere kans te hebben op het ontstaan van een cardiale complicatie (aangepaste Odds Ratio 5,3 (95 % CI 3,3-8,8)). De meest voorkomende cardiale complicaties die optraden waren: longoedeem gevolgd door myocardinfarct, ventrikelfibrilleren en cardiac arrest. De niet-cardiale complicaties die optraden waren: wondinfecties, delier, respiratoir falen waar voor intubatie en beademing noodzakelijk was, diepe veneuze trombose en pneumonie. Ondanks de gevonden samenhang tussen de niet-cardiale en de cardiale complicaties wordt in deze studie geen pathofysiologische verklaring gegeven voor de bevindingen. Uit deze studie blijkt niet dat de genomen maartregelen ter voorkoming van postoperatieve cardiale complicaties effect hebben op het optreden van niet-cardiale complicaties.

In een andere studie werd bij een groep patiënten, die een niet-cardiale operatie onderging, met verhoogde kans op het optreden van perioperatieve cardiale complicaties aangetoond dat het optreden van postoperatieve infecties en sepsis vaker voorkomen in de groep met perioperatieve myoardischemie 40% versus 17% ( $p < 0,001$ ). De infectie gerelateerde mortaliteit was niet significant verschillend in de groep met postoperatieve myoardischemie (78% versus 50%,  $p < 0,32$ ) (Spies 2002). Ook blijkt dat vroege cytokinerelease (Interleukine 6 en 10), is geassocieerd met het ontwikkelen van infecties en sepsis in de postoperatieve periode.

In een andere studie heeft 28% van de patiënten zowel cardiale als pulmonale complicaties en hebben patiënten met een postoperatieve pneumonie een 7,5 maal grotere kans op een myocardinfarct (Lawrence 1995, Arozullah 2001).

### Conclusies

<b>Niveau 3</b>	Er zijn aanwijzingen dat cardiale complicaties bij niet-cardiale chirurgie gepaard gaan met een verhoogde kans op niet-cardiale complicaties. Eveneens zijn er aanwijzingen dat niet-cardiale complicaties gepaard gaan met een verhoogde kans op cardiale complicaties.  <i>C Fleischmann 2003, Spies 2002</i>
<b>Niveau 3</b>	Er zijn aanwijzingen dat het optreden van postoperatieve infecties en sepsis vaker voorkomen in de groep met perioperatieve myoardischemie.  <i>C Spies 2002</i>

### Overige overwegingen

Het is niet bewezen dat maatregelen die perioperatieve cardiale complicaties kunnen voorkomen ook beschermen tegen het optreden van niet-cardiale complicaties (Fleischmann 2003, Lawrens 2003). Traumapatiënten hebben ook een grote kans op cardiale complicaties (Martin 2005). Een retrospectieve studie van 1081 traumapatiënten op de intensive care afdeling laat zien dat 29% een verhoogde troponine-I-concentratie (cTnI >1,2 ng/ml) heeft en dat dit probleem niet specifiek geassocieerd is met het thoraxtrauma, maar met de stressreactie en de ernst van het trauma. Cardiale complicaties treden op bij 2,7% van de patiënten met een normaal cTnI, bij 7,3% van de patiënten met een cTnI van 1,3-5 ng/ml en bij 12,9% van de patiënten met een cTnI > 5 ng/ml ( $p < 0,001$ ). Niet cardiale complicaties traden op bij respectievelijk 29%, 41% en 45% ( $p < 0,001$ ) van de patiënten in de groepen met een verhoogde cTnI. Preventief gebruik van bèta-blokkers was geassocieerd met 50% reductie in mortaliteit bij patiënten met een verhoogde TnI (16% versus 38%;  $p < 0,01$ ).

### Aanbeveling

De werkgroep adviseert om de maatregelen die genomen worden om de cardiale complicaties te voorkomen ook toe te passen ter vermindering van niet-cardiale complicaties na niet-cardiale chirurgie.

### Literatuur

- Arozullah AM, Khur SF, Henderson WG, Daley J. Development and validation of a multifactorial risk index for predicting postoperative pneumonia after major noncardiac surgery. *Ann Intern Med* 2001; 135: 847-857.
- Fleischmann KE, Goldman L, Young B, et al. Association between Cardiac and Noncardiac Complications in Patients Undergoing Noncardiac Surgery: Outcomes and Effects on Length of Stay. *Am J Med.* 2003;115:515-520.
- Lawrence VA, Hilsenbeck SG, Mulrow CD et al. Incidence and hospital stay for cardiac and pulmonary complications after abdominal surgery. *J Gen Intern Med* 1995; 10:671-678.
- Lawrence VA. The relation between postoperative cardiac and noncardiac complications: pathophysiological dominoes or doubles tennis? *Am J Med* 2003; 115:580-581.
- Martin M, Mullenix P, Rhee P et al. Troponin increases in the critically injured patient: mechanical trauma or physiologic stress? *J Trauma* 2005; 59: 1086-1091.
- Spies CD, Kern H, Schroder T, Sander M, et al. Myocardial Ischemia and Cytokine Response Are Associated with Subsequent Onset of Infections After Noncardiac Surgery. *Anesth Analg* 2002;95:9-18.

## 1.5 Organisatorische methoden en middelen

### Uitgangsvraag 5

*Welke organisatorische methoden en middelen kunnen ingezet worden ter preventie van perioperatieve cardiale complicaties bij patiënten die een niet-cardiale operatie ondergaan?*

### Inleiding

Van oudsher is de snijdende specialist verantwoordelijk voor het preoperatieve onderzoek en de verslaglegging daarvan. De anesthesioloog kreeg de preoperatieve gegevens van de patiënt meestal één dag voor de ingreep, waarna deze zich een beeld vormde van de ge-



zondheidstoestand van de patiënt. De anesthesietechniek werd door de anesthesioloog gekozen en besproken met de patiënt. Soms werd er nog aanvullend onderzoek verricht, als dit op zeer korte termijn kon worden gerealiseerd. Als er onvoldoende gegevens beschikbaar waren of als de patiënt niet adequaat was voorbereid om de ingreep te ondergaan, had de anesthesioloog twee mogelijkheden: de ingreep niet door laten gaan of de patiënt onder suboptimale omstandigheden behandelen. Beide behandelingsopties waren niet optimaal en droegen niet bij aan verbetering van de kwaliteit van zorg.

In de jaren 80 komt de discussie op gang over de waarde en inhoud van het preoperatief onderzoeken en wie er verantwoordelijk is voor het preoperatieve onderzoek. Dit heeft uiteindelijk geleid tot enorme verbeteringen in de preoperatieve zorg. Anesthesiologen werden verantwoordelijk voor de preoperatieve anesthesiologische evaluatie van patiënten en hebben daarmee de mogelijkheid gekregen hun patiënten ruim voor de operatie (poliklinisch) te optimaliseren.

### **Samenvatting van de literatuur**

In 1997 brengt de Gezondheidsraad een rapport uit over het preoperatieve onderzoek. Zij adviseert om het preoperatieve onderzoek ruim voor de operatiedatum poliklinisch te laten plaatsvinden onder medeverantwoordelijkheid van een anesthesioloog.

De Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie (NVA) publiceert in 2003 haar standpunt ten aanzien van het preoperatieve onderzoek. Hierin worden de volgende onderdelen belangrijk geacht::

- Het beoordelen van de door de operateur aangeleverde gegevens
- Het afnemen van de anesthesiologische anamnese
- Het verrichten van aanvullende lichamelijk onderzoek
- Het op indicatie verrichten van aanvullend laboratorium- of functieonderzoek
- Het maken van een risico-inschatting
- Adviezen geven over optimalisatie van de conditie van de patiënt
- Samen met de operateur opstellen van een peri-operatief behandelplan
- Voorlichting conform WGBO

#### *Preoperatieve screeningspolikliniek (POS)*

Het preoperatief onderzoek is een belangrijke taak van zowel de anesthesioloog als van de andere betrokken specialisten. Het doel is peri-operatieve morbiditeit en mortaliteit voorkomen en indien mogelijk de lange termijnprognose verbeteren, maar ook om de patiënt te informeren en zijn/haar angsten te bespreken. Het preoperatief onderzoek is dus niet alleen een medisch-technisch oordeel over risico-inschatting, optimalisatie en keuze van de anesthesietechniek, maar betreft het ook een medisch-professioneel oordeel waarin – in nauwe samenspraak tussen arts en patiënt – een zorgvuldige afweging wordt gemaakt over het te volgen medische beleid.

Patiënten die een electieve ingreep ondergaan worden enkele weken voor de geplande ingreep gezien op een anesthesiologisch spreekuur. Belangrijke uitgangspunten bij het opzetten van een POS polikliniek zijn de volgende:

- Verbetering van kwaliteit van preoperatief onderzoek

- Meer efficiëntie bij de opnameprocedure
- Toename tevredenheid van de patiënt
- Preoperatief optimaliseren van de conditie van de patiënt
- Kortere opnameduur preoperatief
- Minder afgezegde of uitgestelde operaties
- Gericht preoperatief laboratorium- en functieonderzoek (bij voorkeur protocollair)
- Kosten effectiviteit

Behalve dat de POS polikliniek tot een verbetering van kwaliteit lijkt te leiden, lijken de POS poliklinieken kostenbesparend te zijn (Rutten 1995, Van Klei 2002, Smelt 2003). Helaas geeft de bestaande literatuur geen exacte gegevens over de mate van kostenbesparing. Een ander probleem is het ontbreken van adequate klinische richtlijnen voor preoperatief onderzoek.

#### *Implementatie van de POS polikliniek in Nederland*

In 2005 verscheen een ZonMW rapport van Kerckamp (2005) over de implementatie van POS poliklinieken in Nederland. Hieruit kwam naar voren dat in 2000 ongeveer 50% van de Nederlandse Ziekenhuizen reeds een gedeeltelijke of volledige POS polikliniek hadden ingesteld. In 2004 was dit gestegen naar 74%. Het aantal ziekenhuizen met een volledige POS polikliniek was toegenomen van 20% naar 52%

Belemmerende factoren bij de implementatie van een POS polikliniek kunnen worden veroorzaakt door een domeinstrijd tussen anesthesiologen en internisten. Uit het onderzoeksrapport van Kerckamp (2005) kwam als meest belemmerende factor het ontbreken van financiering en de moeilijkheid om anesthesiologen in te roosteren op de POS polikliniek naar voren. Een bijkomend probleem is ook dat in de literatuur adequaat klinisch onderzoek ontbreekt dat klinische richtlijnen voor preoperatief onderzoek zou kunnen ondersteunen.

#### **Conclusies**

<b>Niveau 3</b>	<p>Het instellen van een preoperatieve screeningspolikliniek lijkt te leiden tot kostenbesparing door gericht preoperatief laboratorium- en functieonderzoek, kortere preoperatieve opname duur en minder afgezegde operaties.</p> <p><i>C Rutten 1995, Van Klei 2002, Smelt 2003</i></p>
<b>Niveau 3</b>	<p>Het instellen van een preoperatieve screeningspolikliniek, onder leiding van de anesthesiologie, is een organisatorische methode die een rol kan spelen bij de preventie van perioperatieve cardiale complicaties bij patiënten die een niet-cardiale operatie ondergaan.</p> <p><i>C Rutten 1995, Van Klei 2002, Smelt 2003</i></p>

#### **Overige overwegingen**

Om te streven naar klantvriendelijkheid is het wenselijk de POS polikliniek in te stellen als een zogenaamd inloopspreekuur. Hierbij is het van belang dat alle patiënten preoperatief

worden gezien en indien mogelijk ook spoedpatiënten binnen de kantooruren. Er moet naar worden gestreefd de preoperatieve screening in één bezoek af te ronden. Dit kan alleen maar als er heldere protocollen en duidelijke afspraken zijn gemaakt over de preoperatieve screening en eventuele behandeling.

### **Aanbeveling**

De werkgroep ondersteunt het instellen van POS klinieken en is van mening dat het preoperatieve anesthesiologische onderzoek ruim voor de operatiedatum moet plaats vinden zodat adequaat poliklinisch onderzoek en optimalisatie mogelijk zijn.

### **Literatuur**

- Gezondheidsraad: Commissie preoperatief onderzoek. Preoperatief onderzoek: een herijking van de uitgangspunten. 1997/02. 1997. Rijswijk.
- Kerckamp HEM, van Klei WA, Rutten CLG, Klazinga NS, Moons KGM, van Linge RH, et al. Bevorderende en belemmerende factoren bij de implementatie van een POS poli in de Nederlandse ziekenhuizen. Utrecht 2005. Zon MW project 2300.0034
- Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie. Verenigingsstandpunt NVA. Utrecht: NVA, 2003: 113-130.
- Rutten C, Post D, Smelt WLH. Het poliklinische preoperatieve onderzoek door de anesthesioloog. Minder preoperatieve verrichtingen en preoperatieve opnamedagen. Ned Tijdschr Geneesk 1995;139:128-136.
- Smelt WLH, Simons FJNA, Rutten CLG, Jonker DR, Keizer G, de Gier A, et al. Preoperatief onderzoek: Tien jaar ervaring met het "Zwolse model". Ned Tijdschr Anesthesiologie 2003;16:94-102.
- Van Klei WA, Moons KG, Rutten CL, Schuurhuis A, Knape JT, Kalkman CJ, et al. The effect of outpatient preoperative evaluation of hospital inpatients on cancellation of surgery and length of hospital stay. Anesth Analg 2002;94:644-649.

## **1.6 Verrichten van niet-cardiale chirurgie**

### **Uitgangsvraag 6**

*Is pre-operatieve coronaire revascularisatie effectief?*

#### **Inleiding**

Cardiale complicaties vormen de belangrijkste oorzaak van perioperatieve morbiditeit en mortaliteit. In Nederland worden jaarlijks 1.2 miljoen operaties verricht, waarbij in de perioperatieve periode ongeveer 12.000 (1%) patiënten komen te overlijden, waarvan ongeveer 3.600 (0.3%) aan cardiovasculaire complicaties (Boersma 2005). De incidentie van perioperatieve cardiale complicaties in Nederland is vergelijkbaar met die in de Verenigde Staten van Amerika, waar jaarlijks 26 miljoen ingrepen worden verricht en 78.000 (0.3%) fatale cardiovasculaire complicaties optreden (Grayburn 2003). In de eerste dertig dagen na de operatie kan de kans op cardiale dood, myocardinfarct of hartfalen oplopen tot 10%, afhankelijk van het type operatie en de aanwezigheid van onderliggend coronairlijden (Magano 1990).

Ten einde een goed begrip te hebben van het eventuele nut van preoperatieve coronaire revascularisatie is het van belang de pathofysiologie van het perioperatieve hartinfarct te

bespreken. Perioperatieve cardiale complicaties treden meestal niet op tijdens de operatie maar gedurende de tweede en derde dag na operatie. Hoewel de pathofysiologie nog niet geheel duidelijk is, zijn er aanwijzingen dat een coronaire plaqueruptuur, gevolgd door trombusformatie en afsluiting van de coronairarterie een belangrijke oorzaak is van deze complicatie, vergelijkbaar met niet operatieve omstandigheden. De kans op een plaqueruptuur met trombose is verhoogd door de stress rond de operatie. De stressrespons resulteert in sterk verhoogde catecholaminewaarden, met als gevolg bloeddrukschommelingen, vaatspasme, verminderde fibrinolytische activiteit, bloedplaatjesactivatie, en daardoor een toename van de stollingsactiviteit. Deze factoren kunnen er voor zorgen dat een voorheen niet significante coronairstenose uitgroeit tot een significante stenose. Myocardischemie kan ook worden veroorzaakt door een verstoorde balans tussen zuurstofbehoefte en -aanbod bij patiënten met een significante coronairstenose. Tachycardie en hypertensie ten gevolge van de stress van de operatie, onderbreking van medicatie met bètablokkers of het gebruik van sympathicomimetica kunnen leiden tot een verhoogde zuurstofconsumptie. De aanwezigheid van een infarct in het subendocardiale gedeelte van het myocard, dat het meest kwetsbaar is voor zuurstof tekort, in tegenstelling tot transmurale infarctering bij acute complete coronair obstructie is hiervoor een aanwijzing. Autopsieresultaten tonen aan dat een coronaire plaqueruptuur en trombusformatie bij 50% van alle fatale infarcten aanwezig is, terwijl een verstoorde balans tussen zuurstofaanbod en -vraag verantwoordelijk is voor de andere helft (Dawood 1996). Ellis bevestigde deze hypothese in een case-control studie bij 63 vaatchirurgische patiënten die preoperatief een coronairangiografie hadden ondergaan. Postoperatieve cardiale complicaties werden zowel ter plaatse van significante obstructieve coronaire afwijkingen, als bij niet significante coronairstenosen niet obstructieve afwijkingen gevonden (Ellis 1996).

### **Samenvatting van de literatuur**

In de literatuur zijn twee grote retrospectieve studies (Hertzer 1984 en Eagle 1997) en twee prospectief gerandomiseerde studies (Mc Falls 2004, Poldermans 2007) over het nut van preoperatieve coronaire revascularisatie gepubliceerd. De uitgangsgedachte is dat coronairafwijkingen leiden tot perioperatieve myocardischemie, en dat behandeling van de belangrijkste of "culprit" coronairstenose cardiale complicaties voorkomt. Hierover bestaat echter geen consensus.

In 1984 heeft Hertzer bij 1001 op een volgende vaatchirurgische patiënten preoperatief een coronairangiografie verricht. Bij 251 patiënten werden ernstige en behandelbare afwijkingen gevonden. Bij deze patiënten werd de indicatie gesteld om een bypass-operatie uit te voeren. Echter de postoperatieve sterfte bij patiënten die na een bypassoperatie een vaatchirurgische operatie ondergingen was onveranderd ten opzichte van patiënten die geen coronaire revascularisatie hadden ondergaan, respectievelijk 1.5% en 1.4% (Hertzer 1984). Er zijn ook retrospectieve gegevens (Eagle 1997) van 3368 patiënten uit de CASS-database (= Coronary Artery Surgery Study-database), die binnen 10 jaar na de revascularisatie een niet cardiale operatie ondergingen. In deze studie werd aangetoond dat de cardiale mortaliteit van een grote vaatoperatie 2,4% was bij patiënten die geen preoperatieve revascularisatie hadden ondergaan. De mortaliteit gerelateerd aan de coronaire revascularisatie was echter 1,3%, terwijl de daaropvolgende vaatchirurgische ingreep een mortaliteit had van 0,9%, zodat de gecombineerde mortaliteit niet significant verminderd was. De onderzoekers concludeerden

dat alleen een verbeterde overleving op lange termijn een reden zou kunnen zijn voor profylactische revascularisatie (Eagle 1997).

Recent zijn twee prospectieve gerandomiseerde studies (Mc Falls 2004, Poldermans 2007) gepubliceerd waarbij het effect van profylactische coronair revascularisatie werd vergeleken met optimale medicamenteuze therapie bij patiënten met bewezen coronairlijden die vaatchirurgie ondergaan.

De Coronary Artery Revascularization Prophylaxis (CARP) studie onderzocht een groep van 5859 patiënten afkomstig uit 18 Veterans Affairs ziekenhuizen. Uit deze groep werden 510 patiënten geselecteerd die in aanmerking kwamen voor coronair revascularisatie voor de operatie; geëxcludeerd werden onder meer patiënten met instabiel coronairlijden, alsmede patiënten met een slechte linker kamerfunctie of een ernstige hoofdstamstenose. De helft van de patiënten werd gerevasculariseerd, terwijl de andere helft optimaal medicamenteus werd behandeld met onder meer bètablokkers, aspirine en statines. Het primaire eindpunt van de studie was lange termijn overleving na de operatie. Er was geen verschil in perioperatieve mortaliteit (3.1% versus 3.4%,  $p=0,87$ ) en mortaliteit na 2.7 jaar (22% versus 23%,  $p=0,92$ ), terwijl ook de incidentie van het perioperatieve myocardinfarct vergelijkbaar was (12% versus 14%,  $p=0,37$ ). Het aantal geïnccludeerde patiënten was onvoldoende om de vraag te beantwoorden of revascularisatie de perioperatieve mortaliteit kan verminderen. Belangrijk is te vermelden dat in de periode van de profylactische coronaire revascularisatie, voor de vaatoperatie, vier patiënten overleden. De conclusie van de studie is dat profylactische coronaire revascularisatie niet geïndiceerd is bij stabiele cardiale patiënten die een hoogrisico operatie moeten ondergaan, met als mogelijke uitzondering de patiënten die werden uitgesloten van de studie (McFalls 2004).

De Dutch Echocardiographic Cardiac Risk Evaluation Applying Stress Echo, DECREASE-V-pilot studie, evalueert het effect van profylactische coronaire revascularisatie, door middel van bypasschirurgie of Percutane Coronaire Interventie (= PCI), bij patiënten met een uitgebreid coronairlijden die een grote vaatoperatie ondergaan. Uit een groep van 1880 patiënten werden patiënten geselecteerd met drie of meerdere cardiale risicofactoren (leeftijd >70 jaar, diabetes mellitus, angina pectoris, myocardinfarct, CVA/TIA, hartfalen of nierfalen). Al deze patiënten ondergingen voor de operatie een stresstest, stressehocardiografie of scan, waarna patiënten met uitgebreide myocardischemie werden gerandomiseerd voor additionele coronair revascularisatie. Alle patiënten werden gedurende de operatie behandeld met bètablokkers met strikte hartfrequentiecontrole door zonodig de dosering aan te passen. Er werd gestreefd naar een hartfrequentie in rust tussen de 60 en 65 slagen per minuut. Alle patiënten die een PCI hadden ondergaan werden onder een combinatie van clopidogrel en aspirine geopereerd. Het eindpunt van de studie was mortaliteit of een myocardinfarct binnen 30 dagen na de vaatoperatie of gedurende de follow-up van één jaar. Van de 430 patiënten met drie of meer risicofactoren hadden er 101 uitgebreide myocardischemie en 49 patiënten ondergingen voor de operatie coronaire revascularisatie. Bij 12 (24%) patiënten was er sprake van 2-taks coronairlijden, bij 33 (67%) een drie-taks coronairlijden en bij 4 (9%) een hoofdstamafwijking. Twee patiënten overleden in de periode tussen de coronaire revascularisatie, maar voor de geplande vaatoperatie ten gevolge van een ruptuur van een aneurysma aorta en een patiënt ontwikkelde een myocardinfarct na een incomplete revascularisatie.

Profylactische coronaire revascularisatie voorkwam geen cardiale complicaties gedurende de eerste 30 dagen na de vaatoperatie.

De oorzaak van de toename van complicaties na coronaire revascularisatie is onduidelijk. In een groep patiënten met een vergelijkbare preoperatieve stresstest uitslag van de CARP studie kon deze toegenomen sterfte niet worden bevestigd. Mogelijk berust de gevonden oversterfte op een te kleine studiepopulatie, immers de studie was niet opgezet om dit verschil met zekerheid aan te tonen dan wel uit te sluiten, maar om gegevens te verzamelen voor de berekening van de studieomvang van een vervolgstudie, waarmee deze vraag wel met zekerheid kan worden beantwoord.

In de periode na de operatie was de incidentie van cardiale complicaties gedurende het eerste jaar in de groep die voor de operatie een profylactische coronaire revascularisatie had ondergaan 49%, versus 44% in de groep die medicamenteus werd behandeld ( $p=0.48$ ). Indien profylactische coronaire revascularisatie een beschermend effect zou hebben, dan zou men dit tenminste in deze populatie verwachten. Immers de meerderheid had een drie-taks coronairlijden, in tegenstelling tot de CARP studie waarbij slechts een minderheid een drie-taks coronairlijden had. De powerberekening verricht met deze studieresultaten toont aan dat een groep van 9.000 patiënten moet worden gescreend waarbij tenminste 2.000 patiënten drie of meer risicofactoren moeten hebben; 600 patiënten zouden uitgebreide myocardi-schemie moeten hebben en moeten kunnen worden gerandomiseerd voor additionele profylactische coronaire revascularisatie.

De aanvankelijke follow-up duur van de geïnccludeerde patiënten, 1 jaar, was onvoldoende lang om de vraag te beantwoorden of een profylactische revascularisatie een verbeterde langetermijn prognose geeft bij deze hoogrisico patiënten (Poldermans 2007). Indien echter de follow-up duur werd verlengd tot 2.5 jaar bleek dat bij patiënten die de vaatoperatie hadden overleefd er een gering voordeel was van preoperatieve coronaire revascularisatie ten opzichte van de medicamenteus behandelde patiënten groep. De incidentie van cardiale dood en hartinfarct was 41% versus 59%,  $p=0.08$  (Schouten 2007). Deze mogelijk gunstige lange termijnresultaten komen overeen met vergelijkbare patiënten uit de CARP studie. Bij deze patiënten nam de overleving na een vergelijkbare periode, 2.5 jaar, toe van 16% tot 48% ( $P<0.01$ ). Hierbij dient opgemerkt te worden dat dit een groep van slechts 48 patiënten betreft (McFalls 2007).

### **Type coronaire revascularisatie**

In een subgroep analyse van de BARI studie (= Bypass Angioplasty Revascularization Investigation) waarbij 501 patiënten die waren gerandomiseerd voor PCI dan wel bypass chirurgie en een niet cardiale operatie hadden ondergaan gedurende de follow-up, werd geen verschil in postoperatieve uitkomst tussen de twee groepen opgemerkt. De gecombineerde incidentie van cardiale dood en hartinfarct was vergelijkbaar in beide groepen, 1.6%,  $p=0.64$ , bij patiënten die in het verleden een PCI of een bypass procedure hadden ondergaan. Belangrijk is te vermelden dat patiënten gemiddeld 12 maanden na de PCI werden geopereerd (Hassan 2001).

Recentelijk zijn ook de resultaten van de CARP studie vergeleken voor het type coronaire revascularisatie. In een groep van 222 patiënten die een profylactische coronaire revascularisatie hadden ondergaan werd bij 91 patiënten een bypass operatie verricht en bij 131 een

percutane interventie. Naast het soort revascularisatie werd ook onderzocht of de revascularisatie succesvol was verricht. Hierbij werd beoordeeld welk percentage van coronairafwijkingen met een angiografische stenose van meer dan 70% was gerevasculariseerd. Er was een duidelijk verschil in postoperatieve cardiale complicaties, 6.6% versus 16.8% (P=0.024), ten gunste van bypasschirurgie. Wanneer echter alle variabelen werden meegenomen in de multivariate regressieanalyse, zoals de compleetheid van de revascularisatie en de overige risicofactoren, was het verschil niet meer significant, OR 0.8, 95% CI 0.6-1.0. Hieruit blijkt dat niet het type maar de volledigheid van de coronaire revascularisatie van belang is (Ward 2006).

### Conclusies

<b>Niveau 2</b>	Er zijn aanwijzingen dat er geen verschil is in peri- en postoperatieve mortaliteit en cardiale morbiditeit na pre-operatieve revascularisatie in vergelijking met optimale medicamenteuze therapie.  <i>B McFalls 2004, Poldermans 2006 en 2007</i>
<b>Niveau 3</b>	Het is aannemelijk dat het type coronaire revascularisatie – een percutane interventie (PCI) of bypass chirurgie – geen invloed heeft op de perioperatieve mortaliteit of myocardinfarct.  <i>B Hassan 2001</i>

### Aanbevelingen

<p>De werkgroep beveelt aan om in de volgende gevallen preoperatieve coronaire revascularisatie te overwegen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- patiënten met instabiele coronaire klachten;</li> <li>- een hoofdstam stenose van meer dan 50% of equivalent hiervan zoals een significante stenose (&gt;70%) van de proximale LAD en proximale Cx;</li> <li>- drie-taks coronairlijden met een sterk verminderde linkerkamer functie (linker kamer ejectiefractie &lt;35%).</li> </ul>
--

Deze overwegingen zijn identiek aan de huidige Amerikaanse richtlijnen die worden gegeven voor revascularisatie bij patiënten in de algemene populatie, die niet gepland zijn voor een operatie (Fleisher 2007).

### Literatuur

- Eagle KA, Rihal CS, Mickel MC, Holmes DR, Foster ED, Gersh BJ. Cardiac risk of noncardiac surgery: influence of coronary disease and type of surgery in 3368 operations. CASS Investigators and University of Michigan Heart Care Program. Coronary Artery Surgery Study. *Circulation* 1997;96:1882-7.
- Hassan SA, Hlatky MA, Boothroyd DB, et al. Outcomes of noncardiac surgery after coronary bypass surgery or coronary angioplasty in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). *Am J Med* 2001;110:260-6.
- Hertzner NR, Beven EG, Young JR, O'Hara PJ, Graor RA, Ruschhaupt WF, Maljovec LC. Coronary artery disease in peripheral vascular patients. A classification of 1000 coronary angiograms and results of surgical management. *Ann Surg* 1984;199:223-33.

- McFalls EO, Ward HB, Moritz TE, Goldman S, Krupski WC, Littooy F et al. Coronary-artery revascularization before elective major vascular surgery. *N.Engl.J.Med.* 2004;351:2795-804.
- McFalls EO, Ward HB, Pierpont G, Wassif HS, Murray ST, Goldman S, Larsen GC, Littooy F, Krupski W, Moritz T, Reda D. Incidence of a left main stenosis among high-risk patients presenting for elective vascular surgery and long-term outcomes. (Abstract). *J Am Coll Cardiol* 2007.
- Poldermans D, Bax JJ, Schouten O et al. Should major vascular surgery be delayed because of preoperative cardiac testing in intermediate-risk patients receiving beta-blocker therapy with tight heart rate control? *J Am Coll Cardiol* 2006 September 5;48(5):964-9.
- Poldermans D, Schouten O, Bax JJ, Van De Ven L, Van Sambeek MRHM, Biagini E, Kertai MD, Boersma H. The effect of coronary revascularization prior to vascular surgery of high-risk patients with extensive stress-induced ischemia on post operative outcome. *J Am Coll Cardiol* 2007; in press. Mc Falls 2004
- Schouten O, van Domburg RT, Bax JJ, de Jaegere PJ, Dunkelgrun M, Feringa HH, Hoeks SE, Poldermans D. Noncardiac surgery after coronary stenting: early surgery and interruption of antiplatelet therapy are associated with an increase in major adverse cardiac events. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49:122-4.
- Ward HB, Kelly RF, Thottapurathu L, Moritz TE, Larsen GC, Pierpont G, Santilli S, Goldman S, Krupski WC, Littooy F, Reda DJ, McFalls EO. Coronary artery bypass grafting is superior to percutaneous coronary intervention in prevention of perioperative myocardial infarctions during subsequent vascular surgery. *Ann Thorac Surg* 2006;82:795-800.

## 1.7 Pre-operatieve coronaire revascularisatie

### Uitgangsvraag 7

*Wanneer kan veilig niet-cardiale chirurgie verricht worden na chirurgische en niet chirurgische coronaire revascularisatie? Welke rol speelt het al dan niet stoppen van ADP-remmers hierbij?*

### Inleiding

De "wachttijd" tussen een percutane coronaire interventie (PCI) of bypass chirurgie en een operatie kan van invloed zijn op de uitkomst van de operatie.

### Samenvatting van de literatuur

#### *Coronaire bypass operatie*

In de studie van Breen werden 82 patiënten onderzocht die voor een vaatoperatie een recente coronaire bypass operatie hadden ondergaan. Indien patiënten binnen een maand werden geopereerd werd een duidelijk hogere sterfte geobserveerd ten opzichte van de groep die na een maand werd geopereerd, (20.6% vs. 3.9%,  $p < 0.005$ ). Studies adviseren minimaal een maand te wachten, omdat dit de kans op perioperatieve cardiale complicaties significant kan verminderen (Breen 2004, Damen 2004).

#### *Percutane coronaire stent*

Percutane stent plaatsing in combinatie met angioplastiek is een vergelijkbaar therapeutisch alternatief voor bypasschirurgie bij patiënten met coronairlijden (Serruys 2006). In-stent restenose is de belangrijkste lange termijn complicatie. Deze complicatie wordt geïnduceerd door intima- en mediabeschadiging door de angioplastiek en het plaatsen van de stent. Als



reactie treedt intima-nieuwvorming op met uiteindelijk een herstel van de intima en ontstaat een zogenaamde neo-intima. Dit herstel kan echter ook overmatig zijn en leiden tot (te) sterke intima-nieuwvorming en uiteindelijk tot occlusie van de stent. Deze versterkte nieuwvorming kan effectief worden geremd door stents te impregneren met medicijnen die celproliferatie remmen zoals taxol of sirolimus. Een nadeel van deze stents is dat de neo-intima vorming wordt vertraagd en in zeldzame gevallen kan leiden tot een overgevoeligheidsreactie, met daardoor juist een verhoogde kans op in-stent trombose. Bij zogenaamde “bare metal stents” (= BMS), waarbij geen medicijnen zijn geïmpregneerd treedt er volledig herstel op van de intima in gemiddeld drie maanden. Bij drug-eluting stents (= DES) treedt dit herstel pas later op en kan maanden tot zelfs 4 jaar na plaatsing van de stent duren (Sousa 2004).

#### *ADP-remmers*

De introductie van de behandeling met een combinatie van plaatjesremmers – clopidogrel en aspirine – bleek met succes trombose te voorkomen in de tijd tussen plaatsing van de stent en de volledige bedekking met neo-intima. Bij patiënten die geopereerd moeten worden na het plaatsen van een stent nog voordat er een neo-intima is gevormd ontstaat nu echter een dilemma; indien de plaatjesremmers worden gestopt kan een trombose optreden van de stent, terwijl het continueren van de therapie kan leiden tot meer bloedingen. De eerste studie die dit dilemma beschreef was van Kaluza uit 2000. In een groep van 40 patiënten traden alle complicaties op bij patiënten die binnen 14 dagen na het plaatsen van een stent geopereerd werden. De sterfte was 8 (32%), 2 patiënten bij wie de plaatjesremmers waren gecontinueerd overleden aan een bloeding, terwijl 6 patiënten bij wie de therapie was gestopt overleden aan een myocard infarct ten gevolge van stent-trombose. Echter bij patiënten die na 14 dagen werden geopereerd traden geen complicaties op (Kaluza 2000). Risicofactoren voor stenttrombose zijn: vroegtijdige onderbreking van de plaatjesremmers, nierfalen, bifurcatieaësie, diabetes mellitus en een verminderde linker ventrikel functie. Belangrijk is te vermelden dat een stent-trombose een zeer hoge mortaliteit heeft van 45% (Iakovou 2005). Het belang van het tijdsinterval tussen operatie en stent plaatsing werd nadien in verschillende studies beschreven. Momenteel zijn er 6 studies die bij 574 patiënten, die de incidentie van perioperatieve cardiale complicaties beschrijven. De meerderheid van complicaties treedt op bij patiënten die binnen 6 weken na plaatsing worden geopereerd, 29(5%) versus 3 (0.05%). De observationele studie van Schouten laat zien dat indien binnen 6 weken na stentplaatsing wordt geopereerd onder continueren van de plaatjesremmers, er tijdens de operatie geen cardiale complicaties optraden. Deze operaties werden ook veilig verricht; er was namelijk geen toename van ernstige bloedingscomplicaties (Schouten 2007).

Indien patiënten zeer spoedig na een coronaire interventie moeten worden geopereerd zonder gecombineerde plaatjesremmer therapie, valt te overwegen alleen een percutane angioplastiek te verrichten zonder gebruik te maken van een stent (Brilakis 2005). In de retrospectieve studie verricht door Brilakis werd alleen een verhoogde incidentie van postoperatieve cardiale complicaties gezien bij die patiënten die binnen 2 weken na de angioplastiek werden geopereerd.

Indien men een operatie wil verrichten na het plaatsen van stent is het belangrijk de professionele richtlijnen (Fleisher 2007) te volgen betreffende de minimale periode dat gecombineerde plaatjesremmer therapie moet worden voorgeschreven.

Bij een percutane coronaire BMS dient tenminste 4 weken gecombineerde plaatjesremmer therapie te worden gegeven maar bij voorkeur 3 maanden. Bij DES adviseren de de meest recente richtlijnen in de eerste 12 maanden gecombineerde plaatjesremmer therapie te geven (Fleisher 2007).

### Conclusies

<b>Niveau 3</b>	Het is aannemelijk dat een niet-cardiale operatie binnen een maand na coronaire bypass operatie gepaard gaat met een hogere morbiditeit en sterfte in vergelijking met het verrichten van niet-cardiale chirurgie na deze eerste maand  <i>B Breen 2004, Damen 2004</i>
<b>Niveau 3</b>	Als patiënten een PCI zonder implantatie van een stent hebben gehad is de kans op cardiale complicaties groter als de niet cardiale ingreep binnen twee weken na de PCI wordt verricht.  <i>B Fleisher 2007, Brilakis 2005</i>
<b>Niveau 3</b>	Als patiënten een PCI met implantatie van een bare metal stent (BMS) hebben gehad binnen 6 weken en na implantatie van een drug eluting stent (DES) binnen 12 maanden niet-cardiale chirurgie ondergaan is de kans op perioperatieve cardiale complicaties groter  <i>B Fleisher 2007</i>
<b>Niveau 3</b>	Stoppen van plaatjesremmers voor niet-cardiale chirurgie vergroot de kans op cardiale complicaties als patiënten een PCI in de anamnese hebben  <i>B Fleisher 2007</i>

### Overige overwegingen

Per type stent en operatie zal een individuele afweging moeten worden gemaakt of de plaatjesremmer therapie kan worden gecontinueerd, hierbij is overleg tussen de chirurg, interventiecardioloog en anesthesioloog noodzakelijk. In geval van polyfarmacie zou de ziekenhuis-apotheker geconsulteerd kunnen worden. Indien besloten wordt clopidogrel te staken dient tenminste aspirine naast laagmoleculaire heparine te worden gegeven. Na de periode van gecombineerde plaatjesremmer behandeling worden patiënten "levenslang" behandeld met aspirine.

Als de patiënt een verhoogde kans op perioperatieve stenttrombose heeft, is het verstandig aspirine en clopidogrel perioperatief te continueren. Dit betreft de volgende indicaties: een recent acuut coronairsyndroom of percutane coronaire interventie, stoppen van plaatjesremmers binnen 6-12 maanden na de stentimplantatie, een stenttrombose in de voorgeschiedenis, meerdere stents, lange stents (>25 mm) en stents ter hoogte van een bifurcatie

in de coronairarteriën, patiënten met drie-vats coronairlijden, patiënten die niet volledig gerevasculariseerd zijn, patiënten met een diameter <2.5 mm van de coronairvaten, patiënten met recidief klachten, patiënten met een verminderde linker kamer ejectiefractie (EF <30%) of diabetes mellitus en kleine coronairvaten. Als alternatief kan een kortwerkende intraveneuze glycoproteïne IIb/IIIa-remmer worden gebruikt, die begonnen kan worden voor de operatie en rondom de ingreep zo kort mogelijk gestopt kan worden, totdat weer orale plaatjesremmers kunnen worden gegeven.

### Aanbevelingen

Na coronairchirurgie dient bij voorkeur een maand gewacht te worden alvorens niet-cardiale chirurgie te verrichten.

Als patiënten een PCI zonder implantatie van een stent hebben gehad dient men minimaal twee weken te wachten alvorens niet-cardiale chirurgie te verrichten. Als patiënten een PCI met implantatie van een bare metal stent (BMS) hebben gehad dient men minimaal 6 weken en na implantatie van een drug eluting stent (DES) minimaal 12 maanden te wachten alvorens niet-cardiale chirurgie te verrichten.

Bij voorkeur dient perioperatief de plaatjesremming te worden gecontinueerd als patiënten niet-cardiale chirurgie moeten ondergaan na een PCI.

### Literatuur

- Breen P, Lee JW, Pomposelli F, Park KW. Timing of high-risk vascular surgery following coronary artery bypass surgery: a 10-year experience from an academic medical centre. *Anaesthesia* 2004;59:422-7.
- Brilakis ES, Best PJ, Elesber AA, Barsness GW, Lennon RJ, Holmes DR Jr, Rihal CS, Garratt KN. Incidence, retrieval methods, and outcomes of stent loss during percutaneous coronary intervention: a large single-center experience. *Catheter Cardiovasc Interv* 2005;66:333-40.
- Damen J, Ennema JE, Nierich AP. Perioperatieve coronaire revascularisatie vermindert niet direct het cardiale risico van niet-cardiale chirurgie. *Ned T Anesthesiol* 2004;17:14-21.
- Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, Calkins H, Chaikof E, Fleischmann KE et al. ACC/AHA 2007 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Care for Noncardiac Surgery: Executive Summary. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery). *Circulation* 2007;116:1971-96.
- Iakovou I, Schmidt T, Bonizzoni E, Ge L, Sangiorgi GM, Stankovic G, Airoldi F, Chieffo A, Montorfano M, Carlino M, Michev I, Corvaja N, Briguori C, Gerckens U, Grube E, Colombo A. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA* 2005;293:2126-30.
- Kaluza GL, Joseph J, Lee JR, Raizner ME, Raizner AE. Catastrophic outcomes of noncardiac surgery soon after coronary stenting. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1288-1294.
- Schouten O, van Domburg RT, Bax JJ, de Jaegere PJ, Dunkelgrun M, Feringa HH, Hoeks SE, Poldermans D. Noncardiac surgery after coronary stenting: early surgery and interruption of antiplatelet therapy are associated with an increase in major adverse cardiac events. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49:122-4.

- Schouten O, van Domburg RT, Bax JJ, Durazzo A, Dunkelgrun M, Feringa HH, Hoeks SE, Poldermans D. Long term outcome of prophylactic coronary revascularization; the DECREASE-V pilot-study. *J Vasc Surg* 2007; in press.
- Serruys PW, Kutryk MJB, Ong ATL. Coronary-Artery Stents. *N Engl J Med* 2006; 354: 483-495.
- Sousa, J.E.; Costa, M.A.; Farb, A.; Abizaid, A.; Sousa, A.; Seixas, A.C.; da Silva, L.M.; Feres, F.; Pinto, I.; Mattos, L.A.; Virmani, R. Images in cardiovascular medicine. Vascular healing 4 years after the implantation of sirolimus-eluting stent in humans: a histopathological examination. *Circulation* 2004; 110 (1): e5-e6.

## **Uitgangsvraag 8**

*Welke perioperatieve optimalisatie methoden en middelen hebben de voorkeur ter preventie van cardiale complicaties bij patiënten die een niet-cardiale operatie ondergaan?*

1. *Bètablokkers*
2. *Alfa<sub>2</sub>-agonisten*
3. *Calciumantagonisten*
4. *Statines*
5. *Acetylsalicylzuur*

### **1. Bètablokkers**

#### **Inleiding**

Sinds 1980 zijn er aanwijzingen dat toepassing van perioperatieve bètablokkade de cardiale morbiditeit en mortaliteit kunnen verminderen (Coleman 1980). Het veronderstelde mechanisme van de beschermende effecten omvat een daling van de hartfrequentie en de contractiliteit, waardoor het hart minder zuurstof verbruikt; de bevordering van glucose als energiebron in plaats van vrije vetzuren, waardoor een efficiëntere energie-overdracht plaatsvindt; het reduceren van arrhythmieën, en een verminderde gevoeligheid voor renine en angiotensine. Bètablokkers zouden na een langduriger gebruik ook een gunstige invloed kunnen hebben op de stabiliteit van coronaire plaques (Schouten 2007).

#### **Samenvatting van de literatuur**

De eerste studie waarin een reductie van cardiale sterfte werd gevonden door bètablokkade dateert van 1996 (Mangano 1996). Echter, dit resultaat werd pas meer dan een half jaar na chirurgie zichtbaar. Tot 2006 zijn er 18 (gerandomiseerde en/of gecontroleerde) studies verricht (Coleman 1980, Mangano 1996, Gibson 1988, Miller 1991, Miller 1990, Liu 1986, Cucchiara 1986, Zaugg 1999, Raby 1999, Urban 2000, Poldermans 1999, Bayliff 1999, Davies 1992, Jakobsen 1997, Stone 1988, Brady 2005, Juul 2006, Yang 2006). Deze studies zijn in verschillende combinaties in 8 meta-analyses opgenomen en geanalyseerd. De resultaten van de meta-analyses staan vermeld in Tabel 7.

Enkele auteurs concluderen dat met perioperatieve bètablokkade een significante reductie in sterfte en/of cardiale morbiditeit kan worden bereikt (Auerbach 2002, Stevens 2003, Damen 2004, Mc Gory 2005, Schouten 2006), anderen komen tot de conclusie dat dit niet of slechts in beperkte mate het geval is (Deveraux 2005, Wetterslev 2006, Wiesbauer 2007). De verschillende uitkomsten resulteren in de controverse of perioperatieve bètablokkade zinvol is (Schouten 2007, Damen 2004, Fleisher 2006) of niet (Deveraux 2005, Wetterslev 2006,

Wiesbauer 2007). De oorzaak van de tegenstrijdige uitkomsten van de meta-analyses is gelegen in de waardering van de geïncludeerde studies.

Devereaux et al. en Wetterslev et al. verantwoorden hun keuze voor in- en exclusie van studies op grond van een vooraf bepaalde kwaliteitsweging. Bij Devereaux et al. leidde dit enerzijds tot exclusie van een aantal belangrijke studies die in de andere meta-analyses wel werden opgenomen, anderzijds includeerden zij studies waarin weliswaar perioperatieve bètablokkade werd toegepast, maar zonder dat in deze studies het beleid gericht was op de reductie van cardiale complicaties. Het zijn juist door Wetterslev et al. en Devereaux et al. ge-excludeerde studies die bij de meta-analyses van Auerbach et al., Damen et al en Stevens et al. de balans doen doorslaan ten gunste van de conclusie dat perioperatieve bètablokkade de cardiale morbiditeit en mortaliteit reduceert. Het is de studie van Poldermans (1999) die doorslaggevend bijdraagt aan een vermindering van de mortaliteit, terwijl dit voor vermindering van cardiale morbiditeit geldt voor nog vier andere studies (Liu 1986, Zaugg 1999, Raby 1999, Stone 1988).

De voorstanders van perioperatieve bètablokkade betogen dat het falen van perioperatieve bètablokkade in de meeste tot op heden beschikbare prospectieve studies te wijten is aan het onvoldoende beoogde effect van een hartfrequentievermindering, in het bijzonder direct voor en na een operatie (Schouten 2007). Zij benadrukken het belang dat de hartfrequentie perioperatief gehandhaafd blijft onder de frequentie-afhankelijke, induceerbare cardiale ischemie of een hartfrequentie van 60-65 / minuut (Poldermans 2006). Het bleek dat bij patienten die vaatchirurgie ondergingen met dit beleid de perioperatieve cardiale morbiditeit en mortaliteit kon worden verminderd (Poldermans 1999, Feringa 2006).

Een grote observatiestudie met 782.969 operatieve patiënten in de Verenigde Staten liet zien dat alleen patiënten met  $\geq 2$  risicofactoren, volgens de Revised Cardiac Risk Index (RCRI, tabel 8) voordeel hadden van perioperatieve bètablokkade in de 2 dagen voorafgaande aan de operatie (Lindenauer 2005). Deze studie laat ook zien dat bij patiënten met  $RCRI \leq 1$  het perioperatief gebruik van een bètablokker geassocieerd is met een hogere kans op cardiale morbiditeit en mortaliteit. Een mogelijke oorzaak van deze opmerkelijke uitkomst is de wijze waarop patiënten in deze studie werden geïncludeerd, waarbij niet is onderzocht waarom patiënten preoperatief of < 48 uur rondom de operatie een bètablokker gebruikten. Er zou op deze manier in de onderzochte populatie een oververtegenwoordiging kunnen zijn ontstaan van patiënten met een sterk verhoogd risico op perioperatieve cardiale complicaties (Poldermans 2005).

Ook Noordzij et al. vond in een observatiestudie dat met name patiënten met meer dan twee risicofactoren profijt hebben van perioperatieve bètablokkade (Noordzij 2007). Samen met de twee prospectieve studies waarin perioperatieve bètablokkade resulteerde in een verlaging van de mortaliteit (Mangano 1996, Poldermans 1999), lijken dus vooral patiënten met een sterk verhoogd risico ( $RCRI \geq 3$ ) te profiteren van een adequate instelling op perioperatieve bètablokkade.

Patiënten die preoperatief chronisch bètablokkers gebruiken vormen een andere risicogroep dan diegenen bij wie uit oogpunt van risicoreductie kortdurend voor de operatie bètablokkers zijn gestart. Zo werd in een recente observatiestudie bij patiënten met een  $RCRI \geq 1$  geen beschermend effect worden aangetoond van perioperatief gebruik van een bètablokker (Bullough 2006); het gebruik van een bètablokker bleek tevens geassocieerd met een signifi-

cant hogere incidentie van een perioperatief myocardinfarct (0,43 % vs. 0,23 %, p=0.037). De analyse van observatie- en case controle studies van Giles et al. (Giles 2004) liet zien dat patiënten met chronische bètablokkade, die niet-cardiale chirurgie ondergaan, een verhoogde kans hebben op een perioperatief myocardinfarct (OR 2.14, 95 % BI 1,29-3,56); voor andere eindpunten zoals stille cardiale ischemie en mortaliteit werden geen verschillen gevonden. Een causaal verband tussen bètablokkade en cardiale complicaties is onwaarschijnlijk. In deze studies ontbreken analyses van de invloed van mogelijke versturende variabelen en de effectiviteit van de behandeling met bètablokkers (doelgerichte behandeling van harfrequentie).

Het direct postoperatief staken van bètablokkade is in een populatie van vaatchirurgische patiënten gecorreleerd met een significant toegenomen incidentie van myocardinfarct (OR 17,7 95 % BI 2,6-11,3) en mortaliteit (OR 65,0, 95 % BI 6,3-11,8) (Shammash 2001).

Twee meta-analyses (Deveraux 2005, Wiesbauer 2007) vermelden dat toepassing van perioperatieve bètablokkade ook gepaard gaat met een grotere kans op bradycardieën (RR 2,27, 95 % BI 1,53-3,36, resp. OR 1,98, 95% BI 1,08-3,66) en hypotensie (RR 1,27 95 % BI 1,04-1,56, resp. OR 2.52, 95 % BI 1.94-3,82).

De effectiviteit van perioperatieve bètablokkade is opnieuw onderzocht in een internationale prospectieve, multicenter studie (de POISE-studie Deveraux 2008) uitgevoerd in 190 ziekenhuizen en in 23 landen. In totaal zijn 8351 patiënten gerandomiseerd (4174 kregen perioperatief metoprolol extended release 200 mg per dag gedurende 30 dagen na de operatie en 4177 placebo) en het eindpunt van de studie was perioperatieve cardiale complicaties (cardiovasculaire sterfte, niet-fataal myocardinfarct, niet-fatale hartstilstand). Cardiale complicaties kwamen minder voor in de metoprolol-groep (5,8% versus 6,9%, HR 0,84 (95% CI 0,70-0,99); p=0,0399). Ook hadden minder patiënten een myocardinfarct (4,2% versus 5,7%, HR 0,73 (95% CI 0,60-0,89); p=0,0017). Echter, de sterfte in de metoprololgroep is hoger (3,1% versus 2,3%, HR 1,33 (95% CI 1,03-1,74); p=0,0317) en dit wordt waarschijnlijk veroorzaakt doordat in de metoprololgroep meer beroertes voorkomen (1,0% versus 0,5%, HR 2,17 (95% CI 1,26-3,74); p=0,0053). Dit heeft waarschijnlijk te maken met de hoge dosering metoprolol waardoor in de behandelde groep vaker hypotensie en bradycardie voorkwamen. Interessant is dat in de POISE-studie in de metoprololgroep vaker sepsis en infectie voorkwamen. De hypotensie geïnduceerd door de bètablokkers kan hierbij een rol hebben gespeeld en het niet ontstaan van een tachycardie in de groep met sepsis kan de diagnose en behandeling vertraagd hebben en de kans op overlijden vergroot hebben. Daarnaast is het mogelijk dat patiënten die bètablokkers krijgen niet de hemodynamische respons kunnen opbrengen om een periode met sepsis te overleven.

## Conclusies

<b>Niveau 1</b>	<p>Het is niet bewezen dat routinematig gebruik van perioperatieve bètablokkade de perioperatieve cardiale morbiditeit en mortaliteit vermindert bij chirurgische patiënten met een laag tot middelmatig risico op cardiale complicaties (RCRI &lt; 3).</p> <p>A1 <i>Deveraux 2005, Wetterslev 2006, Wiesbauer 2007</i>  C <i>Lindenauer 2005</i></p>
-----------------	---

<b>Niveau 3</b>	<p>Er zijn aanwijzingen dat het postoperatief staken van bètablokkade kan leiden tot een toegenomen sterfte en cardiale morbiditeit bij patiënten die vasculaire chirurgie ondergaan.</p> <p><i>B Shammash 2001, Hoeks 2007</i></p>
<b>Niveau 2</b>	<p>Er zijn sterke aanwijzingen dat perioperatieve bètablokkade perioperatieve cardiale complicaties en mortaliteit kunnen verminderen bij patiënten met een hoog risico op cardiale complicaties (RCRI <math>\geq</math> 3).</p> <p><i>B Auerbach 2002, Damen 2004, Stevens, 2003</i> <i>C Lindenauer 2005</i></p>
<b>Niveau 2</b>	<p>Er zijn sterke aanwijzingen dat patiënten met stress-geïnduceerde, reversibele cardiale ischemie, minder perioperatieve cardiale complicaties en een lagere cardiale mortaliteit hebben indien zij met bètablokkers worden behandeld tot een hartfrequentie van 60-65 / minuut is bereikt.</p> <p><i>B Poldermans 1999; Poldermans 2006, Raby 1999</i> <i>C Feringa 2006</i></p>
<b>Niveau 1</b>	<p>Perioperatieve bètablokkade vergroot de kans op optreden van hypotensie en bradycardiëen waarvoor behandeling nodig wordt geacht.</p> <p><i>A1 Devereaux 2005, Wiesbauer 2007, Devereaux 2008</i> <i>A2 Brady 2005</i></p>
<b>Niveau 1</b>	<p>Perioperatieve bètablokkade die resulteert in hypotensie (RR systolisch &lt; 100 mm Hg) en bradycardiëen (HR &lt; 45/minuut) is sterk geassocieerd met een verhoogde kans op een beroerte en overlijden.</p> <p><i>A1 Devereaux 2008</i></p>

### Overige overwegingen

De behandeling met perioperatieve bètablokkade wordt beperkt door een aantal contraïndicaties (tabel 3). Alternatieve behandeling kan dan worden gegeven met alfa<sub>2</sub>-agonisten (clonidine) of calciumantagonisten (diltiazem) (zie verderop in de tekst).

In de studie van Poldermans (1999) werden patiënten met ernstig drietaks coronairlijden en een hoofdstamstenose van de studie uitgesloten. Het is onbekend of het perioperatief starten van bètablokkade bij patiënten met deze ernstige vormen van coronairlijden bijdraagt aan een vermindering van cardiale morbiditeit en sterfte.

Indien een patiënt een indicatie heeft voor perioperatieve bètablokkade, is het verstandig de behandeling minstens 1 week voorafgaande aan de operatie te beginnen (Schouten 2007,

Poldermans, 1999). Tevens zijn er aanwijzingen dat langerwerkende preparaten gepaard gaan met een lagere vroege postoperatieve mortaliteit (< 14 dagen) (Redelmeier 2005). Een verklaring hiervoor zou kunnen zijn dat bij gebruik van langwerkende bètablokkers gemiste doseringen minder aanleiding geven tot 'rebound' tachycardieën en cardiale ischemie. Het is onduidelijk hoe lang postoperatief de behandeling met bètablokkers moet worden voortgezet. Er zijn aanwijzingen dat continueren van de bètablokkade de lange termijn prognose verbetert. Het staken van bètablokkers na vaatchirurgie is geassocieerd met een toegenomen mortaliteit en cardiale morbiditeit (Shammash 2001). Ten overvloede wordt er in deze context op gewezen dat patiënten met bewezen coronairlijden en/of stabiel hartfalen een indicatie hebben voor levenslange bètablokkade (Ellison 2005).

De resultaten van de POISE studie (2008) hebben de controverse omtrent perioperatieve bètablokkade bij niet-cardiale chirurgie niet beëindigd. Enerzijds blijkt het concept wel te werken (vermindering van cardiale complicaties), anderzijds blijkt een intensief nagestreefd effect te kunnen leiden tot een ernstig gecompromitteerde circulatoire conditie met invaliderende of zelfs levensbedreigende consequenties. De POISE studie maakt duidelijk dat het gebruik van hoge doseringen metoprolol-succinaat rond de operatie ernstige gevolgen kan hebben en dus moet worden afgeraden. Critici wijzen daarbij op de in de POISE studie toegepaste excessief hoge doseringen en de harde implementatie kort voor de operatie vs. het in de DECREASE gevoerde beleid van een zorgvuldig getitreerde therapie over een veel langere periode (Fleisher, 2008). Er zal daarom bij implementatie van perioperatieve bètablokkade extra tijd en aandacht moeten worden gegeven om de beoogde effecten zorgvuldig te kunnen beoordelen en bij te sturen.

## Aanbevelingen

Indien de patiënt preoperatief is ingesteld op een bètablokker, ongeacht de indicatie, dan dient deze medicatie rondom de operatie te worden gecontinueerd.

Chirurgische patiënten met een kleine kans op cardiale complicaties (RCRI < 3) hebben geen indicatie voor een profylactische behandeling met bètablokkers.

Indien de patiënt preoperatief is ingesteld op een bètablokker (in verband met bijvoorbeeld coronairlijden), dan dient zo nodig de dosering te worden aangepast om een hartfrequentie te bereiken van < 65/minuut in rust. Het is te overwegen preoperatief kortwerkende bètablokkers te vervangen door langwerkende.

De werkgroep adviseert om patiënten met een RCRI  $\geq$  3 die nog geen bètablokker gebruiken, perioperatief in te stellen op bètablokkers mits er geen contraïndicaties bestaan.

De werkgroep beveelt aan minstens 1 week voorafgaande aan de operatie te starten met een bètablokker en te streven naar een hartfrequentie in rust < 65/minuut (ondergrens >55).

De werkgroep benadrukt het belang dat de verwijzers, (ziekenhuis)apotheker en de huisarts worden geïnformeerd over de aard en het doel van perioperatieve bètablokkade.



Indien enerzijds perioperatieve bètablokkade is geïndiceerd, maar contra-indicaties het gebruik van een bètablokker verhinderen, adviseert de werkgroep als alternatief te overwegen om de patiënt te behandelen met een alfa<sub>2</sub>-agonist (m.n. clonidine) of als er geen verminderde functie van de linker kamer is een calcium-antagonist (diltiazem).

## Literatuur

- Auerbach AD, Goldman L. beta-Blockers and reduction of cardiac events in noncardiac surgery: scientific review. JAMA 2002 March 20;287(11):1435-44.
- Bayliff CD, Massel DR, Incullet RI et al. Propranolol for the prevention of postoperative arrhythmias in general thoracic surgery. Ann Thorac Surg 1999 January;67(1):182-6.
- Brady AR, Gibbs JS, Greenhalgh RM, Powell JT, Sydes MR. Perioperative beta-blockade (POBBLE) for patients undergoing infrarenal vascular surgery: results of a randomized double-blind controlled trial. J Vasc Surg 2005 April;41(4):602-9.
- Bullough AS, Kheterpal S, Shanks A, O'Reilly M, Dering A. Beta-blocker therapy and cardiac risk analysis in 39,791 cases from an anaesthetic information system. Anesthesiology 105, A1741. 18-10-2006.
- Coleman AJ, Jordan C. Cardiovascular-Responses to Anesthesia - Influence of Beta-Adrenoreceptor Blockade with Metoprolol. Anaesthesia 1980;35(10):972-8.
- Cucchiara RF, Benefiel DJ, Matteo RS, DeWood M, Albin MS. Evaluation of esmolol in controlling increases in heart rate and blood pressure during endotracheal intubation in patients undergoing carotid endarterectomy. Anesthesiology 1986 November;65(5):528-31.
- Damen J, Bax JJ, Kolkman E, Poldermans D. [Prophylactic perioperative beta-blockade reduces cardiac morbidity and mortality following non-cardiac surgery in patients at risk]. Ned Tijdschr Geneesk 2004 February 7;148(6):268-75.
- Davies MJ, Dysart RH, Silbert BS, Scott DA, Cook RJ. Prevention of tachycardia with atenolol pretreatment for carotid endarterectomy under cervical plexus blockade. Anaesth Intensive Care 1992 May;20(2):161-4.
- Devereaux PJ, Beattie WS, Choi PT et al. How strong is the evidence for the use of perioperative beta blockers in non-cardiac surgery? Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ 2005 August 6;331(7512):313-21.
- Devereaux PJ, Yang H, Guyatt GH et al. Rationale, design, and organization of the PeriOperative ISchemic Evaluation (POISE) trial: a randomized controlled trial of metoprolol versus placebo in patients undergoing noncardiac surgery. Am Heart J 2006 August;152(2):223-30.
- Devereaux PJ, Yang H, Yusuf S, Guyatt G, Leslie K, Villar JC 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.
- Ellison KE, Gandhi G. Optimising the use of beta-adrenoceptor antagonists in coronary artery disease. Drugs 2005;65(6):787-97.
- Feringa HH, Bax JJ, Boersma E et al. High-dose beta-blockers and tight heart rate control reduce myocardial ischemia and troponin T release in vascular surgery patients. Circulation 2006 July 4;114(1 Suppl):I344-I349.
- Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA et al. ACC/AHA 2006 guideline update on perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery: focused update on perioperative beta-blocker therapy: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2002 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery): developed in collaboration with the American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Rhythm Society, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Inter-

- ventions, and Society for Vascular Medicine and Biology. *Circulation* 2006 June 6;113(22):2662-74.
- Gibson BE, Black S, Maass L, Cucchiara RF. Esmolol for the control of hypertension after neurologic surgery. *Clin Pharmacol Ther* 1988 December;44(6):650-3.
  - Giles JW, Sear JW, Foex P. Effect of chronic beta-blockade on peri-operative outcome in patients undergoing non-cardiac surgery: an analysis of observational and case control studies. *Anaesthesia* 2004 June;59(6):574-83.
  - Hoeks SE, Scholte Op Reimer WJ, van UH, Jorning PJ, Boersma E, Simoons ML et al. Increase of 1-year mortality after perioperative beta-blocker withdrawal in endovascular and vascular surgery patients. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007;33:13-9.
  - Jakobsen CJ, Bille S, Ahlburg P, Rybro L, Hjortholm K, Andresen EB. Perioperative metoprolol reduces the frequency of atrial fibrillation after thoracotomy for lung resection. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1997 October;11(6):746-51.
  - Juul AB, Wetterslev J, Gluud C et al. Effect of perioperative beta blockade in patients with diabetes undergoing major non-cardiac surgery: randomised placebo controlled, blinded multicentre trial. *BMJ* 2006 June 24;332(7556):1482.
  - Lee TH, Marcantonio ER, Mangione CM et al. Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. *Circulation* 1999 September 7;100(10):1043-9.
  - Lindenauer PK, Pekow P, Wang K, Mamidi DK, Gutierrez B, Benjamin EM. Perioperative beta-blocker therapy and mortality after major noncardiac surgery. *N Engl J Med* 2005 July 28;353(4):349-61.
  - Liu PL, Gatt S, Gugino LD, Mallampati SR, Covino BG. Esmolol for control of increases in heart rate and blood pressure during tracheal intubation after thiopentone and succinylcholine. *Can Anaesth Soc J* 1986 September;33(5):556-62.
  - Mangano DT, Layug EL, Wallace A, Tateo I. Effect of atenolol on mortality and cardiovascular morbidity after noncardiac surgery. *New England Journal of Medicine* 1996 December 5;335(23):1713-20.
  - McGory ML, Maggard MA, Ko CY. A meta-analysis of perioperative beta blockade: what is the actual risk reduction? *Surgery* 2005 August;138(2):171-9.
  - Miller DR, Martineau RJ, Wynands JE, Hill J. Bolus administration of esmolol for controlling the haemodynamic response to tracheal intubation: the Canadian Multicentre Trial. *Can J Anaesth* 1991 October;38(7):849-58.
  - Miller DR, Martineau RJ, Hull KA, Hill J. Bolus administration of esmolol for controlling the hemodynamic response to laryngoscopy and intubation: Efficacy and effects on myocardial performance. *J Cardiothor. Anesth.* 4(5 suppl. 2), 31-36. 1990.
  - Noordzij PG, Poldermans D, Schouten O et al. Beta-blockers and statins are individually associated with reduced mortality in patients undergoing noncardiac, nonvascular surgery. *Coron Artery Dis* 2007 February;18(1):67-72.
  - Poldermans D, Boersma E, Bax JJ et al. The effect of bisoprolol on perioperative mortality and myocardial infarction in high-risk patients undergoing vascular surgery. Dutch Echocardiographic Cardiac Risk Evaluation Applying Stress Echocardiography Study Group. *N Engl J Med* 1999 December 9;341(24):1789-94.
  - Poldermans D, Boersma E. Beta-blocker therapy in noncardiac surgery. *N Engl J Med* 2005 July 28;353(4):412-4.
  - Poldermans D, Bax JJ, Schouten O et al. Should major vascular surgery be delayed because of preoperative cardiac testing in intermediate-risk patients receiving beta-blocker therapy with tight heart rate control? *J Am Coll Cardiol* 2006 September 5;48(5):964-9.
  - Raby KE, Brull SJ, Timimi F et al. The effect of heart rate control on myocardial ischemia among high-risk patients after vascular surgery. *Anesth Analg* 1999 March;88(3):477-82.
  - Redelmeier D, Scales D, Kopp A. Beta blockers for elective surgery in elderly patients: population based, retrospective cohort study. *BMJ* 2005 October 22;331(7522):932.
-

- Schouten O, Shaw LJ, Boersma E et al. A meta-analysis of safety and effectiveness of perioperative beta-blocker use for the prevention of cardiac events in different types of noncardiac surgery. *Coron Artery Dis* 2006 March;17(2):173-9.
- Schouten O, Bax JJ, Dunkelgrun M, Feringa HH, Poldermans D. Pro: Beta-blockers are indicated for patients at risk for cardiac complications undergoing noncardiac surgery. *Anesth Analg* 2007 January;104(1):8-10.
- Shammash JB, Trost JC, Gold JM, Berlin JA, Golden MA, Kimmel SE. Perioperative beta-blocker withdrawal and mortality in vascular surgical patients. *Am Heart J* 2001 January;141(1):148-53.
- Stevens RD, Burri H, Tramer MR. Pharmacologic myocardial protection in patients undergoing noncardiac surgery: a quantitative systematic review. *Anesth Analg* 2003 September;97(3):623-33.
- Stone JG, Foex P, Sear JW, Johnson LL, Khambatta HJ, Triner L. Myocardial ischemia in untreated hypertensive patients: effect of a single small oral dose of a beta-adrenergic blocking agent. *Anesthesiology* 1988 April;68(4):495-500.
- Urban MK, Markowitz SM, Gordon MA, Urquhart BL, Kligfield P. Postoperative prophylactic administration of beta-adrenergic blockers in patients at risk for myocardial ischemia. *Anesth Analg* 2000 June;90(6):1257-61.
- Wetterslev J, Juul AB. Benefits and harms of perioperative beta-blockade. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2006 June;20(2):285-302.
- Wiesbauer F, Schlager O, Domanovits H et al. Perioperative beta-blockers for preventing surgery-related mortality and morbidity: a systematic review and meta-analysis. *Anesth Analg* 2007 January;104(1):27-41.
- Yang H, Raymer K, Butler R, Parlow J, Roberts R. The effects of perioperative beta-blockade: results of the Metoprolol after Vascular Surgery (MaVS) study, a randomized controlled trial. *Am Heart J* 2006 November;152(5):983-90.
- Zaugg M, Tagliente T, Lucchinetti E et al. Beneficial effects from beta-adrenergic blockade in elderly patients undergoing noncardiac surgery. *Anesthesiology* 1999 December;91(6):1674-86.

**Tabel 7: Odds ratio OR (95 % CI); relatief risico (95 % CI)**

Auteur, publicatiejaar	Myocard ischemie	Non-fataal MI	Cardiale sterfte	Totale sterfte
Auerbach, 2002	2,5-6, NNT 7*	-	-	3,2-8, NNT 3*
Stevens, 2003	0,32 (0,17-0,58)	0,19 (0,08-0,48)	0,25 (0,09-0,73)	
Damen, 2004	0,34 (0,23-0,52)	0,15 (0,06-0,40)	0,25 (0,09-0,73)	
Devereaux, 2005		0,38 (0,11-1,29)	0,40 (0,14-1,15)	0,56 (0,14-2,31)
McGory, 2005	0,47 (0,34-0,65)	0,14 (0,04-0,47)	0,25 (0,07-0,87)	0,52 (0,20-1,35)
Schouten, 2006	0,35 (0,23-0,54)	0,44 (0,20-0,97)	0,33 (0,17-0,67)#	
Wetterslev, 2006				
Overall		0,59 (0,38-0,91)		0,89 (0,55-1,43)
Hoge kwaliteit metho.		0,86 (0,52-1,42)		1,15 (0,68-1,95)
Lage kwaliteit metho.		0,19 (0,07-0,53)		0,20 (0,05-0,88)
Wiesbauer, 2006	0,38 (0,21-0,69)	0,59 (0,25-1,39)	0,78 (0,33-1,87)	

# in combinatie met niet-fataal myocardinfarct

**Tabel 8: Revised Cardiac Risk Index volgens Lee (bij de Lee index wordt 1 punt toegekend aan de volgende factoren)**

Hoogrisico chirurgie	Intra-abdominale chirurgie Intra-thoracale chirurgie Suprainguinale vaatchirurgie
Ischemische hartaandoening	Myocard infarct, Positieve inspanningstest, Angina pectoris, Nitraat therapie, ECG met pathologische Q golf
Hartfalen/decompensatio cordis	Hartfalen Longoedeem Nachtelijk dyspnoe/Orthopnoe S3 gallop Pulmonale vasculaire redistributie
Cerebrovasculaire aandoening	TIA of herseninfarct
Nierinsufficiëntie	Creatinine > 177 µmol/L
Diabetes Mellitus	Insuline-afhankelijk

**Tabel 9: Contra-indicaties voor perioperatieve bètablokkade**

<ul style="list-style-type: none"> <li>• hemodynamische instabiliteit</li> <li>• hartfrequentie &lt; 55 per minuut</li> <li>• 2e- of 3e-graads atrioventriculair blok zonder pacemaker</li> <li>• 'sick sinus'-syndroom zonder pacemaker</li> <li>• systolische bloeddruk &lt; 100 mmHg</li> <li>• acute decompensatio cordis</li> <li>• niet adequaat behandeld hartfalen</li> <li>• acuut bronchospasme</li> <li>• monoamineoxidaseremmers in de 2 voorafgaande weken</li> <li>• cocaïne-geïnduceerde myocardischeemie</li> <li>• overgevoeligheid voor bètablokkers</li> </ul>
---

## 2. Alfa<sub>2</sub>-agonisten

### Samenvatting van de literatuur

In de gepubliceerde studies werden de effecten van clonidine, mivazerol of dexmedetomidine onderzocht. De twee laatst genoemde geneesmiddelen zijn in Nederland niet op de markt. In een aantal studies werd clonidine transdermaal toegepast. Ook clonidine pleisters zijn in Nederland niet op de markt.

In de meta-analyse van Stevens et al (2003) werden 6 gerandomiseerde, gecontroleerde studies geïnccludeerd betreffende niet-cardiale chirurgie, voornamelijk vasculaire chirurgie. In vier studies werd clonidine onderzocht en in twee studies mivazerol. In drie studies werd de alfa<sub>2</sub>-

agonist uitsluitend als premedicatie gegeven en in drie studies werd het geneesmiddel gedurende drie dagen gecontinueerd.

Alfa<sub>2</sub>-agonisten verlaagden de kans op het optreden van intraoperatieve ischemie (OR 0.47 (95% CI, 0.33-0.68)) en perioperatieve cardiale mortaliteit (OR 0.51 (95% CI 0.28-0.91)). Dit laatste wordt bepaald door de resultaten van een grote mivazerol studie met 1897 patiënten (Oliver 1999). Het effect op postoperatieve ischemie was niet statistisch significant verschillend (OR 1.19 (95% CI 0.67-2.10)) en de alfa<sub>2</sub>-agonisten verminderden ook de kans op een niet-fataal myocardinfarct niet (OR 0.85 (95% CI 0.62-1.14)). De gepoolde data van de 6 studies gaf geen verschil in bijwerkingen tussen de alfa<sub>2</sub>-agonist- en controlegroep. In de alfa<sub>2</sub>-agonistgroep ontwikkelden 4.8% van de patiënten een bradycardie en 16.4% van de patiënten hypotensie versus respectievelijk 3.6% en 10.0% van de patiënten in de controlegroep.

Een tweede meta-analyse omvat zowel studies betreffende cardiale als niet cardiale chirurgie (Wijeysundera 2003). De data van studies met patiënten die vaatchirurgie ondergingen werden apart geanalyseerd. Acht gerandomiseerde, gecontroleerde studies werden geanalyseerd. Alfa<sub>2</sub>-agonisten reduceerden de kans op mortaliteit (RR 0.47(95% CI 0.25-0.90)) en verlaagden de kans op het ontwikkelen van een myocardinfarct (RR 0.66(95% CI 0.46-0.94)).

In de meta-analyse van Nishina et al (2002) beperkt men zich tot clonidine en omvat voor niet-cardiale chirurgie twee studies. Clonidine verlaagt de kans op cardiale ischemie (OR 0.47(95% CI: 0.29-0.77)).

In de meest recente, placebo gecontroleerde studie, werd clonidine in een preoperatieve oplaaddosis in combinatie met een perioperatieve transdermale toediening gedurende vier dagen onderzocht (Wallace, 2004). Het betrof patiënten met bekend coronairlijden of een risicofactor hiervoor zoals diabetes mellitus, hypertensie of een leeftijd van meer dan 60 jaar. Perioperatieve cardiale ischemie kwam in de clonidine groep bij 14% van de patiënten voor versus 31% in de placebo groep (P=0.01). De mortaliteit 30 dagen na de operatie was in de clonidinegroep verlaagd van 6.2% tot 0.8% (P=0.048). Ook na 2 jaar was het verschil in mortaliteit tussen beide groepen statistisch significant (RR 0.43 (95% CI 0.21-0.89)). Echter, 13% van de patiënten in de clonidinegroep en 32% van de patiënten in de placebogroep werden pre- en/of intraoperatief met een bèta-blokker behandeld. De studie is te klein om een verschil in mortaliteit aan te tonen voor de de groep zonder bèta-blokker en voor een post hoc analyse naar het gecombineerde effect van clonidine en een bèta-blokker. Voor de groep zonder bèta-blokker werd een 30 dagen en 2 jaars-mortaliteit in de clonidine- versus placebogroep gevonden van respectievelijk 0.9% versus 0.9% en 17% versus 27% (P=0.12).

## Conclusies

<b>Niveau 1</b>	Het is aangetoond dat perioperatieve behandeling met clonidine bij patiënten met bekend coronair lijden, het optreden van perioperatieve cardiale ischemie bij niet-cardiale chirurgie reduceert.
	A1 <i>Nishina 2002, Stevens 2003, Wijesundera 2003</i>
	A2 <i>Wallace 2004</i>

<b>Niveau 2</b>	Er zijn aanwijzingen dat perioperatieve behandeling met clonidine gedurende 4 dagen bij patiënten met bekend coronairlijden, de cardiale 2 jaars-mortaliteit na niet-cardiale chirurgie reduceert.  <i>A2 Wallace 2004</i>
-----------------	--

<b>Niveau 2</b>	Het is aannemelijk dat behandeling met mivazerol gedurende 72 uur bij patiënten met bekend coronairlijden de intraoperatieve ischemie en de cardiale mortaliteit na vasculaire chirurgie reduceert.  <i>A1 Stevens 2003</i>
-----------------	---

### Overige overwegingen

De relevante literatuur omvat drie meta-analyses waarvoor geldt dat de opgenomen studies vrijwel gelijk zijn en dat statistische significantie wordt bereikt op basis van slechts één grote studie. Vijf van de acht studies in de meta-analyse van Wijeyesundera (2003) werden tevens opgenomen in de meta-analyse van Stevens (2003). De drie resterende studies waren kleine studies waarin dexmedetomidine of clonidine werden onderzocht. De twee clonidine studies bij niet cardiale chirurgie in de meta-analyse van Nishina (2002) werden tevens verwerkt in de hierboven genoemde meta-analyses.

Clonidine stimuleert de presynaptische alfa<sub>2</sub>-adrenerge receptoren en heeft een sympathicolytisch effect. Na niet-cardiale chirurgie worden de serumadrenaline- en noradrenalineconcentraties door clonidine verlaagd (Ellis 1994, Wallace 2004). Clonidine voorkomt cardiale ischemie door het voorkomen van hypertensie en tachycardie in de perioperatieve periode.

Het bijwerkingenprofiel van alfa<sub>2</sub>-agonisten bij niet-cardiale chirurgie is gunstig. De kans op bradycardie (OR 1.38(95% CI 0.91-2.09)) en hypotensie (OR 1.27 (95% CI 0.86-1.87)) was in de alfa<sub>2</sub>-agonist-groep niet statistisch significant groter bij niet-cardiale chirurgie (Stevens 2003).

Het staken van clonidine is geassocieerd met rebound hypertensie en het optreden van een myocardinfract. Er zijn echter geen aanwijzingen dat een dergelijk clonidine onttrekkingssyndroom optreedt bij staken na kortdurend gebruik (Vanholder 1977, Simic 2003, Bruce 1979).

De dosering in de studies is: 2 – 4 µg/kg intraveneus of oraal vóór de operatie gevolgd door 0.2 mg intraveneus of oraal gedurende 3 dagen.

### Aanbevelingen

Men kan overwegen om patiënten met coronairlijden bij vasculaire chirurgie en overige niet-cardiale chirurgie preoperatief en vervolgens gedurende 3 dagen postoperatief te behandelen met clonidine.

Het is onverstandig om clonidine perioperatief te stoppen in het geval van niet-cardiale chirurgie bij patiënten die reeds met clonidine worden behandeld.

## Literatuur

- Bruce DL, Croley TF, Lee JS. Preoperative clonidine withdrawal syndrome. *Anesthesiology* 1979; 51: 90-92.
- Ellis JE, Drijvers G, Pedlow S, Laff SP, Sorrentino MJ, Foss JF, Shah M, Busse JR, Mantha S, McKinsey JF, Osinski J, Thisted RA, Roizen MF. Premedication with oral and transdermal clonidine provides safe and efficacious postoperative sympathectomy. *Anesth Analg* 1994; 79: 1133-1140.
- Nishina K, Mikawa K, Uesugi T, Obara H, Maekawa M, Kamae I, Nishi N. Efficacy of clonidine for prevention of perioperative myocardial ischemia. A critical appraisal and meta-analysis of the literature. *Anesthesiology* 2002; 96: 323-329.
- Oliver MF, Goldman L, Julian DG, Holme I. Effect of mivazerol on perioperative cardiac complications during non-cardiac surgery in patients with coronary heart disease: The european mivazerol trial (EMIT). *Anesthesiology* 1999; 91: 951-961.
- Simic J, Kishineff S, Goldberg R, Gifford W. Acute myocardial infarction as a complication of clonidine withdrawal. *J Emerg Med* 2003; 25: 399-402.
- Stevens RD, Burru H, Tramer MR. Pharmacologic myocardial protection in patients undergoing noncardiac surgery: a quantitative systematic review. *Anesth Analg* 2003; 97: 623-633.
- Vanholder R, Carpentier J, Schurgers M, Clement DL. Rebound phenomenon during gradual withdrawal of clonidine. *Br Med J* 1977; 1 (6069): 1138.
- Wallace AW, Galindez D, Salahieh A, Layug EL, Lazo EA, Haratonik KA, Boisvert DM, Kardatzke D. Effect of clonidine on cardiovascular morbidity and mortality after noncardiac surgery. *Anesthesiology* 2004; 101: 284-293.
- Wijeyesundera DN, Naik JS, Beattie W. Alpha-<sub>2</sub> adrenergic agonists to prevent perioperative cardiovascular complications: a meta-analysis. *Am J Med* 2003; 114: 742-752.

## 3. Calciumantagonisten

### Inleiding

Er zijn een drietal meta-analyses die het effect van calciumantagonisten op de perioperatieve cardiale mortaliteit en morbiditeit hebben onderzocht (Wijeyesundera et al (2003), Stevens et al (2003), Sedrakyan et al (2005)). Studies die geïnccludeerd zijn in de drie gepubliceerde meta-analyses zijn niet ieder afzonderlijk in de evidence tabel opgenomen.

### Samenvatting van de literatuur

In de gepubliceerde studies werden diltiazem, verapamil en nifedipine onderzocht. Wijeyesundera et al. (2003) voerden een meta-analyse uit gebaseerd op de resultaten van 11 gerandomiseerde, gecontroleerde studies bij patiënten die niet-cardiale chirurgie ondergingen. Slechts zes studies werden in engelstalige tijdschriften gepubliceerd. De auteurs voerden tevens enkele post hoc analyses uit, bestaande uit subgroepanalyses per geneesmiddel. Calciumantagonisten verlaagden de kans op perioperatieve cardiale ischemie (RR 0.49; 95% CI 0.30 - 0.80) en het gecombineerde eindpunt van overlijden en het ontwikkelen van een myocardinfarct [RR 0.35, 95% CI 0.15 - 0.86]]. De resultaten ten aanzien van perioperatieve cardiale ischemie waren gebaseerd op zes studies. Vier studies onderzochten diltiazem, één studie verapamil en één studie nifedipine. Een subgroepanalyse liet zien dat diltiazem (RR 0.34; 95% CI 0.18 - 0.63) de kans op ischemie verminderde terwijl sublinguaal nifedipine resulteerde in een niet statistisch significante verhoging van de kans op ischemie (RR 1.85; 95% CI 0.64 - 5.35) (Du Toit 1986).

Het excluderen van de studies met nifedipine en verapamil verbeterde de resultaten van de heterogeniteitstest. De effecten van calciumantagonisten op de mortaliteit (RR 0.40; 95% CI 0.14 - 1.16) en het optreden van een myocardinfarct (RR 0.25; 95% CI 0.05 - 1.18) waren niet statistisch significant. Calciumantagonisten verminderden de kans op het voorkomen van supraventriculaire tachyarritmieën (RR 0.52; 95% CI 0.37 - 0.72).

In de meta-analyse van Stevens et al. (2003) werden drie kleine, gerandomiseerde, gecontroleerde studies analyseerd. De geïncludeerde patiënten ondergingen voornamelijk vasculaire en thoracale chirurgie. Verapamil had geen effect op het voorkomen van postoperatieve ischemie (OR 0.12; 95% CI 0.01 - 1.31). Diltiazem verminderde niet de kans op een niet-fataal myocardinfarct (OR 0.14; 95% CI, 0.01 - 2.28).

Sedrakyan et al. (2005) publiceerden een meta-analyse met betrekking tot de effectiviteit van calciumantagonisten bij het voorkomen van perioperatieve supraventriculaire tachyarritmieën na algemene thoracale chirurgie. In de groep patiënten die behandeld werden met een calciumantagonist was de kans op deze hartritme stoornissen kleiner dan in de controle groep (RR 0.50; 95% CI 0.34 - 0.73).

Sear et al. (2000) analyseerden retrospectief de resultaten van vier gepubliceerde observatiestudies. Stille myocardischemie werd gedetecteerd met behulp van continue ambulante ECG monitoring vóór en gedurende twee dagen na niet-cardiale chirurgie. Chronisch gebruik van calciumantagonisten ging gepaard met een grotere kans op stille cardiale ischemie (OR 1.95; 95% CI 1.15 – 3.32). Het merendeel van de patiënten gebruikte nifedipine, een calciumantagonist zonder negatief inotrope en chronotrope werking.

## Conclusies

<b>Niveau 1</b>	Het is aangetoond dat perioperatieve behandeling met diltiazem het optreden van perioperatieve cardiale ischemie bij niet-cardiale chirurgie reduceert.  <i>A1 Wijeyesundera 2003</i>
<b>Niveau 1</b>	Het is aangetoond dat perioperatieve behandeling met diltiazem of verapamil het ontwikkelen van perioperatieve supraventriculaire tachyarritmieën vermindert bij algemene thoracale chirurgie.  <i>A1 Wijeyesundera 2003, Sedrakyan 2005</i>
<b>Niveau 2</b>	Er zijn aanwijzingen dat nifedipine, in een orale farmaceutische formulering zonder vertraagde afgifte, cardiale ischemie rondom niet-cardiale chirurgie kan induceren.  <i>B Sear 2000, Du Toit 1986</i>

## Overige overwegingen

Binnen de groep van calciumantagonisten is diltiazem het meest onderzocht. Het voorkomen van perioperatieve cardiale ischemie berust op de negatief inotrope, negatief chronotrope, afterload reducerende en coronaire vasodilaterende eigenschappen van diltiazem



(Wijeyesundera 2003). Uit de meta-analyse van Wijeyesundera (2003) blijkt dat de behandeling met calciumantagonisten in het algemeen niet gepaard met een grotere kans op bradycardie (RR 3,32 (95% CI 0,70-15,66); p=0,13), hypotensie (RR 1,74 (95% CI 0,28-10,81); p=0,55) of decompensatio cordis (RR 0,60 (95% CI 0,08-4,81); p=0,63) en ook de behandeling met diltiazem de kans op hypotensie (RR 0,99; 95% CI 0,39 - 2,49) en bradycardie (RR 1,76; 95% CI 0,61 - 5,07) niet verhoogt. Verapamil resulteerde in meer hypotensie RR 28,71 (p=0,02) en meer bradycardie RR 18,81 (p=0,04) bij vergelijking met een placebo (Van Mieghem 1996). Ook uit de tweede meta-analyse bleek dat het verschil in bijwerkingen tussen de diltiazem en placebo-groep niet statistisch significant was (Stevens 2003). Voor diltiazem t.o.v. placebo werd voor bradycardie, pulmonaal oedeem en AV-block een OR van respectievelijk 2,63 (95% CI, 0,98 - 7,02), 0,51 (95% CI, 0,05 - 5,40) en 7,87 (95% CI, 0,16 - 397) gevonden. Diltiazem kan hartfalen en linker ventrikel systolische disfunctie induceren of verergeren (CBO 2002). Behandeling met calciumantagonisten van patiënten met een doorgemaakt myocardinfarct of linker ventrikel disfunctie is geassocieerd met een grotere kans op het ontwikkelen van een myocardinfarct en een hogere mortaliteit (Kostis 1997, The Multicenter Diltiazem Postinfarction Trial Research Group 1988). Op basis hiervan wordt het kortdurend perioperatief gebruik van calciumantagonisten bij patiënten met een linker ventrikel disfunctie ontraden (Richtlijn NVIC Damen 2005). Verder zijn case reports gepubliceerd die laten zien dat het staken van diltiazem gepaard kan gaan met cardiale ischemie of het ontwikkelen van een myocardinfarct (Subramanian 1983, Kozeny 1986).

In studies met cardiale ischemie als primair eindpunt werd diltiazem tijdens de operatie gestart in een dosering 3 – 5 µg/kg/min intraveneus en postoperatief gecontinueerd gedurende 2 – 12 uur. Diltiazem werd postoperatief oraal gecontinueerd in doseringen van 180 – 240 mg per dag gedurende 7 of 30 dagen in studies met supraventriculaire tachyarritmieën als primair eindpunt. Diltiazem is zowel een substraat als een remmer van CYP3A4. CYP3A4 remmers zoals azolen, cimetidine, fluoxetine en fluvoxamine kunnen de bloedspiegel van calciumantagonisten, waaronder diltiazem, verhogen. Omgekeerd verhoogt diltiazem de carbamazepinespiegel met 40-90%, de ciclosporine AUC met 50% en de ciclosporinespiegel met 240%, de digoxinespiegel met 50% en de tacrolimuspiegel met 300% (Baxter 2006). Het gecombineerd gebruik van erytromycine en diltiazem kan leiden tot verhoogde bloedspiegels van beide geneesmiddelen. Dit betekent dat de kans op QTc-intervalverlenging door erytromycine en op basis hiervan de ontwikkeling van Torsades de Pointes en andere ventriculaire aritmieën is verhoogd. De hogere diltiazem bloedspiegel kan hypotensie en bradycardie veroorzaken (Ray 2004, Goldschmidt 2001).

Een studie van 1000 patiënten, die vaatchirurgie ondergingen, leert dat gebruik van dihydropyridines (amlodipine, nifedipine en felodipine, 314 patiënten) gepaard ging met een hogere perioperatieve mortaliteit (14% versus 6%, adjusted OR 2,5 (95% CI 1,3 – 4,6)) (Kertai 2008). Interessant is dat het gebruik van calciumantagonisten die niet tot de dihydropyridines behoorden (verapamil en diltiazem, n=75) geen effect hadden op de perioperatieve mortaliteit (OR 0,8 (95% CI 0,3 – 1,9) p= 0,56). De auteurs suggereren dat het effect kan worden veroorzaakt door het feit dat de dihydropyridines geen negatief chronotroop effect hebben in tegenstelling tot de niet-dihydropyridines. Ook voor calciumantagonisten geldt dat plotseling

stoppen ervan riskant kan zijn en myocardischemie, infarctering en mortaliteit kan veroorzaken.

### Aanbevelingen

Men kan uit oogpunt van cardiale risicoreductie overwegen patiënten, die niet-cardiale chirurgie ondergaan, tijdens de operatie en vervolgens gedurende twee tot drie dagen postoperatief te behandelen met diltiazem.

Het is aan te bevelen om diltiazem perioperatief te continueren in het geval van niet-cardiale chirurgie bij patiënten die reeds met diltiazem worden behandeld.

Het perioperatief starten van diltiazem bij niet-cardiale chirurgie ter preventie van cardiale complicaties wordt ontraden bij patiënten met een linker ventrikel disfunctie.

### Literatuur

- Baxter K (ed). Stockley's Drug Interactions. 7th edition. London The Pharmaceutical Press 2006.
- CBO richtlijn hartfalen 2002; <http://www.cbo.nl>.
- Damen J. Aanpassing van de richtlijn voor de farmacologische preventie van perioperatieve cardiale complicaties bij niet-cardiale chirurgie. Neth J Crit Care 2005; 9: 313-326.
- Du Toit HJ, Weich HF, Weymar HW, Przybojewski JZ. Effects of nifedipine on the peri-operative ECG as determined by continuous Holter monitoring. S Afr Med J 1986; 69: 427-431.
- Goldschmidt N, Azaz-Livshits T, Gotsman, Nir-Paz R, Ben-Yehuda A, Muszkat M. Compound cardiac toxicity of oral erythromycin and verapamil. Ann Pharmacother 2001;35:1396-1399.
- Kertai MD, Westerhout CM, Varga KS, Acsady G, Gal J. Dihydropyridine calcium-channel blockers and perioperative mortality in aortic aneurysm surgery. Br.J.Anaesth. 2008;aen173.
- Kostis JB, Lacy CR, Cosgrove NM, Wilson AC. Association of calcium channel blocker use with increased rate of acute myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction. Am Heart J 1997; 133: 550-557.
- Kozeny GA, Ragona BP, Bansal VK, Hurley RM, Dixon DW, Vertuno LL, Hano JE. Myocardial infarction with normal results of coronary angiography following diltiazem withdrawal. Am J Med 1986; 80: 1184-1186.
- Ray WA, Murray KT, Meredith S, Narasimhulu SS, Hall K, Stein CM. Oral erythromycin and the risk of sudden death from cardiac causes. N Engl J Med 2004; 351:1089-1096.
- Sear JW, Foex P, Howell SJ. Effect of chronic intercurrent medication with beta-adrenoceptor blockade or calcium channel entry blockade on postoperative silent myocardial ischaemia. Br J Anaesth 2000; 84: 311-315.
- Sedrakyan A, Treasure T, Browne J, Krumholz H, Sharpin C, Van der Meulen J. Pharmacologic prophylaxis for postoperative atrial tachyarrhythmia in general thoracic surgery: Evidence from randomized clinical trials. J Thorac Cardiovasc Surg 2005; 129: 997-1005.
- Stevens RD, Burru H, Tramer MR. Pharmacologic myocardial protection in patients undergoing noncardiac surgery: a quantitative systematic review. Anesth Analg 2003; 97: 623-633.
- Subramanian VB, Bowles Mj, Khurmi NS, Davies AB, O'Hara MJ, Rafferty EB. Calcium antagonist withdrawal syndrome: objective demonstration with frequency-modulated ambulatory ST-segment monitoring. BMJ 1983; 286 (6364): 520-521.
- The Multicenter Diltiazem Postinfarction Trial Research Group. The effect of diltiazem on mortality and reinfarction after myocardial infarction. N Engl J Med 1988; 319: 385-392.

- Van Mieghem W, Tits G, Demuyne K, Lacquet L, Deneffe G, Tjandra-Maga T, Demedts M. Verapamil as prophylactic treatment for atrial fibrillation after lung operations. *Ann Thorac Surg* 1996; 61: 1083-1085.
- Wijesundera DN, Beattie WS. Calcium channel blockers for reducing cardiac morbidity after non-cardiac surgery: a meta-analysis. *Anesth Analg* 2003; 97: 634-641.

## 4. Statines

### Inleiding

De geselecteerde artikelen over de effecten van statines zijn in de evidence tabel verwerkt. Artikelen die geïnccludeerd zijn in de twee gepubliceerde meta-analyses zijn niet afzonderlijk in de evidence tabel opgenomen. De gunstige effecten van statines rondom niet cardiale chirurgie worden onder andere toegeschreven aan de pleiotrope effecten van statines. Statines hebben een gunstig effect op endo-theliale disfunctie, onder andere door een grotere beschikbaarheid van NO, werken als antioxidans waardoor het aantal geoxideerde LDL deeltjes afneemt, hebben anti-inflammatoire eigenschappen en stabiliseren atherosclerotische plaques. Het merendeel van deze effecten zijn onafhankelijk van de mate van LDL cholesterol reductie (Davignon 2004).

### Samenvatting van de literatuur

In de meta-analyse van Hindler et al (2006) werden 7 studies met patiënten die vasculaire chirurgie ondergingen, geïnccludeerd en apart geanalyseerd. Het betrof één kleine gerandomiseerde, placebo gecontroleerde, dubbel blinde studie, één case control studie en vijf retrospectieve cohortstudies. Patiënten werden behandeld met atorvastatine, cerivastatine, lovastatine, pravastatine, simvastatine of fluvastatine in verschillende doseringen. Voor vier studies geldt dat de duur van het preoperatieve gebruik van de statines niet is beschreven. In vijf studies is het postoperatieve tijdstip waarop de statine werd gestart of gecontinueerd niet bekend. Het preoperatief gebruik van statines gaat gepaard met een kleinere kans op postoperatieve mortaliteit (OR 0.41, 95% CI 0.27-0.61), een postoperatief myocardinfarct (OR 0.66, 95% CI 0.42-1.02) en een beroerte (OR 0.56, 95% CI: 0.34-0.93). Behandeling met een statine had geen effect op het postoperatief ontwikkelen van hartritmestoornissen zoals atriumfibrilleren, ventriculaire tachycardie of ventrikelfibrilleren. In de statinegroep ontwikkelde 11.4% van de patiënten hartritmestoornissen versus 11.1% in de controlegroep. Zoals hierboven aangegeven is de meta-analyse met name gebaseerd op de resultaten van retrospectieve cohortstudies. De case-control studie is een Nederlandse studie van Poldermans et al (2003) bij patiënten die vasculaire chirurgie ondergingen.

Voor de tweede meta-analyse van Kapoor et al (2006) werden 14 studies betreffende niet cardiale chirurgie geselecteerd. In totaal werden de resultaten van één gerandomiseerde, placebo gecontroleerde, dubbel blinde studie (100 patiënten), drie prospectieve cohort studies, negen retrospectieve cohort studies en één case-control studie beoordeeld. Voor zover bekend varieerde het percentage patiënten met een dislipidemie in de studies van 5 tot 63%. Odds ratio's werden berekend op basis van de gepoolde data van methodologisch vergelijkbare studies. Het preoperatief gebruik van statines was geassocieerd met een kleinere kans op het gecombineerde eindpunt van overlijden of het ontwikkelen van een acuut coronair syn-

droom (OR 0.70, 95% CI: 0.53-0.91). Verder was de behandeling met een statine geassocieerd met een lagere postoperatieve mortaliteit (OR 0.69, 95% CI: 0.65-0.72). Dit laatste resultaat werd overigens met name bepaald door een grote retrospectieve cohortstudie met 780.591 patiënten. Ook twee andere studies laten zien dat er in de statinegroep sprake is van een lagere mortaliteit met OR's van respectievelijk 0.4 (95% CI: 0.2-0.7) en 0.06 (95% CI: 0.01-0.53) (Kertai 2005, Feringa 2006). Bij abdominale aorta aneurysma chirurgie bleek de mortaliteit 30 dagen na de operatie niet statistisch significant verschillend te zijn tussen statinegebruikers en patiënten zonder statine (OR 0.57, 95% CI: 0.31-1.07).

In een retrospectieve cohort studie met als primair doel het vergelijken van atenolol en metoprolol werd tevens het gebruik van een statine in het jaar vóór de operatie apart in een multivariabele analyse meegenomen. De studie betrof in totaal 37.151 patiënten waarvan 88% van de patiënten niet cardiale chirurgie ondergingen en 8.629 patiënten preoperatief een statine gebruikte. De behandeling met een statine was geassocieerd met een kleinere kans op overlijden of het ontwikkelen van een myocardinfarct (OR 0.82, 95% CI: 0.71-0.95) (Redelmeier 2005). In een Rotterdamse retrospectieve cohortstudie werd het effect van cardiale risicofactoren en geneesmiddelen op de opnameduur na vasculaire chirurgie (Van de Pol 2006) onderzocht. Het gebruik van een statine was geassocieerd met een 3.1 dagen kortere opnameduur. Verschillende van bovenstaande studies laten zien dat een behandeling met een statine ook gepaard gaat met een lagere mortaliteit op langere termijn d.w.z. ongeveer 5 jaar na de operatie. Postoperatief tijdelijk (1-4 dagen) stoppen van de statines gaat in één studie niet gepaard met meer complicaties (Schouten 2005). Daarentegen leert een andere studie bij patiënten, die vaatchirurgie ondergaan, dat 4 dagen stoppen van statines gepaard gaat met een grotere kans op myocardschade (gedefinieerd als een troponine-I-concentratie > 0,2 ng/ml) hebben (OR 2,9 (95% CI 1,6-5,5)). Continueren van de behandeling – dat wil zeggen na 1 dag weer hervatten van de statines – gaat gepaard met een kleinere (OR 0,38) kans op myocardschade (Le Manach 2007). Schouten et al. verrichtten een studie bij 298 patiënten, die vaatchirurgie ondergingen, en laten zien dat stoppen van de statines bij 70 patiënten (gedefinieerd als het missen van één of meer doses van het medicament, in de praktijk werd een mediane periode van 3 dagen gestopt, interkwartiel range 2,7-8 dagen) als onafhankelijke factor was geassocieerd met een grotere kans op troponine-T-stijging tot > 0,10 ng/ml (60% versus 16,7%, HR 4,6 (95% CI 2,2-9,6)), een myocardinfarct (30% versus 5,7%, HR 7,5 (95% CI 2,8-20,1)) en myocardinfarct en/of cardiale mortaliteit (31,4% versus 5,7%, HR 7,5 (95% CI 2,8-20,1)) dan continueren van de statines (n=228). De studie suggereert ook dat simvastatine, pravastatine en atorvastatine geassocieerd zijn met een slechtere postoperatieve behandelingsuitkomst dan fluvastatine (HR 2,7-6,6 voor postoperatief verhoogde troponinewaarden, HR 3,7-5,1 voor myocardinfarct en HR 4,1-5,7 voor myocardinfarct/cardiale mortaliteit (Schouten 2007).

## Conclusies

<b>Niveau 1</b>	Preoperatieve behandeling met een statine is geassocieerd met een lagere perioperatieve mortaliteit en een kleinere kans op een myocardinfarct na niet cardiale chirurgie.  <i>A1 Hindler 2006, Kapoor 2006</i> <i>B Kertai 2005, Redelmeier 2005, Feringa 2006, Leurs 2006, Durazzo 2004</i>
<b>Niveau 3</b>	Er zijn aanwijzingen dat perioperatieve behandeling met een statine de opname duur in het ziekenhuis na vasculaire chirurgie verkort.  <i>C Van de Pol 2006</i>
<b>Niveau 3</b>	Observatie studies suggereren dat het stoppen van statines de kans op perioperatieve cardiale complicaties kan vergroten  <i>C Le Manach 2007, Schouten 2007</i>

## Overige overwegingen

In Nederland zijn vijf statines geregistreerd t.w. atorvastatine, fluvastatine, pravastatine, rosuvastatine en simvastatine (GIC 2007). Verder is in 2006 de Richtlijn Cardiovasculair Risicomanagement verschenen waarin de indicaties voor statines, de keuze voor middelen en behandelingsdoelstellingen zoals streefwaarden voor LDL-cholesterol uitvoerig worden beschreven (CBO 2006). De beschikbare literatuur bestaat vrijwel geheel uit retrospectieve cohortstudies waarin de totale groep van statines werd bestudeerd en met weinig of geen gegevens over de duur van preoperatief gebruik, het tijdstip waarop de statine postoperatief werd hervat, doseringen en lipidenprofiel van patiënten. Om deze reden wordt in de aanbevelingen verwezen naar de Richtlijn Cardiovasculair Risicomanagement, aangevuld met de aanbeveling om postoperatief een statine zo snel als mogelijk (oraal) te hervatten. Parenterale toedieningsvormen van statines zijn niet beschikbaar. Het advies om statines snel postoperatief te hervatten is onder andere gebaseerd op het feit dat het staken van een statine bij een acuut coronair syndroom of in de acute fase van een myocardinfarct de kans op cardiale complicaties en de mortaliteit verhoogt (Heeschen 2003, Spencer 2004) en op de observatie dat perioperatief stoppen van statines de kans op cardiovasculaire complicaties kan vergroten (LeMenach 2007, Schouten 2007).

De bijwerkingen en veiligheid van statines zijn vaak een punt van aandacht geweest. De Richtlijn Cardiovasculair Risicomanagement geeft aan dat myopathie, gedefinieerd als een serumcreatinenasegehalte van meer dan tienmaal de normale waarde, in slechts 0,1-0,5% van de gevallen voorkomt. Een tweede Amerikaanse richtlijn geeft aan dat patiënten die een operatie zullen ondergaan geïnformeerd dienen te worden over een verhoogd risico op het ontwikkelen van myopathie. Met patiënten dient besproken te worden dat ze spierklachten

melden (McKenney 2006). Risicofactoren zijn onder andere hogere leeftijd, klein en mager zijn, chronische ziekten zoals nierinsufficiëntie en het gelijktijdig gebruik van CYP3A4-remmers (Pasternak 2002). Bloedspiegels van statines die een CYP3A4-substraat zijn zoals simvastatine en atorvastatine, worden verhoogd door het gelijktijdig gebruik van CYP3A4 remmers zoals itraconazol, ketoconazol, fluconazol, verapamil, diltiazem, erytromycine, claritromycine en azitromycine (Hansten 2000, Baxter 2007). Op basis van deze interactie kan de maximale concentratie van atorvastatine met een factor 1.3 toenemen en de area under the curve (AUC) met een factor 1.3 tot 3. Voor simvastatine werd een toename in C<sub>max</sub> en AUC met een factor 3.5 respectievelijk 4.5 tot 10 gevonden. Het optreden van rhabdomyolyse is nog zeldzamer. In een retrospectief onderzoek van ruim 200.000 statinegebruikers, exclusief cerivastatine, werd de incidentie van rhabdomyolyse bij monotherapie met atorvastatine, pravastatine of simvastatine geschat op 0.44 per 10.000 patiëntjaren (Graham 2004). In de literatuur is casuïstiek beschreven van patiënten die rhabdomyolyse ontwikkelden op basis van een combinatie van bovengenoemde geneesmiddelen (Hansten 2000, Baxter 2007). Onlangs werden gegevens van het Lareb gepubliceerd (Van Puijenbroek 2006) en het is opmerkelijk dat bij meer dan 50% van de meldingen over rhabdomyolyse deze bijwerking optrad na 3 maanden tot meer dan 5 jaar gebruik en niet kort na het starten van de behandeling. In 15% van de gevallen was er sprake van het gelijktijdig gebruik van een CYP3A4-remmer.

Uit een analyse van de gegevens van ruim 14.000 patiënten, geïnccludeerd in 49 studies, bleek dat verhoogde transaminasen (meer dan 3 maal de bovengrens van de normale range) in 0,1%, 0,6% en 0,2% van respectievelijk met 10 mg atorvastatine, 80 mg atorvastatine of placebo behandelde patiënten optrad (Newman 2006). In een recente studie ontwikkelden 1,2% van de patiënten die behandeld werden met atorvastatine 80 mg versus 0,2% van de patiënten in de atorvastatine 10 mg groep deze leverfunctiestoornissen (LaRosa 2005).

In de beschikbare literatuur wordt weinig gerapporteerd over de veiligheid van statines in de perioperatieve periode. Uit een retrospectieve cohortstudie van 885 patiënten (211 statinegebruikers) die vasculaire chirurgie ondergingen bleek dat het percentage patiënten met postoperatief een normaal, licht verhoogde of sterk verhoogde maximale CK-concentratie gelijk was voor statinegebruikers en patiënten zonder statine (Schouten 2005). Een Amerikaanse richtlijn (Pasternak 2002) ten aanzien van het veilig gebruik van statines noemt de perioperatieve periode als risicofactor voor statine gerelaterde spieraandoeningen op basis van casuïstiek. In de perioperatieve periode is het risico op het ontwikkelen van myopathie mogelijk verhoogd in verband met een eventuele postoperatieve nierinsufficiëntie en het maskeren van symptomen van myopathie door het gebruik van analgetica en postoperatieve pijn. De Amerikaansrichtlijn (Pasternak 2002) doet in tegenstelling tot de Richtlijn Cardiovasculair Risicomanagement aanbevelingen voor het controleren van CK, ASAT en ALAT concentraties voorafgaand aan en tijdens behandeling met een statine.

Gezien de beperkte gegevens over de veiligheid van statines in de perioperatieve periode wordt geadviseerd om pre-operatief en op verschillende postoperatieve tijdstippen bijvoorbeeld dag 1, 3 en 7, CK, ASAT en ALAT te controleren (Schouten, 2006).

## Aanbevelingen

Het wordt aanbevolen statines perioperatief te continueren bij niet-cardiale chirurgie bij patiënten die reeds met een statine behandeld worden. Het is dan verstandig de statines zo snel mogelijk postoperatief te hervatten. Stoppen van statines kan de kans op perioperatieve cardiale complicaties vergroten.

Het is te overwegen om een statine te starten bij patiënten, die niet-cardiale chirurgie moeten ondergaan en die volgens de Richtlijn Cardiovasculair Risicomanagement in aanmerking komen voor een statine, maar hiermee (nog) niet worden behandeld.

Het is aan te bevelen om bij het perioperatief gebruik van een statine pre-operatief en op verschillende postoperatieve tijdstippen bijvoorbeeld dag 1, 3 en 7, CK, ASAT en ALAT te controleren, vooral bij patiënten waarvoor geldt dat de monitoring op basis van het melden van symptomen van myopathie in de perioperatieve periode niet mogelijk of onbetrouwbaar is.

## Literatuur

- Baxter K (ed). Stockley's Drug Interactions. 7th edition. London The Pharmaceutical Press 2006.
- Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2004; 350:1495-1504. Erratum in N Engl J Med. 2006; 354: 778.
- CBO richtlijn cardiovasculair risicomanagement 2006; <http://www.cbo.nl>.
- Davignon J. Beneficial cardiovascular pleiotropic effects of statins. Circulation 2004; 109[suppl III]: III-39-III43.
- Durazzo AE, Machado FS, Ikeoka DT, De Bernoche C, Monachini MC, Puech-Leao P. et al. Reduction in cardiovascular events after vascular surgery with atorvastatin: A randomized trial. J Vasc Surg 2004; 39(5): 967-975
- Feringa HH, Bax JJ, Schouten O, Poldermans D. Protecting the heart with cardiac medication in patients with left ventricular dysfunction undergoing major noncardiac vascular surgery. Semin. Cardiothorac Vasc Anesth 2006; 10: 25-31.
- Geneesmiddel Informatie Centrum (GIC) van het Wetenschappelijk Instituut Nederlandse Apothekers. Informatorium Medicamentorum. KNMP, Den Haag, 2007.
- Graham DJ, Staffa JA, Shatin D, Andrade SE, Schech SD, La Grenade L, et al. Incidence of hospitalized rhabdomyolysis in patients treated with lipid-lowering drugs. JAMA. 2004; 292: 2585-2590.
- Hansten en Horn. Drug Interactions. Wolters Kluwer Health 2000.
- Heeschen C, Hamm CW, Laufs U, Snapinn S, Bohm M, White HD. Withdrawal of statins increases event rates in patients with acute coronary syndromes. Circulation 2002; 105: 1446-1452.
- Hindler K, Shaw AD, Samuels J, Fulton S, Collard CD, Riedel B. Improved postoperative outcomes associated with preoperative statin therapy. Anaesthesiology 2006; 105: 1260-1272.
- Kapoor AS, Kanji H, Buckingham J, Devereaux PJ, McAlister FA. Strength of evidence for perioperative use of statins to reduce cardiovascular risk: systematic review of controlled studies 2006. BMJ 333:1149

- Kertai MD, Boersma E, Klein J, Van Urk H, Poldermans D. Optimizing the prediction of perioperative mortality in vascular surgery by using a customized probability model. *Arch Intern Med* 2005; 165: 898-904.
- McKenney et al. Final conclusions and recommendations of the national lipid association statin safety assessment task force. *Am J Cardiol* 2006, 97: 89C.
- LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med.* 2005; 352: 1425-1435.
- Leurs LJ, Visser P, Laheij RJ, Buth J, Harris PL, Blankensteijn JD. Statin use is associated with reduced all-cause mortality after endovascular abdominal aortic aneurysm repair. *Vascular* 2006; 14: 1-8.
- Le Manach Y, Godet G, Coriat P, Martinon C, Bertrand M, Fleron MH et al. The Impact of Post-operative Discontinuation or Continuation of Chronic Statin Therapy on Cardiac Outcome After Major Vascular Surgery. *Anesth Analg* 2007;104:1326-33.
- Newman C, Tsai J, Szarek M, Luo D, Gibson E. Comparative safety of atorvastatin 80 mg versus 10 mg derived from analysis of 49 completed trials in 13.236 patients. *Am J Cardiol.* 2006; 97: 61-67.
- Pasternak RC, Smith SC, Bairey-Merz CN, Grundy SM, Cleeman JI, Lenfant C. ACC/AHA/NHLBI Clinical advisory on the use and safety of statins. *Circulation.* 2002;106:1024-1028.
- Pederson TR, Faergeman O, Kastelein JJP, Olsson AG, Tikkanen MJ, Holme I, et al. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction. *JAMA.* 2005; 294: 2437-2445.
- Poldermans D, Bax JJ, Kertai MD, Krenning B, Westerhout CM, Schinkel AFL, Thomson IR, Lansberg PJ, Fleisher LA, Klein J, Van Urk H, Roelandt JRTC, Boersma E. Statins are associated with a reduced incidence of perioperative mortality in patients undergoing major noncardiac vascular surgery. *Circulation* 2003; 107: 1848-1851.
- Schouten O, Kertai MD, Bax JJ, Durazzo AE, Biagini E et al. Safety of perioperative statin use in high risk-patients undergoing major vascular surgery. *Am J Cardiol* 2005; 95: 658-660.
- Schouten O, Bax JJ, Dunkelgrun M, Feringa HH, Van Urk H, Poldermans D. Statins for the prevention of perioperative cardiovascular complications in vascular surgery. *J Vasc Surg* 2006; 44: 419-424.
- Schouten O, Hoeks SE, Welten GM, Davignon J, Kastelein JJ, Vidakovic R et al. Effect of statin withdrawal on frequency of cardiac events after vascular surgery. *Am J Cardiol* 2007;100:316-20.
- Spencer FA, Fonarow GC, Frederick PD, Wright RS, Every N, Goldberg RJ et al. Early withdrawal of statin therapy in patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction. *National Registry of Myocardial infarction.* *Arch Intern Med* 2004; 164: 2162-2168.
- Van Puijenbroek E, Härmark L. Statines en het risico op ernstige spierklachten. Eenmaal veilig, altijd veilig? *Pharm Weekbl.* 2006;141: 19-20.

## 5. Acetylsalicylzuur

### Inleiding

Acetylsalicylzuur heeft een belangrijke plaats in de primaire en secundaire preventie van hart- en vaatziekten. Verder wordt acetylsalicylzuur bij coronaire stents toegepast ter voorkoming van acute in-stent trombose veelal in combinatie met clopidogrel.



De geselecteerde literatuur heeft betrekking op de effectiviteit van perioperatief acetylsalicylzuur ter voorkoming van cardiale complicaties, op de effecten van het acuut staken van acetylsalicylzuur en de bloedingscomplicaties van het perioperatief gebruik van acetylsalicylzuur.

### **Samenvatting van de literatuur**

De meta-analyse van Robless (2001) omvat tien gerandomiseerde studies naar het effect van trombocytenuitremmers versus placebo rondom vasculaire chirurgie. In zes van de tien studies werd acetylsalicylzuur onderzocht in doseringen variërend van 600 tot 1500 mg per dag. Behandeling met één of meerdere trombocytenuitremmer resulteerde niet in een statistisch significant minder voorkomen van het gecombineerde eindpunt myocardinfarct, beroerte of overlijden door een vasculaire oorzaak (OR 0.76, 95% CI: 0.54 - 1.05). In een gerandomiseerde, placebo gecontroleerde, studie werden patiënten geïncludeerd die chirurgie ondergingen in verband met een heupfractuur. Het primaire doel van de studie was het bestuderen van de effectiviteit van acetylsalicylzuur bij het voorkomen van van diep veneuze thrombose en longembolie. Patiënten werden behandeld met 160 mg acetylsalicylzuur per dag of placebo. In de acetylsalicylzuurgroep was de kans op het gecombineerde eindpunt myocardinfarct of cardiale mortaliteit groter (HR 1.33, 95% CI: 1.00 - 1.78) (PEP Trial Collaborative Group, 2000). Een retrospectieve cohort studie met patiënten die vasculaire chirurgie ondergingen laat zien dat acetylsalicylzuur de opnameduur verkort met 1.2 dag (P=0.085) (Van de Pol 2006). Uit een prospectieve cohortstudie met patiënten met een linker ventrikel ejectie fractie < 30% blijkt dat het perioperatief gebruik van acetylsalicylzuur is geassocieerd met een lagere mortaliteit in het ziekenhuis na vasculaire chirurgie (OR 0.13, 95% CI 0.03 - 0.55) (Feringa 2006).

Er zijn geen gerandomiseerde studies beschikbaar die het preoperatief staken van acetylsalicylzuur vergelijken met het continueren van acetylsalicylzuur. Drie studies rapporteren het staken voorafgaand aan een acute (cardio)vasculaire gebeurtenis. Verder zijn een aantal case reports beschikbaar. In twee cohorten van patiënten met een acuut myocardinfarct was in respectievelijk 2.3% en 4.1% van de gevallen kort tevoren acetylsalicylzuur gestaakt. Bij patiënten met acute ischemie van de onderste extremiteiten bleek in 6.1% van de gevallen sprake te zijn van recent stoppen. De reden voor het stoppen van de behandeling met acetylsalicylzuur was in 59% van de gevallen een geplande operatie. Patiënten ontwikkelden een myocardinfarct  $8.5 \pm 3.6$  dagen na het staken (Burger 2005). Uit een retrospectieve cohortstudie van patiënten met een acuut coronair syndroom bleek dat het recent staken van acetylsalicylzuur (minder dan drie weken tevoren) een onafhankelijke risicofactor was voor mortaliteit na 30 dagen (OR 2.05, 95% CI: 1.08 - 3.89). In 64% van de patiënten werd acetylsalicylzuur gestaakt in verband met een geplande operatie. Patiënten presenteerden zich gemiddeld  $11.9 \pm 0.8$  dagen na het staken van acetylsalicylzuur. De auteurs geven aan dat er mogelijk sprake is van een rebound effect met acuut coronair trombose als resultaat (Collet 2004). Deze studie is tevens meegenomen in de meta-analyse van Biondi-Zoccai (2006). De meta-analyse omvat één studie naar de therapietrouw van acetylsalicylzuur in het kader van secundaire preventie bij coronariaalijden, twee studies naar het effect van staken van acetylsalicylzuur bij patiënten met een acuut coronair syndroom, twee studies naar therapietrouw rondom CABG en één studie naar het effect van staken van acetylsalicylzuur bij een drug eluting stent. Het staken van acetylsalicylzuur of therapieontrouw was geassocieerd met een grotere kans op het ontwikkelen van een "major adverse car-

diac event" (OR 3.14, 95% CI 1.75 – 5.61). Het risico in het geval van coronair stent was vele malen hoger (OR 89.8, 95% CI 29.9 – 269.6).

Burger (2005) concluderen op basis van hun meta-analyse dat perioperatief acetylsalicylzuur het optreden van bloedingscomplicaties met een factor 1.5 verhoogd. Echter, de ernst van de complicaties neemt niet toe met uitzondering van intracraniale chirurgie en transurethrale prostatectomie. De meta-analyse betreft studies met diverse soorten chirurgie en per soort chirurgie veelal een klein aantal studies. Ook Fijnheer et al (2003) schreven een systematisch review over de effecten van perioperatief acetylsalicylzuur op het optreden van bloedingen en bloedingscomplicaties. Zij geven aan dat er geen aanwijzingen zijn dat acetylsalicylzuur klinisch belangrijke perioperatieve bloedingen veroorzaakt. Er zijn voldoende studies van goede kwaliteit in de cardiopulmonale chirurgie, vaatchirurgie, orthopedie en epidurale anesthesie waaruit blijkt dat er geen sprake is van een nadelig effect (d.w.z. klinisch belangrijke bloedingen) van het perioperatief gebruik van acetylsalicylzuur. Een groter, klinisch niet relevant, bloedverlies wordt doorgaans gerapporteerd. Echter, de kwaliteit van verschillende studies zijn onvoldoende om een nadelig effect van acetylsalicylzuur aan te tonen. Hierbij gaat het om cataractchirurgie, dermatologische ingrepen, gynaecologische en abdominale chirurgie, kno-ingrepen, dentale chirurgie, urologische ingrepen, longbiopsie en endoscopische biopsie (Fijnheer et al 2003).

## Conclusies

<b>Niveau 1</b>	Gerandomiseerde studies tonen niet aan dat het perioperatief starten van acetylsalicylzuur effectief cardiale complicaties rondom vaatchirurgie en orthopedische chirurgie kan voorkómen.  <i>A1 PEP trial 2000</i> <i>A2 Robless 2001</i>
<b>Niveau 1</b>	Er zijn geen aanwijzingen dat het perioperatief gebruik van acetylsalicylzuur rondom vaatchirurgie, orthopedische chirurgie en epidurale anesthesie gepaard gaat met meer klinisch belangrijke bloedingen.  <i>D Fijnheer et al 2003,</i> <i>A1 Burger et al 2005</i>
<b>Niveau 1</b>	Het acuut staken van acetylsalicylzuur vergroot de kans op het ontwikkelen van een acuut coronair syndroom of myocardinfarct.  <i>A1 Burger et al 2005, Biondi-Zoccai 2006</i> <i>B Collet 2004</i>

## Overige overwegingen

Acetylsalicylzuur remt de trombocytenuitstrooming door remming van de synthese van tromboxaan A2 als gevolg van een irreversibele acetylering van hiervoor benodigde enzymen, waaronder cyclo-oxygenase. In het algemeen geldt dat het effect van acetylsalicylzuur op de trombocytenuitstrooming gelijk is aan de levensduur van de trombocyt d.w.z. 7 – 10 dagen. Fijnheer (2003) geven aan dat vijf dagen na het staken van acetylsalicylzuur door acetylsalicylzuur geremde trombocytenuitstrooming kunnen aggregeren indien ze geactiveerd worden door tromboxaan uit nieuw gevormde trombocytenuitstrooming.

## Aanbevelingen

Het wordt aanbevolen acetylsalicylzuur perioperatief te continueren. Wanneer het gaat om chirurgie waarbij een minimale bloeding ernstige gevolgen heeft of om patiënten met een stollingsstoornis, dient acetylsalicylzuur 5 - 10 dagen voor de operatie te worden gestaakt.

## Literatuur

- Biondi-Zoccai GGL, Lotrionte M, Agostoni P, Abbate A, Fusaro M, Burzotta F, Testa L, Sheiban I, Sangiorgi G. A systematic review and meta-analysis on the hazards of discontinuing or not adhering to aspirin among 50 279 patients at risk for coronary artery disease. *Eur Heart J* 2006; 27: 2667-2674.
- Burger W, Chemnitz JM, Kneissl GD, Rucker G. Low-dose aspirin for secondary cardiovascular prevention - cardiovascular risks after its perioperative withdrawal versus bleeding risks with its continuation - review and meta-analysis. *J Int Med* 2005; 257: 399-414.
- Collet JP, Montalescot G, Blanchet B, Tanguy ML, Golmard JL, Choussat R, Beygui F, Payot L, Vignolles N, Metzger JP, Thomas D. Impact of prior use or recent withdrawal of oral antiplatelet agents on acute coronary syndromes. *Circulation* 2004; 110: 2361-2367.
- Feringa HH, Bax JJ, Schouten O, Poldermans D. Protecting the heart with cardiac medication in patients with left ventricular dysfunction undergoing major noncardiac vascular surgery. *Semin CardioThorac Vasc Anesth* 2006; 10: 25-31.
- Fijnheer R, Urbabus RT, Nieuwenhuis HK. Staken van gebruik van acetylsalicylzuur voor de operatie meestal niet nodig. *Ned Tijdschr Geneesk* 2003; 127: 21-25.
- Pulmonary Embolism Prevention (PEP) Trial Collaborative Group. Prevention of pulmonary embolism and deep vein thrombosis with low dose aspirin: Pulmonary Embolism Prevention (PEP) trial. *Lancet* 2000; 355: 1295-1302.
- Robless P, Mikhailidis DP, Stansby G. Systematic review of antiplatelet therapy for the prevention of myocardial infarction, stroke or vascular death in patients with peripheral vascular disease. *Br J Surg* 2001; 88: 787-800.
- Van de Pol MA, Van Houdenhoven M, Hans EW, Boersma E, Bax JJ, Feringa HHH, Schouten O, Van Sambeek MRHM, Poldermans D. Influence of cardiac risk factors and medication on length of hospitalization in patients undergoing major vascular surgery. *Am J Cardiol* 2006; 97: 1423-1426.



## HOOFDSTUK 2: METHODEN TER PREVENTIE

### 2.1 Bewakingsmethoden

#### Uitgangsvraag 9

*Welke bewakingsmethoden hebben de voorkeur ter preventie van perioperatieve cardiale complicaties bij patiënten die een niet-cardiale operatie ondergaan?*

#### Inleiding

Bewaking van vitale functies is een integraal onderdeel van de anesthesiologie. Bewaking van hemodynamische parameters nemen een voorname plaats in bij de preventie van perioperatieve complicaties. De hemodynamische bewaking bestaat uit een standaard pakket en kan worden uitgebreid met meer geavanceerde bewakingsmethoden.

De standaard bewakingsmethoden bestaan uit het niet invasief meten van de bloeddruk, het registreren van het ECG en een aantal afgeleiden hiervan zoals hartfrequentie en hartritme, meting van de percutane perifere zuurstofsaturatie met een puls-oximeter en meting van de pulmonale circulatie door middel van capnografie. Verder kunnen klinische beoordeling van de perifere circulatie en urineproductie extra informatie geven over de circulatie.

De standaard bewakingsmethoden kunnen worden uitgebreid met meer geavanceerde bewakingsmethoden. Het gaat dan met name om informatie die betrekking heeft op de weefselperfusie en weefseloxygenatie (zie tabel 1). Het meten van de weefselperfusie en weefseloxygenatie lijkt van groot belang omdat weefselhypoxie kan leiden tot orgaanschade. Niet alleen mono-orgaan falen (bijvoorbeeld cardiaal falen) kan optreden maar ook multipel orgaan disfunctiesyndroom (MODS).

De weefselperfusie kan echter (nog) niet direct gemeten worden, behalve onder experimentele omstandigheden. Alleen afgeleide parameters van de weefselperfusie zijn meetbaar in de kliniek. Weefseloxygenatie is alleen in een zeer beperkt gebied (focaal) of juist alleen bij benadering (globaal) te meten. In tabel 1 staat een overzicht van in de praktijk toepaste bewakingsmethoden. Potentieel zijn dit bewakingsmethoden die een rol kunnen spelen bij de preventie van cardiale complicaties en andere morbiditeit en mortaliteit. Er zijn in tabel ook twee bewakingsmethoden genoemd die geen relatie hebben met weefselperfusie en/of weefseloxygenatie maar die wel een parameter meten die (mogelijk) een relatie hebben met het ontstaan van cardiale en andere morbiditeit en mortaliteit.

De beantwoording van de uitgangsvraag wordt bemoeilijkt door diverse factoren. Ten eerste is de incidentie van (cardiale) peri-operatieve complicaties laag, zodat het moeilijk is de invloed van bewakingsmethoden te onderzoeken. Ten tweede zijn voor veel bewakingsmethoden geen gerandomiseerde studies verricht. Wanneer studies beschikbaar zijn, wordt de mortaliteit en morbiditeit vrijwel nooit zodanig gespecificeerd dat het aandeel van cardiale complicaties duidelijk is. Naast cardiale complicaties zijn een aanzienlijk deel van de perioperatieve complicaties gerelateerd aan het systemic inflammatory response syndrome (SIRS)

en MODS. Bovendien is het niet altijd duidelijk in welke operatieve fase de bewakingsmethode werd toegepast. Ook complicaties worden niet altijd gespecificeerd in per- of postoperatieve complicaties.

Het is van belang dat niet alleen een bewakingsmethode wordt onderzocht, maar ook een door de bewakingsmethode gestuurde behandeling. Ook is een grondige kennis noodzakelijk van de indicaties, de juiste toepassing en een goede interpretatie van de metingen. Niet altijd is duidelijk of de gebruikers van de onderzochte bewakingsmethoden voldoende kennis van zaken hebben. Aan de andere kant wordt in een aantal studies de bewakingsmethode en de daarvan afhankelijke behandeling uitgevoerd door zeer ervaren onderzoekers en is het de vraag of dezelfde resultaten behaald zouden worden door de gemiddelde "clinicus practicus".

In de hierna volgende samenvatting van de literatuur worden die bewakingsmethoden besproken waarvan de effecten op de perioperatieve behandeluitkomst zijn onderzocht:

1. Arteria pulmonalis catheter
2. ECG-monitoring inclusief ST-segmentanalyse
3. Transoesofageale echocardiografie (TEE)
4. Echo-Doppler monitoring
5. Percutane perifere zuurstofsaturatiemeter

In een ander deel van deze richtlijn worden het meten en optimaliseren van het hemoglobine gehalte en de temperatuur besproken. Van de overige genoemde bewakingsmethoden in tabel 1 zijn geen studies bekend die het effect op de perioperative cardiale behandeluitkomst hebben bestudeerd. Daarom worden deze bewakingsmethoden niet besproken.

## **1. Arteria pulmonalis catheter**

### **Samenvatting van de literatuur**

De introductie van de arteria pulmonalis catheter in rond 1970 resulteerde in een revolutie op het gebied van de hemodynamische bewaking. Het hartminuutvolume en de pulmonale capillaire wiggedruk, welke geacht werd een maat te zijn voor vulling van de linkerventrikel, konden intermitterend worden gemeten. De centraal veneuze druk en afgeleide hemodynamische parameters konden eveneens bepaald worden. De arteria pulmonalis catheter heeft een enorme technische ontwikkeling doorgemaakt: het hartminuutvolume kan inmiddels (semi)continu gemeten worden en in plaats van een vullingsdruk kan nu ook de rechter ventrikel ejectiefractie gemeten worden. Ook is er een arteria pulmonalis catheter die continue de gemengd veneuze zuurstofsaturatie kan meten. Er zijn catheters ontwikkeld waarmee het mogelijk is zowel het atrium als de ventikel te pacen. Tot op heden wordt het hartminuutvolume, gemeten met een arteria pulmonalis catheter, gezien als de 'goudstandaard', waarmee andere methoden moeten worden vergeleken. Er zijn verschillende studies verricht naar het effect van de toepassing van een arteria pulmonalis catheter op de behandeluitkomst bij verschillende patiëntengroepen. In vrijwel alle studies wordt geprobeerd met behulp van de toepassing van data van de arteria pulmonalis catheter een vooraf bepaald hartminuutvolume en zuurstofaanbod na te streven. Om deze streefwaarden te bereiken worden niet alleen infusievloeistoffen toegediend maar ook inotropica zoals dobutamine en dopexamine.

Barone et al. publiceerden in 2001 een meta-analyse naar het effect van routinematige toepassing van de arteria pulmonalis catheter inclusief pre-operatieve optimalisatie rondom vaatchirurgie (Barone et al. 2001). Slechts vier van meer dan 100 Engelstalige studies voldeden aan de eisen (prospectief, gerandomiseerd, exclusie criteria, vooraf vastgestelde therapeutische streefwaarden en interpreteerbare morbiditeit en mortaliteit) om onderdeel te kunnen zijn van de meta-analyse. Patiënten met een sterk verhoogd cardiaal risico (myocardinfarct < 3 maanden, CABG < 6 maanden, aanwezigheid decompensatio cordis en aanwezigheid instabiele angina pectoris) werden in deze vier studies geëxcludeerd. In deze studie waren de mortaliteit en morbiditeit (niet alleen cardiale morbiditeit) in beide groepen niet significant verschillend, maar intra-operatieve complicaties konden niet specifiek worden geanalyseerd. In één van de geïnccludeerde studies (Vallantine et al. 1998) werden alleen patiënten onderzocht die geoptimaliseerd konden worden en was het onduidelijk of optimalisatie per- en postoperatief werd voortgezet.

Bonazzi et al. onderzochten het effect van het gebruik van de arteria pulmonalis catheter inclusief peri-operatieve hemodynamische optimalisatie op de cardiale morbiditeit en mortaliteit na grote vaatchirurgie (Bonazzi et al. 2002). In een gerandomiseerde studie bij 100 laagrisico patiënten werd de hemodynamiek bij de controlegroep soms bewaakt met een centraal veneuze catheter. Er waren geen significante verschillen in morbiditeit en mortaliteit. Niet geheel duidelijk is of alle patiënten de vooraf gestelde hemodynamische streefwaarden bereikt hebben. Zoals de auteurs zelf al opmerkten was deze studie te klein om eventuele verschillen te detecteren.

In een grote gerandomiseerde multicenter studie onderzochten Sandham et al. de effectiviteit van de arteria pulmonalis catheter bij 3803 hoog-risicopatiënten (89,8% ASA III en 10,2% ASA IV patiënten), die majeure chirurgie ondergingen (Sandham et al. 2003). Ook in deze studie werden vooraf vastgestelde hemodynamische doelen nagestreefd in de arteria pulmonalis catheter groep (de streefcardiac index werd in 79% van de patiënten in de postoperatieve fase bereikt). De controle groep werd conventioneel bewaakt (in 77.1% van de patiënten met behulp van centraal veneuze druk). Patiënten werden 12 maanden na de operatie vervolgd. Er werden geen verschillen gevonden in mortaliteit (cardiaal en niet-cardiaal), cardiale morbiditeit (myocardinfarct, decompensatio cordis, supraventriculaire tachycardie en ventriculaire tachycardie) en in overleving na 6 en 12 maanden. De incidenties niet-cardiale mortaliteit, nierinsufficiëntie, leverinsufficiëntie, lijnensepsis, wondinfectie en pneumonie waren niet significant verschillend in beide groepen, maar een longembolie kwam significant vaker voor in de arteria pulmonalis catheter groep. In de subgroep van ASA IV patiënten was de ziekenhuismortaliteit en 12 maanden mortaliteit eveneens niet significant verschillend. De toepassing van de arteria pulmonalis catheter leidde niet tot significant meer complicaties dan de toepassing van conventionele bewaking.

Met name de laatstgenoemde gerandomiseerde studie lijkt aan te tonen dat routinematige toepassing van de arteria pulmonalis catheter voor, tijdens en na grote chirurgie bij hoogrisicopatiënten niet zinvol is. Het is echter niet uitgesloten dat bij patiënten met een specifieke co-morbiditeit, bijvoorbeeld bij patiënten met een klinisch relevante aortastenose slechte lin-

ker ventrikel ejectiefractie of pulmonale hypertensie, de toepassing van de arteria pulmonalis catheter wel zinvol is.

### Conclusies

<b>Niveau 1</b>	Het is aangetoond dat routinematige toepassing van de arteria pulmonalis catheter met als doel het nastreven van vooraf bepaalde hemodynamische streefwaarden voor, tijdens en na grote chirurgie bij hoogrisicopatiënten niet zinvol is ter preventie van peri-operatieve (cardiale) complicaties bij patiënten die een niet-cardiale operatie ondergaan.  <i>A2 Sandham et al. 2003; Barone et al. 2001; Bonazzi et al. 2002</i>
-----------------	--

<b>Niveau 4</b>	De werkgroep is van mening dat het echter niet uitgesloten is dat bij patiënten met een specifieke co-morbiditeit, bijvoorbeeld een klinisch relevante aortastenoze, slechte linker ventrikel ejectiefractie of pulmonale hypertensie, de toepassing van de arteria pulmonalis catheter, wel zinvol kan zijn ter preventie van peri-operatieve (cardiale) complicaties als deze patiënten een niet-cardiale operatie ondergaan.  <i>D Mening van werkgroepleden</i>
-----------------	---

### Overige overwegingen

Door verschillende experts wordt gewezen op de mogelijkheid dat de toepassing van de arteria pulmonalis catheter een gunstig effect zou kunnen hebben op de uitkomst van patiënten met specifieke cardiale co-morbiditeit. Het nut van de toepassing van de arteria pulmonalis catheter zal in deze gevallen moeilijk aan te tonen zijn door de relatief lage incidentie van deze co-morbiditeit. Een bijkomend probleem is dat specifieke kennis over de toepassing van de arteria pulmonalis catheter zal afnemen doordat deze steeds minder vaak zal worden gebruikt. Waarschijnlijk zal de kennis alleen op peil blijven wanneer een minimaal aantal arteria pulmonalis catheters per jaar wordt gebruikt.

Ook dient men rekening te houden met het ontstaan van complicaties ten gevolge van de gebruik van de arteria pulmonalis catheter. Het aantal complicaties van de arteria pulmonalis catheter is thans beperkt. Mogelijk zal het aantal complicaties toenemen bij het minder frequent gebruik.

### Aanbeveling

Het is af te raden routinematig een arteria pulmonalis catheter te gebruiken bij niet-cardiale chirurgie. Bij patiënten met specifieke cardiale co-morbiditeit, zoals bijvoorbeeld een klinisch relevante aortaklepstenose, slechte linker ventrikel ejectiefractie of pulmonale hypertensie, kan toepassing van de arteria pulmonalis catheter zinvol zijn.



## Literatuur

- Barone JE, Tucker PR, Rassias JB, et al. Routine perioperative pulmonary artery catheterization has no effect on rate of complications in vascular surgery : a meta-analysis. *Am Surg* 2001;67:674
- Bender JS, Smith-Meek MA, Jones CE. Routine pulmonary artery catheterization does not reduce morbidity and mortality of elective vascular surgery. *Ann Surg* 1997;226:229
- Bonazzi M, Gentile F, Biasi GM, et al. Impact of perioperative haemodynamic monitoring on cardiac morbidity after major vascular surgery in low risk patients. A randomised pilot trial. *Eur J Vasc Surg* 2002;23:445
- Sandham JD, Hull RD, Brant RF, et al. A randomized, controlled trial of the use of pulmonary artery catheters in high-risk surgical patients. *N Eng J Med* 2003;348:5
- Vallantine RJ, Duke ML, Inman MH, et al. Effectiveness of pulmonary artery catheters in aortic surgery: a randomized trial. *J Vasc Surg* 1998;27:203.

## 2. ECG-monitoring inclusief ST-segment-analyse

### Samenvatting van de literatuur

Mangano et al. hebben aangetoond dat behalve peroperatieve hypotensie ook peroperatieve tachycardie een rol kan spelen bij het ontstaan van cardiale complicaties (Mangano. 1990). Andere factoren die een verband hebben met het ontstaan van peri-operatieve myocardischemie zijn hypoxemie (Gill et al. 1992 en Reeder et al. 1991) en anemie (Hogue et al. 1998).

Naast het meten van de hartfrequentie met behulp van het ECG, is het mogelijk analyse van het ST-segment te verrichten. Gebruikmakend van computeranalyse is het mogelijk in meerdere afleidingen, eventueel zelfs in 12 afleidingen, trendmatig (semi)continue veranderingen in het ST-segment te bewaken. De computeranalyse heeft een hogere detectiegraad van veranderingen van het ST-segment dan visuele observatie door de anesthesioloog of anesthesiemedewerker (Fleisher, 2000).

In de anesthesiologie worden naast de reguliere extremitetsafleidingen, een enkele precordiale afleiding ook verschillende gemodificeerde afleidingen gebruikt. Bij toepassing van het reguliere 12-afleidingen ECG hebben bewaking en analyse van combinaties van meerdere afleidingen de hoogste sensitiviteit. London et al. hebben aangetoond dat het combineren van afleidingen II en V5 een sensitiviteit van 80% heeft en de combinatie van II, V4 en V5 een sensitiviteit van 96% heeft om myocardischemie te detecteren. Landesberg et al. hadden vergelijkbare bevindingen: combinatie van V3 en V5 geeft bijvoorbeeld een sensitiviteit van 97,4%.

Recent heeft Landesberg, een expert op het gebied van detectie van myocardischemie, in een overzichtsartikel aangegeven welke aspecten van belang zijn bij de detectie van myocardischemie (Landesberg, 2005):

- Stille peri-operatieve myocardischemie is geassocieerd met post-operatieve cardiale morbiditeit en mortaliteit op korte en lange termijn.
- Met name langdurige post-operatieve myocardischemie is sterk gecorreleerd met het ontstaan van post-operatieve cardiale morbiditeit en mortaliteit.

- In de post-operatieve periode komt vooral ST-depressie voor en in veel mindere mate ST-elevaties.
- De grote meerderheid van de peri-operatieve ischemische gebeurtenissen zijn tijdelijk en worden voorafgegaan door een stijging van de hartfrequentie.
- Tot nu toe is geen studie bekend die aantoont dat detectie van myocardischemie met behulp van computer analyse van het ST-segment een gunstig effect heeft op het voorkomen van peri-operatieve cardiale complicaties.

## Conclusies

<b>Niveau 1</b>	Het is aangetoond dat stille peri-operatieve myocardischemie is geassocieerd met postoperatieve cardiale morbiditeit en mortaliteit op korte en lange termijn. Myocardischemie komt vaker voor in de vroege postoperatieve fase dan tijdens de operatie.  <i>A1 Landesberg 2005, Feringa 2006</i>
<b>Niveau 1</b>	Het is aangetoond dat toepassing van 12-afleidingen ECG een hoge sensitiviteit heeft voor de detectie van myocardischemie en een myocardinfarct. Combinaties van analyse van afleiding II, V4 en V5 samen of V3 en V5 samen geven een hogere sensitiviteit dan andere combinaties of analyse van één enkele ECG afleiding.  <i>A1 Landesberg 2005</i>
<b>Niveau 3</b>	Het lijkt waarschijnlijk dat trendmatige ST-segment analyse van het ECG de voorkeur verdient boven visuele beoordeling van het ECG.  <i>C Fleisher 2000</i>

## Overige overwegingen

Monitoring met behulp van 12-afleidingen ECG en ST-segment analyse zijn met de standaard operatiekamer en intensive care bewakingsapparatuur niet mogelijk. Meestal kunnen alleen de extremiteit afleidingen en één precordiale afleiding bewaakt worden. Verbetering van de operatiekamer en intensive care apparatuur lijkt dus zinvol.

Aangezien de incidentie van postoperatieve myocardischemie groter is dan de peroperatieve incidentie lijkt ook postoperatieve monitoring met behulp van 12-afleidingen ECG met ST-segment analyse bij cardiale hoog-risicopatiënten zinvol.

## Aanbeveling

Bij hoog risico patiënten heeft het de voorkeur perioperatief zowel afleiding II als afleiding V5 te monitoren en automatische ST-segment analyse te verrichten. Bij voorkeur dient bewaking en analyse van een 12-afleidingen ECG te worden toegepast.

## Literatuur

- Feringa, H.H.; Bax, J.J.; Boersma, E.; Kertai, M.D.; Meij, S.H.; Galal, W.; Schouten, O.; Thomson, I.R.; Klootwijk, P.; van Sambeek, M.R.; Klein, J.; Poldermans, D. High-dose beta-blockers and tight heart rate control reduce myocardial ischemia and troponin T release in vascular surgery patients. *Circulation* 2006; 114 (suppl I): I344-349
- Fleisher LA. Real-time intraoperative monitoring of myocardial ischemia in noncardiac surgery. *Anesthesiology* 2000;92:1183
- Gill NP, Wright B, Reilly CS. Relationship between hypoxaemic and cardiac ischemic events in the peri-operative period. *Br J Anaesth* 1992;68:471
- Hogue Jr CW, Goodnough LT, Monk TG. Perioperative myocardial ischemic episodes are related to hematocrit level in patients undergoing radical prostatectomy. *Transfusion* 1998;38:924
- Landesberg G, Mosseri M, Wolf Y, et al. Perioperative myocardial ischemia and infarction. Identification by continuous 12-lead electrocardiogram with online ST-segment monitoring. *Anesthesiology* 2002;96:264
- Landesberg G. Monitoring for myocardial ischemia. *Best Prac Res Clin Anaesthesiol* 2005;19:77
- London MJ, Hollenberg M, Wong MG, et al. Intraoperative myocardial ischemia: localization by continuous 12-lead electrocardiography. *Anesthesiology* 1988;69:232
- Mangano DT. Peri-operative cardiac morbidity. *Anesthesiology* 1990;72:153
- Reeder MK, Muir AD, Foex P, et al. Post-operative myocardial ischemia: temporal association with nocturnal hypoxaemia. *Br J Anaesth* 1991;67:626

### 3. Transoesofageale echocardiografie

#### Samenvatting van de literatuur

Met behulp van transoesofageale echocardiografie (= TEE) kan onder andere myocardischemie gedetecteerd worden (segmentale wandbewegingsstoornissen) en kan de vullings-toestand van de linker en rechter ventrikel en het hartminuutvolume bepaald worden. Ook kan inzicht verschaft worden in de anatomie en functie van het hart en grote vaten. Bij cardiale chirurgie en intrathoracale vaatchirurgie behoort TEE tot het standaard armamentarium. Mogelijk heeft TEE ook bij niet-cardiale chirurgie de mogelijkheid het anesthesiologisch en chirurgisch beleid zodanig te beïnvloeden dat dit zou kunnen leiden tot een gunstig effect op de (cardiale) morbiditeit en mortaliteit.

Tot nu toe zijn alleen beschrijvende studies gepubliceerd, waarin de kwantitatieve invloed van TEE op medische beslissingen is onderzocht. Prospectieve gerandomiseerde studies naar het effect van TEE op de cardiale morbiditeit en mortaliteit ontbreken tot op heden.

Suriani et al. toonden aan dat in 81% van de onderzochte 123 patiënten, die niet-cardiale chirurgie ondergingen, de toepassing van TEE, vergeleken met reguliere monitoring, tot veranderingen in de behandeling leidde (Suriani et al. 1998). Bij 15% van de onderzochte patiënten was de verandering volgens de auteurs essentieel. Van de onderzochte patiënten hadden 40 (32%) een arteria pulmonalis catheter en 31 (25%) een centraal veneuze catheter. Veranderingen in behandeling werden doorgevoerd met name bij ASA III en IV patiënten en oudere patiënten. Verschillende nieuwe diagnoses werden gesteld zoals open foramen ovale, globale ventrikel disfunctie, rechter ventrikel disfunctie en mitraalklep insufficiëntie. Bij de meeste patiënten kon informatie over de vulling van de linker ventrikel worden bepaald en gebruikt voor therapeutische beslissingen. Complicaties ten gevolge van het inbrengen van

de probe traden niet op. In een observatiestudie in 214 patiënten, die niet-cardiale chirurgie ondergingen, veranderde het gebruik van TEE, vergeleken met reguliere monitoring, in 40% van de patiënten de therapie (Denault et al. 2002). Het meest betrof dit een wijziging in de toediening van medicatie (45% van de gevallen).

Hofer et al. onderzochten de impact van TEE, in vergelijking met reguliere monitoring, op de behandeling bij 99 patiënten die niet-cardiale chirurgie ondergingen (Hofer et al. 2004). Bij 47% van de patiënten werd de medicamenteuze therapie gewijzigd en bij 24% van de patiënten werd het infuusbeleid gewijzigd. Linker ventrikel wandbewegingsstoornissen werden gezien bij 32% en andere relevante afwijkingen bij 10% van de onderzochte patiënten. Met name bij lever- en longtransplantaties was de impact van TEE groot. Behalve het ontstaan van hypertensie bij 15 patiënten en tachycardie bij 3 patiënten traden er geen ernstige bijwerkingen op van de toepassing van TEE.

### Conclusie

<b>Niveau 3</b>	Er zijn aanwijzingen dat de toepassing van transoesofageale echocardiografie bij niet-cardiale chirurgie een bijdrage kan leveren aan het nemen van behandelingsbeslissingen.  <i>C Suriani et al. 1998; Denault et al. 2002; Hofer et al. 2004</i>
-----------------	---

### Overige overwegingen

TEE kan in principe alleen toegepast worden bij patiënten onder forse sedatie of anesthesie. Dit beperkt de toepasbaarheid van TEE in grote mate. TEE is een moeilijke techniek. Uitgebreide scholing en voldoende ervaring zijn noodzakelijk voor een zinvolle toepassing. Ook de hoge kosten staan een routinematige toepassing in de weg. Alhoewel ernstige complicaties, zoals bloeding en perforatie van oesophagus, weinig voorkomen, dient men hiermee rekening te houden. Hemodynamische effecten, zoals hypertensie en tachycardie komen frequent voor bij de introductie van de TEE-probe. Volgens auteurs van verschillende studies heeft TEE mogelijk een plaats bij specifieke chirurgie als lever- en longtransplantatie en chirurgie van de (thoracale) aorta.

### Aanbeveling

TEE kan niet aanbevolen worden als routinematige bewakingsmethode bij hoog risicopatiënten die niet-cardiale chirurgie ondergaan. Bij specifieke vormen van chirurgie of co-morbiditeit dient de toepassing van TEE overwogen te worden.

### Literatuur

- Denault AY, Couture P, McKenty S, et al. Perioperative use of transesophageal echocardiography by anesthesiologists: impact in non-cardiac surgery and in the intensive care. *Can J Anaesth* 2002;49:287
- Hofer CK, Zollinger A, Rak M, et al. Therapeutic impact of intra-operative transoesophageal echocardiography during noncardiac surgery. *Anaesthesia* 2004;59:3
- Suriani RJ, Neustein S, Shore-Lesserson L, et al. Intraoperative transesophageal echocardiography during noncardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1998;274

## 4. Echo-Doppler

### Samenvatting van de literatuur

Met behulp van echo-Doppler kan de bloedstroomsnelheid in de grote thoracale vaten gemeten worden. De meest toegepaste methode is echo-Doppler meting in de slokdarm, waarbij de bloedstroomsnelheid in de aorta thoracalis wordt gemeten. Alternatieve methoden zijn een methode die transcutaan in het jugulum de bloedstroomsnelheid meet in de aortaboog en meting van de bloedstroomsnelheid over de aortaklep met behulp van TEE. Met behulp van de echo-Doppler kan men “real-time” het slagvolume, het hartminuutvolume en de “corrected flow time” (FTc), een maat voor vulling van de linker kamer, bepalen. Met behulp van deze waarden kan men de vullingstatus optimaliseren. In de genoemde studies wordt dit bereikt door gebruik te maken van een algoritme waarin een hoeveelheid colloïden wordt toegediend op basis van veranderingen van het slagvolume en een streefwaarde van de FTc. Dit is een dynamische benadering waarbij in de individuele patiënt een optimale vullingstoestand wordt nagestreefd, in tegenstelling tot de benadering waarbij een vooraf bepaald hartminuutvolume en zuurstofaanbod moet worden gerealiseerd.

In verschillende studies is het effect van het meten van de bloedstroomsnelheid en een hieraan gekoppelde behandelstrategie op de peroperatieve behandeluitkomst onderzocht. In de hieronder genoemde studies werd de toepassing van de echo-Doppler prospectief, gerandomiseerd vergeleken met toepassing van conventionele hemodynamische monitoring (eventueel ook met CVD-monitoring). De echo-Doppler metingen werden geïnterpreteerd door onderzoekers met ruime ervaring. De conventionele bewaking werd geïnterpreteerd en de hierop toegediende infusie werd bepaald door de behandelend anesthesioloog. Toepassing van echo-Doppler leidde in de meeste studies tot significant meer infusie en in alle studies tot significant hogere hartminuutvolumina.

Sinclair et al onderzochten in een gerandomiseerde studie het effect van de toepassing van de echo-Doppler en intra-operatieve volumeoptimalisatie op de uitkomst bij patiënten met een proximale femurfractuur (Sinclair et al 1997). De mortaliteit was niet significant verschillend in de interventiegroep (n=20) vergeleken met de controlegroep (n=20). Wel was de opname duur significant korter in de interventiegroep.

Bij 100 patiënten, die grote chirurgie ondergingen, werd het effect van echo-Doppler monitoring inclusief hemodynamische optimalisatie op de incidentie van postoperatieve complicaties en opnameduur geëvalueerd (Gan et al. 2002). In zowel de interventiegroep als in de controlegroep werd bij ongeveer 90% van de patiënten een centraal veneuze drukmeting gebruikt. Behalve significant meer misselijkheid en braken in de controle groep (geduid als darmfalen) waren er geen significante verschillen in de incidentie van postoperatieve complicaties. Venn et al onderzochten het effect van een “fluid challenge” gestuurd door echo-Doppler metingen bij patiënten die een operatie wegens heupfractuur ondergingen in een gerandomiseerde studie (Venn et al. 2002). Deze groep (n=30) werd geleken met een groep waarbij een “fluid challenge” werd toegediend op basis van centraal veneuze druk metingen

(n=31) en een controlegroep (n=29) waarbij het infuusbeleid werd gebaseerd op conventionele hemodynamische bewaking. De incidentie van ernstige intra-operatieve hypotensie was significant hoger in de controlegroep vergeleken met zowel de echo-Doppler groep en als de CVD-groep. De ongespecificeerde morbiditeit en mortaliteit verschilden niet significant in de drie groepen. De opnameduur was significant langer in de controlegroep vergeleken met de echo-Doppler groep en de CVD-groep. De uitkomsten van de echo-Doppler groep en de CVD-groep waren niet-significant verschillend.

Conway et al bestudeerden bij 57 patiënten het effect van op echo-Doppler metingen gebaseerde infusie op het postoperatieve beloop na darmchirurgie in een gerandomiseerde studie (Conway et al. 2002). Alhoewel de incidentie van zowel cardiale als niet-cardiale morbiditeit en mortaliteit in de echo-Doppler groep en de controlegroep niet significant verschillend waren, moesten 5 patiënten van de controlegroep worden opgenomen op de intensive care en van de echo-Doppler groep geen enkele patiënt.

Wakeling et al. vergeleken bij 128 patiënten, die grote buikchirurgie ondergingen, de effecten van infusie gebaseerd op CVD metingen met infusie met behulp van een “fluid challenge” gebaseerd op echo-Doppler metingen. Hierbij waren ook meerdere ASA III en ASA IV patiënten (Wakeling et al 2005). De incidentie van cardiale complicaties was niet significant verschillend in de echo-Doppler groep en de CVD groep.

In een dubbelblinde gerandomiseerde studie werd bij 108 patiënten, die electieve colorectale chirurgie ondergingen, geen effect aangetoond van echo-Doppler metingen inclusief hemodynamische optimalisatie op de cardiale morbiditeit en mortaliteit (Noblett et al. 2006). Vergeleken met de controle groep had de interventiegroep wel een significant kortere opnameduur en een significant lagere niet-cardiale morbiditeit.

## Conclusie

<b>Niveau 1</b>	<p>Het is niet aangetoond dat Echo-Doppler monitoring en hierop gebaseerde hemodynamische optimalisatie gepaard gaan met minder cardiale morbiditeit en mortaliteit.</p> <p>A2 <i>Sinclair et al. 1997; Gan et al. 2002; Venn et al. 2002; Conway et al 2002 ; Wakeling et al. 2005; Noblett et al. 2006</i></p>
-----------------	--

## Overige overwegingen

Echo-Doppler monitoring is een bewakingsmethode waarvan de interpretatie in essentie afwijkt van traditionele methoden zoals centraal veneuze drukmeting en toepassing van de arteria pulmonalis catheter. Toch lijkt de leercurve beperkt: bij ICU patiënten lijken 12 toepassingen voldoende om betrouwbare metingen te kunnen verrichten (LeFrant et al. 1998).

Uit een studie bij patiënten na cardiale chirurgie is gebleken dat verpleegkundigen goed in staat zijn, met behulp van echo-Doppler metingen, een behandel algoritme uit te voeren (McKendry et al. 2004). Dit kan de toepasbaarheid van de echo-Doppler monitoring sterk bevorderen.

Alhoewel niet is aangetoond dat echo-Doppler monitoring leidt tot minder cardiale morbiditeit en mortaliteit, heeft echo-Doppler monitoring wel gunstige effecten op de opnameduur (Sinclair et al. 1997; Gan et al. 2002; Venn et al. 2002; Wakeling et al. 2005; Noblett et al. 2006) en niet-cadiale morbiditeit (Gan et al. 2002; Wakeling et al. 2005; Noblett et al. 2006). Op

basis van deze uitkomsten verdient echo-Doppler daarom wellicht toch een plaats bij de hemodynamische optimalisatie bij grote chirurgie en/of aanwezigheid van cardiale risicofactoren.

### **Aanbeveling**

Routinematige Echo-Doppler monitoring wordt niet aanbevolen bij de hemodynamische optimalisatie van hoog risico patiënten, maar gebruik van de methode kan bij sommige patiënten gepaard gaan met een kortere opnameduur en minder niet-cardiale complicaties.

### **Literatuur**

- Conway DH, Mayall R, Abdul-Latif MS et al. Randomised controlled trial investigating the influence of intravenous fluid titration using oesophageal Doppler monitoring during bowel surgery. *Anaesthesia* 2002;57:845
- Gan TJ, Soppitt A, Maroof M, et al. Goal-directed intraoperative fluid administration reduces length of hospital stay after major surgery. *Anesthesiology* 2002;97:820
- LeFrant JY, Bruelle P, Aya AGM et al. Training is required to improve the reliability of esophageal Doppler to measure cardiac output in critically ill patients. *Intensive Care Med* 1998;24:347
- McKendry M, McGloin H, Saberi D, et al. Randomised controlled trial assessing the impact of a nurse delivered, flow monitored protocol for optimisation of circulatory status after cardiac surgery. *BMJ* 2004;329:258
- Noblett SE, Snowden CP, Shenton BK et al. Randomized clinical trial ; assessing the effect of Doppler-optimized fluid management on outcome after elective colorectal resection. *BJS* 2006;93:1069
- Sinclair S, James S, Singer M. Intraoperative intravascular volume optimisation and length of hospital stay after repair of proximal femoral fracture: randomised controlled trial. *BMJ* 1997;315:909
- Venn R, Steele A, Richardson P, et al. Randomized controlled trial to investigate influence of the fluid challenge on duration of hospital stay and perioperative morbidity in patients with hip fractures. *Br J Anaesth* 2002;88:65
- Wakeling HG, McFall MR, Jenkins CS, et al. Intraoperative oesophageal doppler guided fluid management shortens postoperative hospital stay after major bowel surgery. *Br J Anaesth* 2005;95:634

## **5. Percutane perifere zuurstofsaturatiemeter**

### **Samenvatting van de literatuur**

Sedert de introductie van de percutane perifere zuurstofsaturatiemeter behoort deze bewakingsmethode tot de standaardbewaking in de operatiekamer, verkoeverkamer en intensive care afdeling.

Recent heeft Pedersen (2003) voor de Cochrane Library een systematische review uitgevoerd waarin hij onderzocht of peri-operatieve percutane perifere zuurstofsaturatiemeting de peri-operatieve behandeluitkomst verbetert.

De search leverde slechts 4 gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken op. Hieruit kwam naar voren dat de percutane perifere zuurstofsaturatiemeter hypoxemische events kan detecteren. Echter, er is geen bewijs dat percutane perifere zuurstofsaturatiemeting en hieraan gerelateerde toediening van zuurstof een gunstig effect heeft op de peri-operatieve behan-

deluitkomst. Zelfs in een grote studie met meer dan 20.000 patiënten kon geen gunstig effect op de postoperatieve cardiale morbiditeit en mortaliteit worden vastgesteld (Moller et al.1993).

## Conclusie

<b>Niveau 2</b>	Het is aannemelijk dat peri-operatieve percutane perifere zuurstofsaturatiemeting en de hieraan gerelateerde toediening van zuurstof niet leidt tot een vermindering van de incidentie van perioperatieve cardiale complicaties.  <i>B Pedersen 2003</i>
-----------------	--

## Overige overwegingen

Aangezien percutane perifere zuurstof-saturatiemeter in staat is hypoxemie te detecteren die anders niet duidelijk zou zijn geworden en er geen complicaties verbonden zijn aan de bewakingsmethode lijkt het toch zinvol percutane perifere zuurstofsaturatiemeter ook in de postoperatieve fase routinematig toe te passen.

Ondanks dat er geen bewijs is voor het nut van toepassing van de percutane perifere zuurstof saturatie meter kan de percutane perifere zuurstofsaturatiemeter mogelijk een bijdrage leveren bij de preventie van late cardiale complicaties (derde post-operative dag en later). Na thoracale en abdominale chirurgie is de kans op hypoxie het grootst in de latere post-operatieve fase (48-72 uur post-operatief).

## Aanbevelingen

Naar de mening van de werkgroep dient overwogen te worden ter voorkoming van hypoxemie percutane perifere zuurstofsaturatiemeting routinematig te gebruiken totdat de percutane zuurstofsaturatie zonder zuurstoftoediening overeenkomt met de preoperatieve waarde.

Naar de mening van de werkgroep dient overwogen te worden bij hoog risico patiënten percutane perifere zuurstofsaturatiemeting langer voort te zetten in de postoperatieve fase, bijvoorbeeld totdat mobiliteit bereikt is.

## Literatuur

- Moller JT, Johannessen NW, Espersen K, et al. Randomized evaluation of pulse oxymetry in 20,802 patients: Peri-operative events and post-operative complications. *Anesthesiology* 1993;78:445Pedersen T, Pedersen BD, Moller AD. Pulse oxymetry for perioperative monitoring. *Cochrane Database of Systematic reviews*. 2003;3:CD002013
- Pedersen T. Does perioperative pulse oxymetry improve outcome? Seeking the best available evidence to answer the clinical question. *Best Prac Res Clin Anaesthesiol* 2005;19:111.



**Tabel 1: Klinisch toepasbare bewakingsmethoden die theoretisch een relatie hebben met weefselperfusie en weefseloxygenatie**

<p><b>Methoden die verschillende aspecten van het zuurstoftransport naar de weefsels meten</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hartminuut volume <ul style="list-style-type: none"> <li>- Thermodilutie (met behulp van arteria pulmonalis catheter (diverse varianten))</li> <li>- Trans oesofageale echocardiografie (TEE)</li> <li>- Echo-Doppler meting van de bloedstroomsnelheid in grote thoracale vaten</li> <li>- Transpulmonale thermodilutie</li> <li>- Indicator dilutie met behulp van lithium</li> <li>- Pulse contour analyse</li> <li>- Partiële CO<sub>2</sub> rebreathing</li> </ul> </li> <li>• Zuurstofsaturatie van het arteriële bloed</li> <li>• Hemoglobineconcentratie</li> </ul>
<p><b>Methoden die een afgeleide parameter meten van de weefselperfusie en/of weefseloxygenatie</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ECG</li> <li>• (Sublinguale) capnometrie, tonometrie</li> <li>• Transcutane oxymetrie</li> <li>• Near Infra Red Spectrometry (NIRS)</li> <li>• Orthogonale polarisatie spectroscopie</li> <li>• Weefselmarkers (voor het hart: troponine, CK, CKmb)</li> </ul>
<p><b>Methoden die een parameter meten in het bloed</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lactaat</li> <li>• Centraal veneuze zuurstofsaturatie (met behulp van centraal veneuze catheter)</li> <li>• Gemengd veneuze zuurstofsaturatie (met behulp van arteria pulmonalis catheter)</li> </ul>
<p><b>Methoden die informatie geven over het cardiovasculaire systeem</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Centraal veneuze druk (CVD)</li> <li>• Pulmonale capillaire wiggedruk (PCWP) (met behulp van de arteria pulmonalis catheter)</li> <li>• Rechter ventrikel ejectiefractie (REF) (met behulp van een speciale arteria pulmonalis catheter)</li> <li>• Globaal eind diastolische volume, intrathoracaal bloedvolume (met behulp van transpulmonale thermodilutie)</li> <li>• Corrected flow time (met behulp van echo-Doppler meting)</li> <li>• Slag volume variatie (SVV)</li> <li>• Pols druk variatie (PPV)</li> </ul>
<p><b>Overige methoden</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Temperatuur</li> <li>• Anesthesiediepte</li> </ul>

## 2.2 Anesthesiebeleid

### Uitgangsvraag 10

*Welk anesthesiemanagement heeft de voorkeur ter preventie van peri-operatieve cardiale complicaties bij patiënten die een niet-cardiale operatie ondergaan?*

#### Subvragen

- a. *Welke anesthesie- en analgesie medicamenten/technieken hebben de voorkeur ter preventie van per-operative cardiale mortaliteit en morbiditeit?*
- b. *Welke postoperatieve pijnbestrijdingstechniek heeft de voorkeur ter preventie van peri-operatieve cardiale complicaties?*

### Inleiding

Bij het ontstaan van perioperatieve cardiovasculaire complicaties met name myocardische-mie en myocardinfarct, spelen vele factoren een rol (Priebe 2005). De hypothese is dat er enerzijds in de peri-operatieve fase acute veranderingen kunnen ontstaan in de coronaire arteriosclerotische plaques. Anderzijds kan de balans tussen zuurstofaanbod en zuurstofbehoefte verstoord raken. Tachycardie en hypotensie zijn risicofactoren voor het ontstaan van cardiale morbiditeit en mortaliteit (Mangano 1990).

Een andere categorie cardiale complicaties wordt gevormd door extreme bradycardie en asystolie. In een epidemiologische studie in meer dan 500.000 patiënten bleek dat de incidentie van anesthesie-gerelateerde asystolie 0,5 op 10.000 bedroeg (Sprung 2003). De meeste patiënten met anesthesie-gerelateerde asystolieën overleefden het incident. Ventriculaire ritmestoornissen kunnen het gevolg zijn van cardiale afwijkingen maar ook van medicamenten zoals inhalatie-anesthetica en anti-emetica.

Bovenstaande in overweging nemende kan een anesthesiemethode, die het cardiovasculaire evenwicht het minst verstoort, van voordeel zijn voor de patiënt. Enerzijds kunnen de verschillende anesthesie- of analgesietechnieken/middelen de stressresponse en daarmee de kans op tachycardie verminderen. Anderzijds kunnen de verschillende anesthesie- of analgesietechnieken/middelen resulteren in hypotensie, tachycardie en bradycardie. Deze effecten zijn afhankelijk van de techniek of het medicament en de reactie van de patiënt op deze technieken of middelen. Deze reactie is ook afhankelijk van de grootte van de operatie, de ernst van de cardiale comorbiditeit en de pre-operatieve medicatie (er is bijvoorbeeld een grotere kans op een bradycardie bij pre-operatief gebruik van  $\beta$ -blokkers en hoge doseringen morfinomimetica tijdens de inleiding van de anesthesie).

#### Subvraag a

Welke anesthesie- en analgesie medicamenten/technieken hebben de voorkeur ter preventie van per-operative cardiale mortaliteit en morbiditeit?

## **Inleiding**

Hieronder volgt allereerst een bespreking van de cardiovasculaire effecten van anesthetica en verschillende anesthesietechnieken (Miller 2004). Vervolgens worden de uitkomsten van vergelijkende studies besproken.

## **Inhalatie anesthetica**

Moderne volatiele inhalatieanesthetica kunnen leiden tot hypotensie, en soms tot een tachycardie en ventriculaire ritmestoornissen. Bij normale doseringen zijn deze negatieve effecten meestal gering en er zijn aanwijzingen dat volatiele inhalatie anesthetica cardioprotectieve effecten hebben. Het gebruik van lachgas kan leiden tot myocardischemie en een verhoogde pulmonale vaatweerstand en lijkt daardoor minder geschikt voor cardiale risicopatiënten (Badner 2000). Pre-operatieve behandeling met foliumzuur, vitamine B6 en vitamine B12 kunnen deze effecten voorkomen (Badner 2001).

Xenon resulteert in een stabiele hemodynamiek en heeft cardioprotectieve eigenschappen. Er zijn echter geen grote epidemiologische studies die een betere behandeluitkomst na xenon laten zien in vergelijking met andere middelen.

## **Intraveneuze anesthetica**

Etomidate heeft weinig invloed op de hemodynamiek. De hypotensie veroorzaakt door propofol is afhankelijk van de dosis en de injectiesnelheid, De incidentie hypotensie is hoger bij oudere patiënten. Midazolam en andere benzodiazepinen hebben een gunstig cardiovasculair profiel. Echter in combinatie met opiaten treedt frequent hypotensie op. Ketamine stimuleert, het cardiovasculaire systeem en dit kan leiden tot tachycardie en hypertensie.

## **Opiaten**

Opiaten zoals fentanyl, sufentanil, alfentanil en remifentanil geven een verlaging van de hartfrequentie, met name bij hogere doseringen. De bloeddruk blijft meestal stabiel. De opiaten hebben daarmee een gunstig effect op de zuurstofbalans.

## **Spierverslappers, neostigmine en anticholinergica**

Succinylcholine kan via twee mechanismen moeilijk te behandelen asystolieën veroorzaken: enerzijds via stimulatie van de nervus vagus (met name bij herhaalde toediening) en anderzijds via hyperkaliemie door gelijktijdige contractie van veel spiervezels (bij patiënten met een hoog kalium of patiënten met een upregulatie van receptoren zoals patiënten met een dwarslaesie en bedlegerige patiënten). Er zijn veel casuïstische mededelingen over deze bijwerking gepubliceerd, maar de exacte incidentie is onduidelijk.

Oudere niet-depolariserende spierverslappers zoals mivacurium en atracurium geven bij een snelle toediening (<1 minuut) in veel gevallen een door histamine geïnduceerde bloeddrukdaling van meer dan 20%. Moderne niet-depolariserende spierverslappers zoals rocuronium en cisatracurium hebben weinig cardiovasculaire bijwerkingen. Wel kan de noodzakelijke beademing met positieve druk door cardiopulmonale interactie leiden tot hypotensie.

Toediening van neostigmine en een anticholinergicum (atropine of glycopyrrolaat) geven bij 50% van de patiënten een toename van de hartfrequentie van meer dan 20%, hetgeen on-

gunstige effecten kan hebben bij patiënten met een verhoogd cardiaal risico (Caldwell 1995). De werkelijke relevantie voor de klinische praktijk van de cardiovasculaire effecten van de combinatie van neostigemine en een anticholinergicum is onduidelijk. Bovendien komt uit andere literatuur naar voren dat routinematig antagoneeren van de spierverslapping leidt tot een lagere perioperatieve mortaliteit (Arbous 2005).

### **Locaalanesthetica**

Locaalanesthetica hebben, wanneer ze op juiste wijze en in juiste dosis worden toegediend, een veilig cardiovasculair profiel. Mulroy beschrijft de incidentie van systemische toxische reacties: 1,2-11 per 10.000 voor epidurale anesthesie en 0-16 per 10.000 voor perifere zenuwblokkades (Mulroy 2002). Van alle locaalanesthetica heeft bupivacaïne de grootste cardiotoxiciteit, maar de exacte incidentie van cardiovasculaire complicaties is onduidelijk.

### **Overige medicamenten**

Er worden veel medicamenten in de anesthesie gebruikt die de QT-tijd kunnen verlengen waardoor ventriculaire ritmestoornissen (ventriculaire tachycardie, torsade de pointes) kunnen ontstaan. Deze middelen zijn onder andere: isofluraan, sevofluraan, alle 5HT3 antagogenisten, droperidol en haloperidol. De klinische relevantie is waarschijnlijk niet heel groot (Navari 2003). De discussie in de VS over droperidol geeft aan dat de incidentie vermoedelijk zeer laag is (Habib 2003).

### **Neuraxiale anesthesie**

Het probleem van neuraxiale anesthesie is, naast de moeilijke voorspelbaarheid van de blokhoogte, het voorkomen van hypotensie, brady-arithmieën en asystolieën (Curatolo 1996, Geffin 1998, Borghi 2002). Door parasympatische activatie en sympathische inhibitie ontstaan bradycardie/asystolie en vasodilatatie. De literatuur kent vele casuïstische mededelingen over deze cardiale complicaties. Auroy et al. rapporteren een incidentie van 2,7 cardiac arrests op 10.000 spinaal anesthesieën (Auroy 2002). Sprung rapporteert een incidentie van 1,5 op 10.000 spinaal anesthesieën (Sprung 2003). Gelukkig blijkt ook uit de literatuur dat deze reflex-achtige asystolieën vaak een goede prognose hebben (Sprung 2003). Echter, deze bradyaritmieën/asystolieën en hypotensie kunnen leiden tot ernstige cardiovasculaire complicaties zoals myocardischemie, myocardinfarcten, en cerebrovasculaire accidenten zelfs bij patiënten waarvan het cardiale risico als laag inschat (Kulka 2001, Moran 2001).

De kans op hypotensie en myocardischemie kan verkleind worden door bij patiënten met coronairlijden spinale anesthesie via een catheter toe te dienen, waarbij toenemende doses locaalanesthetica toegediend kunnen worden (Juelsgaard 1998). Eveneens kan de kans op hypotensie verminderd worden door een "minidose" spinaalanesthesie (lage dosis lokaalanestheticum gecombineerd met opiaten) toe te passen (Ben David 2000).

Ter compensatie van de optredende bradyaritmieën/asystolieën en hypotensie worden diverse medicamenten (anticholinergica en catecholamines) met moeilijk stuurbare effecten toegediend, welke ook kunnen leiden tot cardiale complicaties (Wahl 2002).

Wanneer een techniek of middel met een bepaald cardiovasculair effect op theoretische gronden niet geïndiceerd lijkt te zijn moet een andere techniek of middel met eveneens een

bepaald cardiovasculair effect toegepast worden. Studies en meta-analyses waarin technieken of middelen worden vergeleken kunnen een antwoord geven op de vraag welke techniek of middel de voorkeur heeft om cardiale mortaliteit en mortaliteit te verminderen.

De vraag welke anesthesie- en analgesie medicamenten/technieken de voorkeur hebben ter preventie van perioperative cardiale mortaliteit en morbiditeit is beantwoord volgens het onderstaande overzicht. In dit overzicht wordt een opsomming gegeven van anesthesietechnieken waarvan de cardiale effecten onderzocht zijn:

- Zuurstof-lachgas versus zuurstof-stikstof
- Sevofluraan versus isofluraan
- Remifentanil versus alfentanil
- Remifentanil-propofol-lachgas versus isofluraan-fentanyl-lachgas anesthesie
- Algehele anesthesie versus neuraxiale anesthesie (spinaal anesthesie of epidurale anesthesie)
- Algehele anesthesie versus algehele anesthesie + epidurale anesthesie
- Algehele anesthesie + epidurale analgesie versus algehele anesthesie + paravertebraal blok
- Algehele anesthesie versus locoregionale technieken

## 1. Zuurstof-lachgas versus zuurstof-stikstof

### Samenvatting van de literatuur

In een studie met een beperkt aantal patiënten (n=83) werd aangetoond dat gebruik van lachgas bij cardiale risicopatiënten leidde tot significant meer post-operatieve myocardischemie (46% versus 26%,  $p < 0,05$ , Badner 2000). In de lachgas-groep kwamen langduriger myocardischemie (gedurende de eerste 48 uur post-operatief  $63 \pm 70$  minuten versus  $40 \pm 68$  minuten ( $p < 0,05$ ) en meer episodes met myocardischemie voor (82 versus 53 episodes ( $p < 0,02$ ). Bij de meeste patiënten leidde de myocardischemie niet tot myocardschade en/of mortaliteit.

In een RCT werd door Myles et al aangetoond dat een anesthesietechniek gebruikmakend van een gasmengsel met 30% zuurstof en 70% lachgas niet tot minder myocardinfarcten leidde dan een anesthesietechniek gebruikmakend van een gasmengsel van 80% zuurstof en 20 % stikstof (Adjusted Odds Ratio 0,58; 95%CI 0,22-1,50) (Myles 2007). De klinische relevantie is onduidelijk omdat de controlegroep een niet gangbaar gasmengsel kreeg toegediend.

### Conclusies

<b>Niveau 3</b>	Het gebruik van lachgas lijkt gepaard te gaan met een verhoogd risico op myocardischemie bij patiënten met een verhoogd cardiaal risico.  <i>B</i> <i>Badner (2000)</i>
-----------------	---

<b>Niveau 3</b>	Het gebruik van lachgas lijkt niet gepaard te gaan met een verhoogd risico op myocardinfarctering bij patiënten die grote chirurgie ondergaan.  <i>A2 Myles (2007)</i>
-----------------	--

### Overige overwegingen

In de RCT van Myles werden wel meer per-operatieve niet-cardiale complicaties gezien na het gebruik van lachgas. Niet gebruiken van lachgas ging gepaard met minder atelectase (adjusted OR 0,55 95%CI 0,40-0,75 p<0,001), minder pneumonie (adjusted OR 0,41 95%CI 0,27-0,97 p=0,04), minder koorts (adjusted OR 0,73 95%CI 0,60-0,90 p=0,003), minder wondinfecties (adjusted OR 0,72 95%CI 0,52-0,98 p=0,036) en minder misselijkheid en braken (adjusted OR 0,40 95%CI 0,31-0,51 p<0,001).

### Aanbeveling

Het gebruik van lachgas wordt afgeraden bij patiënten met een verhoogd cardiaal risico.

## 2. Sevofluraal versus isofluraan

### Samenvatting van de literatuur

Ebert et al. (1997) vergeleken in een gerandomiseerde studie bij 214 cardiale risicopatiënten de incidentie van myocardischemie en cardiale mortaliteit en morbiditeit na sevofluraan en isofluraan als onderdeel van een anesthesietechniek met thiopental, vecuronium, fentanyl en lachgas. De incidentie van myocardischemie in de peri-operatieve periode was niet verschillend. Cardiale morbiditeit en mortaliteit was eveneens vergelijkbaar (18%). Ook de hemodynamiek was vergelijkbaar.

### Conclusie

<b>Niveau 3</b>	Sevofluraan en isofluraan lijken met een een identieke cardiale morbiditeit en mortaliteit gepaard te gaan bij cardiale risicopatiënten die niet-cardiale chirurgie ondergaan.  <i>B Ebert 1998</i>
-----------------	---

### Aanbeveling

Sevofluraan en isofluraan kunnen beide worden overwogen als onderdeel van de anesthesietechniek bij niet-cardiale chirurgie.

### 3. Remifentanil versus alfentanil

#### Samenvatting van de literatuur

Apitzsch et al (1999) vergeleken remifentanil en alfentanil als onderdeel van een anesthesietechniek met etomidaat, vecuronium, isofluraan en lachgas in een kleine gerandomiseerde studie bij 52 cardiale risicopatiënten die niet-thoracale en niet-abdominale chirurgie ondergingen. In de post-operatieve fase werd piritramide als pijnstiller toegediend, maar pas nadat de patiënt pijn aangaf. Er waren geen verschillen in cardiale morbiditeit en mortaliteit. Wel waren er meer medicamenten noodzakelijk om de hypertensie te reguleren tijdens de direct post-operative fase (eerste 60 minuten) in de remifentanil groep. De verklaring ligt volgens de auteurs is de snelle uitwerking van remifentanil en het ontbreken van een goede overgang naar adequate post-operatieve analgesie.

#### Conclusie

<b>Niveau 3</b>	Remifentanil heeft, vergeleken met alfentanil, waarschijnlijk een minder gunstig hemodynamisch profiel tijdens de ontwaakfase.  <i>B Apitzsch 1999</i>
-----------------	--

#### Overige overwegingen

In de studie van Apitzsch et al. werd gevonden dat in de remifentanil groep de incidentie van rillen direct post-operatief groter was dan in de alfentanil groep. Rillen leidt tot een verhoging van het zuurstofverbruik en vergroot daarmee de kans op hypoxie met mogelijk ongunstige effecten op het cardiale zuurstofaanbod.

#### Aanbeveling

Bij cardiale risicopatiënten wordt toepassing van een anesthesietechniek met remifentanil zonder goede overgang naar een adequate post-operatieve analgesie niet aanbevolen.

### 4. Remifentanil-propofol-lachgas versus isofluraan-fentanyl-lachgas anesthesie

#### Samenvatting van de literatuur

In een relatief kleine gerandomiseerde studie bij 60 patiënten die een unilaterale carotis-desobstructie ondergingen werd een anesthesietechniek met remifentanil-propofol en lachgas vergeleken met een anesthesietechniek met isofluraan-fentanyl en lachgas (Jellish 2003). Er werd gekeken naar hemodynamische stabiliteit, de incidentie van myocardische-mie en peri-operatieve behandeluitkomst in deze cardiale risicogroep. Er waren geen klinisch relevante verschillen in hemodynamische stabiliteit tussen de twee groepen. Per-operatief kwamen meer echografische wandbewegingsstoornissen van de ventrikel (als uiting van myocardischemie) voor in de isofluraan-fentanyl-lachgas groep dan in de remifentanil-

propofol-lachgas groep (22% versus 0%;  $p < 0.05$ ). Post-operatief waren er geen verschillen in ST-T segment afwijkingen op het ECG en troponine-I concentraties in het bloed.

### Conclusie

<b>Niveau 3</b>	Het lijkt dat er geen verschil is tussen de uiteindelijke cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit tussen een anesthesietechniek met remifentanil-propofol en lachgas en een anesthesietechniek met isofluraan-fentanyl en lachgas bij carotischirurgie. Echter, peroperatief komt in de isofluraangroep meer myocardische ischemie voor.  <i>B Jellish (2003)</i>
-----------------	---

### Overige overwegingen

Ook in de niet-cardiale post-operatieve outcome waren er geen klinisch relevante verschillen tussen de beide groepen: de isofluraan/fentanyl/lachgas groep had lagere sedatiescores in de eerste 15 minuten post-operatief en een hogere incidentie van misselijkheid en braken op de dag na de operatie en de remifentanil/propofol/lachgas groep verbleef langer op de recovery in verband met hypertensie (Jellish 2003). In de richtlijn van de American College of Cardiology en van de American Heart Association wordt aanbevolen volatiele inhalatie anesthetica toe te passen bij hemodynamisch stabiele patiënten met een verhoogd risico op myocardiale ischemie. Dit wordt echter onvoldoende ondersteund door literatuur. De werkgroep is van mening dat er onvoldoende bewijs is om deze aanbeveling over te nemen.

### Aanbeveling

Peroperatief gaat het gebruik van isofluraan-fentanyl-lachgas met meer myocardische ischemie gepaard en de techniek met propofol-remifentanyl-lachgas is dit opzicht veiliger.

## 5. Algehele anesthesie versus neuraxiale anesthesie (spinale of epidurale anesthesie)

### Samenvatting van de literatuur

In een meta-analyse van de literatuur tot en met 1996 werd bij 9559 patiënten gevonden dat gebruik van neuraxiale anesthesie gepaard ging met een kleinere kans op 1-maands overall mortaliteit en cardiale mortaliteit na 1 maand (odds ratio = 0.70, 95% CI 0,54-0,90) (Rodgers 2000). Een probleem is dat een meta-analyse is uitgevoerd van zeer uiteenlopende studies met verschillende neuraxiale anesthesietechnieken (spinaal, thoracale epiduraal en lumbale epiduraal) al of niet gecombineerd met algehele anesthesie bij verschillende vormen van chirurgie (onder andere algemene chirurgie, orthopedische chirurgie, urologische chirurgie). Verder zijn ook oudere studies geïnccludeerd met hoge, nu niet meer geldende, complicatie-incidenties bij algehele anesthesie. Ook zijn de resultaten en conclusies van de meta-analyse soms tegenstrijdig. Het is dus op dit moment vrijwel onmogelijk gefundeerde conclusies te trekken voor de de dagelijkse praktijk uit de meta-analyse van Rodgers et al. (Gulur 2006).



Een vorm van chirurgie, waarbij veel onderzoek is gedaan naar de invloed van anesthesietechniek op de cardiale mortaliteit en morbiditeit is orthopedische chirurgie en meer specifiek de totale heup arthroplastiek en operaties wegens proximale femurfractuur (Mauermann 2006, Parker 2005). Mauermann et al. includeerden 10 studies met 330 patiënten onder algehele anesthesie en 348 patiënten onder neuraxiale anesthesie in hun meta-analyse naar het effect van anesthesietechniek op de behandeluitkomst na electieve totale heup arthroplastiek. Er was geen verschil in mortaliteit en cardiale complicaties.

Parker et al. (2004) toonden in hun Cochrane analyse aan dat de 1 maandsmortaliteit lager was na neuraxiale anesthesie vergeleken met algehele anesthesie (odds ratio 0,69, 95% CI 0,5-0,95). Na 3, 6 en 12 maanden was de mortaliteit niet meer verschillend (odds ratio respectievelijk 0,92, 95% CI 0,71-1,21; 1,04, 95% CI 0,81-1,33 en 1,07, 95% CI 0,82-1,41). De data van Parker et al worden sterk beïnvloed door oudere studies (7 van de 8 studies waren meer dan 15 jaar oud). Wanneer de oudste studie, die een hoge mortaliteit in de algehele anesthesiegroep laat zien, wordt weggelaten uit de meta-analyse is het mortaliteitsverschil na 1 maand verdwenen (Gulur 2006). Met betrekking tot myocardinfarcten is er geen verschil tussen neuraxiale anesthesie en algehele anesthesie (odds ratio 0,55, 95% CI 0,22-1,37). Parker et al concluderen dat er op basis van (cardiale) mortaliteit en cardiale morbiditeit onvoldoende bewijs is om een voorkeur uit te spreken voor of neuraxiale anesthesie of algehele anesthesie.

In een langdurige observationele studie (Gilbert 2000) van 741 patiënten, die een operatie wegens heupfractuur ondergingen, konden geen verschillen worden gevonden tussen algehele anesthesie en neuraxiale anesthesie: zowel de mortaliteit als incidentie van ernstige complicaties waaronder het myocardinfarct waren niet significant verschillend. Ook deze studie geeft aan dat in de huidige tijd de verschillen tussen algehele anesthesie en neuraxiale anesthesie afnemen of niet meer aanwezig zijn.

Juelsgaard (1995) onderzochten in een trial met kleine aantallen patiënten met bewezen coronairlijden de incidentie van myocardischemie en hypotensie na spinaal anesthesie (bolus dosis vergeleken met toenemende dosis toegediend via een catheter) of algehele anesthesie tot 48 uur post-operatief. Zij toonden aan dat na een bolusdosis bupivacaïne meer myocardischemie voorkomt dan in de groep met een toenemende dosis toegediend via een catheter of algehele anesthesie (7, 125 en 16 episodes met ST-depressies;  $p < 0,05$  na respectievelijk spinaal met toenemende dosis, spinaal met bolusdosis en algehele anesthesie). Intraoperatieve ST-depressies waren alleen aanwezig in de groep patiënten na een bolus dosis bupivacaïne. De incidentie van hypotensieve episodes bedroeg 3, 33 en 40 na respectievelijk spinaal met toenemende dosis, spinaal met bolusdosis en algehele anesthesie.

Ben-David (2000) toonden aan bij oudere patiënten, die heupchirurgie ondergingen dat hypotensie veel minder vaak voorkomt wanneer een zeer lage dosering bupivacaïne gecombineerd wordt met opioïden in vergelijking met reguliere doseringen lokaal anesthetica. In de "minidose" groep was de systolische, diastolische gemiddelde bloeddruk respectievelijk 81%,

84% en 85% van de uitgangswaarden en in de groep met een “normale” dosis respectievelijk 64%, 69% en 64% ( $p$  respectievelijk =0,001, 0,025 en  $< 0,0001$ ). Deze verschillen in bloeddruk leidde tot significante verschillen in efedrinegebruik ( $p < 0,001$ ).

Er is één studie gepubliceerd die de invloed van algehele anesthesie ( $n=138$ ), epidurale anesthesie ( $n=149$ ) en spinaalanesthesie ( $n=138$ ) vergeleken bij patiënten die perifere vaatchirurgie ondergingen (Bode 1996). Zij konden geen verschil aantonen in totale mortaliteit en cardiale morbiditeit tussen de drie technieken. Ook werd er geen verschillen in behandelingsuitkomst gevonden tussen algehele anesthesie en epidurale- en spinale anesthesie samen.

### Conclusies

<b>Niveau 1</b>	<p>Bij heupchirurgie is het onvoldoende aangetoond dat, in vergelijking met algehele anesthesie, spinale en epidurale anesthesie de totale en cardiale mortaliteit en cardiale morbiditeit verlaagt.</p> <p><i>A1 Mauermann 2006, A1 Parker 2005,</i> <i>A2 Gilbert 2000</i></p>
<b>Niveau 2</b>	<p>Bij vaatchirurgie is het onvoldoende aangetoond dat, in vergelijking met algehele anesthesie, spinale en epidurale anesthesie de totale en cardiale mortaliteit en cardiale morbiditeit verlaagt.</p> <p><i>A2 Bode 1996</i></p>
<b>Niveau 3</b>	<p>Bij patiënten met coronairlijden kan de kans op hypotensie en myocardi-schemie verkleind worden door spinaal anesthesie met gefaseerde toedieningen via een catheter te gebruiken.</p> <p><i>B Juelsgaard 1998</i></p>
<b>Niveau 3</b>	<p>De kans op hypotensie na een spinaal anesthesie kan verkleind worden door een lage dosis lokaalanestheticum te combineren met een opioïd.</p> <p><i>B Ben David 2000</i></p>

### Overige overwegingen

In de meta-analyse van Rodgers worden voordelen gevonden van neuraxiale anesthesie ten opzichte van algehele anesthesie: minder diepe veneuze thrombose, longembolie, longontsteking, ademdepressie, nierfalen, delier, misselijkheid en braken. Ook zou het bloedverlies en de bloedtransfusiebehoefte minder zijn. Ook hier gelden wederom de beperkingen, zoals eerder genoemd.

In andere meta-analyses zijn de volgende uitkomstparameters gunstig na neuraxiale anesthesie vergeleken na algehele anesthesie bij heupchirurgie: het bloedverlies (Parker et al.:

gemiddeld verschil 85 ml, 95% CI 8-161; Mauermann et al: het gemiddeld verschil: 275, 95% CI 180-371; 19% versus 41%,  $p=0,009$ ), het aantal patiënten met transfusie (Mauermann et al: 12% versus 33%,  $p<0,001$ ; Guay: 19% versus 41%;  $p=0,009$  odds ratio 0,25 95% CI 0,11-0,53), het voorkomen van diepe veneuze thrombose (Parker et al.: odds ratio 0,64, 95% CI 0,48-0,86; Mauermann et al.: odds ratio 0,27, 95% CI 0,17-0,42), het voorkomen van longembolie (Mauermann et al.: odds ratio 0,26, 95% CI 0,12-0,56) en het voorkomen van post-operatieve verwardheid (Parker et al.: odds ratio 0,50, 95% CI 0,26-0,95). Lattermann et al. hebben aangetoond dat neuraxiale anesthesie bij heupchirurgie anti-catabool werkt. Echter, na 24 uur is het verschil tussen neuraxiale en algehele anesthesie verdwenen.

Guay toonde in een meta-analyse aan dat neuraxiale blokkade een gunstig effect had op het bloedverlies bij chirurgie voor heupfracturen ( $p<0,0001$ ), chirurgie aan de tussenwervelschijven ( $p=0,01$ ), perifere vaatchirurgie ( $p=0,03$ ), retropubische prostatectomie ( $p=0,02$ ), sectio caesarea ( $p<0,0001$ ) en darmchirurgie ( $p=0,0008$ ). Deze verschillen in bloedverlies leidden niet tot verschillen in aantal bloedtransfusies (Guay 2006).

Vermeld dient te worden dat er in de meta-analyses veel studies zijn geïnccludeerd waarin geen thromboseprofylaxe werd toegepast in de peri-operatieve fase, waardoor de lagere incidentie diepe veneuze thrombose en longembolie in een ander daglicht komt te staan.

### **Aanbeveling**

Toepassing van spinale of epidurale anesthesie heeft enige voorkeur bij het verrichten van heupchirurgie; hierbij spelen met name argumenten zoals bloedverlies, bloedtransfusiebehoefte, diepe veneuze trombose, longembolie en post-operatieve verwardheid een rol. Ook bij een aantal andere vormen van chirurgie is gebruik van neuraxiale blokkade geassocieerd met minder bloedverlies.

## **6. Algehele anesthesie versus algehele anesthesie + epidurale anesthesie**

### **Samenvatting van de literatuur**

Thoracale epidurale anesthesie heeft gunstige effecten op de cardiale functie en de cardiale zuurstofbalans en is, althans theoretisch, effectiever dan lumbale epidurale anesthesie bij cardiaal gecompromitteerde patiënten (Meißner 1997). De gunstige effecten van thoracale epidurale anesthesie/analgesie op de post-operatieve uitkomst zijn waarschijnlijk alleen aanwezig wanneer de techniek wordt voortgezet in de post-operative fase (Gulur 2006)

Over de cardiale mortaliteit en morbiditeit na uitgebreide abdominale en thoracale chirurgie bestaat reeds meer dan 20 jaar een controverse over het nut van de toepassing van (thoracale) epidurale anesthesie in combinatie met algehele anesthesie. In oudere studies werden verschillen in het voordeel van toepassing van epidurale analgesie gezien. Meta-analyses die deze oudere studies geïnccludeerd hadden, concludeerden eveneens dat toepassing van epidurale analgesie voordelig was (Beattie 2001 en Rodgers 2000).

Echter, in recente gecontroleerde studies, werden deze verschillen niet gevonden (Rigg 2002 en Peyton 2003; beide studies hebben betrekking op dezelfde patiënten) of alleen bij abdominale aortachirurgie (Park 2001). Verklaringen voor het ontbreken van verschillen in deze gecontroleerde studies zijn de enorme verbetering van de peri-operatieve zorg als geheel in de laatste jaren en de onvoldoende power van deze recente studies (Gulur 2006, Nishimori 2006).

Patiënten, die uitgebreide niet-vasculaire abdominale chirurgie ondergaan, hebben geen voordeel van epidurale analgesie als toevoeging aan algehele anesthesie op het gebied van cardiale mortaliteit en morbiditeit (Park et al. in een RCT met 1021 patiënten; Rigg et al. en Peyton et al in een RCT met 915 patiënten). Zoals eerdere genoemd werd in de studie van Park in een subgroep, die abdominale aorta chirurgie onderging, wel verschillen gevonden in cardiale mortaliteit en morbiditeit ten gunste van de groep die epidurale anesthesie en analgesie toegediend kregen. Totaal aantal ernstige cardiale complicaties: 18% na algehele anesthesie en 10% na algehele anesthesie gecombineerd met epidurale anesthesie;  $p=0,03$ ; myocardinfarct: 8% na algehele anesthesie en 3% na algeheel gecombineerd met epidurale anesthesie;  $p=0,05$ ) (Park 2001). Peyton, daarentegen, vonden in een subgroepanalyse van patiënten, die aortachirurgie ondergingen, geen verschillen in de incidentie van ernstige cardiale complicaties na algehele anesthesie versus algehele anesthesie gecombineerd met epidurale anesthesie: OR 0,92 95%CI 0,50-1,70;  $p=0,79$  (Peyton 2003).

In een recente Cochrane Analyse hebben Nishimori et al. (2006) geanalyseerd welke anesthesie/analgesie techniek het veiligst is bij patiënten die abdominale aortachirurgie moeten ondergaan: algehele anesthesie gecombineerd met epidurale analgesie of algehele anesthesie gecombineerd met diverse vormen van systemische toediening van opiaten. Zij hebben hierbij niet alleen gekeken naar cardiale complicatie maar ook naar een scala van andere bijwerkingen en complicaties. Nishimori et al hebben specifiek gekozen voor de analyse van patiënten, die abdominale aortachirurgie ondergaan, omdat deze categorie patiënten een grote kans heeft op cardiale complicaties: patiënten ondergaan een grote stressvolle ingreep, hebben vaak cardiale comorbiditeit, zijn diabeet en roken of hebben gerookt.

Uit deze analyse komt naar voren dat epidurale anesthesie/analgesie, met name thoracale anesthesie/analgesie, de incidentie cardiovasculaire complicaties vermindert (zie tabel 2). Verschillen in mortaliteit kunnen niet worden aangetoond, omdat de analyse te weinig patiënten bevatte (Peto Odds ratio 0,86, 95% CI: 0,48-1,55; Peto Odds ratio is een odds ratio berekend volgens de Peto-methode; hierbij worden odds ratio's volgens een bepaalde methode gecombineerd en gaat uit van "fixed effects model").

**Tabel 2: Uitkomsten van de Cochrane analyse van Nishimori et al. van cardiale complicaties bij abdominale aortachirurgie (systemische opiaten = controle groep: Peto Odds Ratio=1, RR=1; epiduraal = behandelingsgroep)**

	Peto Odds Ratio; 95%CI	RR ; 95%CI
Alle cardiale complicaties		0,74; 0,56-0,97
Myocardinfarct bij:		
• Thoracaal + lumbaal		0,52; 0,29-0,93
• Thoracaal		0,53; 0,27-1,05
• Lumbaal		0,71; 0,21-2,42
Angina pectoris	0,25; 0,06-1,10	
Decompensatio cordis		0,73; 0,42-1,29
Aritmie		0,81; 0,48-1,38
Totaal block		0,14; 0,01-1,37
Cerebrovasculaire complicaties		0,42; 0,16-1,09
Myocardischemie	Niet te berekenen door verschillen in methodologie; studies: ns	

Peto Odds Ratio: zie tekst; RR: relatief risico; ns: niet significant.

## Conclusies

<b>Niveau 1</b>	Het is aangetoond dat toepassing van epidurale anesthesie/analgesie gepaard gaat met minder cardiale complicaties bij abdominale aorta chirurgie.  <i>A1 Nishimori 2006</i>
-----------------	---

<b>Niveau 1</b>	Het is niet aangetoond dat toepassing van epidurale anesthesie/analgesie leidt tot minder cardiale complicaties bij uitgebreide, niet-vasculaire, abdominale chirurgie.  <i>A2 Park 2001, Rigg 2002, Peyton 2003</i>
-----------------	--

## Overige overwegingen

Andere overwegingen pleiten voor toepassing van epidurale analgesie. Ballantyne et al. toonden aan dat post-operatief gebruik van epiduraal anesthesie/analgesie met lokaalanesthetica vergeleken met systematische opioïden is geassocieerd met een betere PaO<sub>2</sub> (verschil 4,56 mmHg; 95%CI 0,058-9,075), minder pulmonale infecties (RR 0,35; 95%CI 0,21-0,65) en minder pulmonale complicaties (RR 0,58; 95%CI 0,42-0,80). Epiduraal met alleen opioïden is alleen geassocieerd met een verminderde incidentie van atelectasen (RR 0,53; 95%CI 0,33-0,85) (Ballantyne 1998).

Uit de Cochrane analyse bij abdominale aortachirurgie komt naar voren dat thoracale epidurale anesthesie/analgesie leidt tot een 20% verkorting van de beademingsduur. Ook de kans op acute respiratoire insufficiëntie is kleiner in de thoracale epidurale anesthesie/analgesie groep vergeleken met de systemische toediening van opiaten: RR 0,63; 95%CI: 0,51-0,79.

Hierbij is thoracale epidurale analgesie effectiever dan lumbale epidurale analgesie. De incidentie pneumonie is niet significant verschillend in de groepen (Nishimori 2006).

Peyton et al. toonden aan in een RCT van 915 patiënten aan dat respiratoir falen (noodzaak tot post-operatieve beademing of reïntubatie of  $\text{PaO}_2 < 50$  mmHg of  $\text{PaCO}_2 > 50$  mmHg) minder voorkomt na epidurale anesthesie dan na algehele anesthesie en post-operatieve toediening van opiaten (odds ratio 0,70; 95%CI 0,52-0,95). Bij subgroepanalyse geldt dit ook voor pulmonale risicopatiënten (odds ratio 0,50; 95%CI 0,29-0,88) en patiënten die abdominale aortachirurgie ondergaan (odds ratio 0,52; 95%CI 0,28-0,99). Voor cardiale risicopatiënten is er geen verschil (odds ratio 0,72; 95% CI 0,50-1,04) (Peyton 2003).

Eveneens laat de Cochrane analyse bij abdominale aortachirurgie zien dat epidurale anesthesie/analgesie een gunstig effect op de incidentie van renale complicaties kan hebben: RR 0,64; 95%CI: 0,46-0,90. Hierbij is thoracale epidurale anesthesie/analgesie effectiever (RR 0,53; 95%CI: 0,35-0,81) dan lumbale epidurale anesthesie/analgesie (Nashimori 2006).

In vergelijking met opiaattoediening gaat epidurale analgesie gepaard met betere post-operatieve pijnscores zowel in rust op dag 1 post-operatief als tijdens bewegen op de dagen 1, 2 en 3 post-operatief. Er waren te weinig data in de Cochrane analyse om een uitspraak te kunnen doen over verschillen tussen thoracale epidurale en lumbale epidurale analgesie (Nashimori 2006).

Uit de Cochrane analyse blijkt dat na epidurale anesthesie/analgesie de incidentie van gastrointestinale complicaties (ileus en gastrointestinale bloedingen) lager is dan na systemische opiaattoediening: Peto Odds Ratio 0,37; 95%CI: 0,15-0,92. Voor thoracale epidurale anesthesie/analgesie (peto odds ratio: 0,22 95%CI 0,06-0,91) en lumbale anesthesie/analgesie (Peto Odds Ratio: 0,15 95%CI 0,00-7,54) zijn de resultaten gunstiger.

Andere in de literatuur genoemde voordelen van (thoracale)epidurale pijnbestrijding zijn een kleinere kans op het ontstaan van chronische pijn na laterale thoracotomie en verminderen van de kans op thrombose.

### **Aanbevelingen**

Het wordt aanbevolen abdominale aortachirurgie uit te voeren onder een combinatie van algehele en thoracale anesthesie/analgesie, waarbij de thoracale analgesie gedurende 48-72 uur post-operatief gecontinueerd dient te worden.

Het kan overwogen worden om grote abdominale niet-vasculaire chirurgie uit te voeren onder een combinatie van algehele en thoracale anesthesie/analgesie, waarbij de thoracale analgesie gedurende 48-72 uur post-operatief gecontinueerd dient te worden.

## 7. Algehele anesthesie + epidurale analgesie versus algehele anesthesie + paravertebraal blok

### Samenvatting van literatuur

In een meta-analyse onderzochten Davies et al. (2006) de effecten van algehele anesthesie gesuplementeerd met of epidurale anesthesie of een paravertebraal blok. Zij includeerden 10 studies met in totaal 520 patiënten in deze meta-analyse. Hypotensie kwam minder vaak voor na een paravertebraal blok dan na epidurale analgesie (odds ratio 0,23, 95% CI 0,11-0,48). Andere cardiovasculaire effecten werden niet genoemd.

### Conclusie

<b>Niveau 1</b>	Hypotensie komt minder vaak voor na paravertebraal blok dan na epidurale analgesie bij patiënten die onder algehele anesthesie een laterale thoracotomie ondergaan.  <i>A1 Davis 2006</i>
-----------------	---

### Overige overwegingen

Na laterale thoracotomie heeft een paravertebraal blok een gunstiger bijwerkingsprofiel dan epidurale analgesie: minder pulmonale complicaties (odds ratio 0,36, 95%CI 0,14-0,92) minder urineretentie (odds ratio 0,23, 95% CI 0,10-0,51) en minder misselijkheid en braken (odds ratio 0,47, 95% CI 0,24-0,53). Als post-operatieve pijnbestrijding was paravertebraal blok even effectief als epidurale analgesie. Ook het aantal niet functionerende blokkades was minder na paravertebraal blok (odds ratio 0,28, 95% CI 0,2-0,6) (Davies 2006). Ondanks dat in de dagelijkse praktijk een laterale thoracotomie meestal onder epidurale anesthesie gecombineerd met algehele anesthesie uitgevoerd wordt, lijken er toch een aantal voordelen te zijn voor een paravertebraal blok gecombineerd met algehele anesthesie.

### Aanbevelingen

Van uit het oogpunt van peri-operatieve cardiale complicaties heeft algehele anesthesie gecombineerd met paravertebraal blok geen voorkeur boven de combinatie van algehele en epidurale anesthesie bij patiënten die een laterale thoracotomie moeten ondergaan.

Vanuit het oogpunt van niet-cardiale peri-operatieve complicaties kan algehele anesthesie gecombineerd met paravertebraal blok wel worden aanbevolen boven algehele anesthesie gecombineerd met epidurale anesthesie bij patiënten die een laterale thoracotomie moeten ondergaan.

## 8. Algehele anesthesie versus locoregionale techniek

Een groot deel van de patiënten met arteriosclerotische afwijkingen van de carotiden hebben vaak ook afwijkingen in de coronairvaten en zijn daarmee een groep patiënten die een verhoogde kans hebben op cardiale complicaties. Carotischirurgie kan worden uitgevoerd onder locoregionale anesthesie of onder algehele anesthesie. Rerkasem voerde in 2004 een Cochrane Analyse uit. Wanneer alleen gerandomiseerde studies werden geïnccludeerd, bleek er geen verschil in cardiale complicaties te zijn tussen de beide technieken (Rerkasem 2004).

In een studie met een beperkt aantal patiënten die vitreoretinale chirurgie ondergingen onder lokale anesthesie of algehele anesthesie werd geen verschil aangetoond in de incidentie en de duur van intra- en post-operatieve myocardischemie (Barakat 2004).

### Conclusies

<b>Niveau 1</b>	Het is aangetoond dat algehele anesthesie en regionale anesthesie bij carotischirurgie met evenveel cardiale complicaties gepaard gaan.  <i>A1 Rerkasem 2004</i>
<b>Niveau 3</b>	Het is waarschijnlijk dat vitreoretinale chirurgie even veilig (met betrekking tot de incidentie van myocardischemie) uitgevoerd kan worden onder algehele anesthesie als onder regionale anesthesie.  <i>B Barakat 2004</i>

### Aanbeveling

Het wordt aanbevolen dat zowel algehele anesthesie als regionale anesthesie bij carotischirurgie en vitreoretinale chirurgie gebruikt kunnen worden.

### Subvraag b

Welke postoperatieve pijnbestrijdingstechniek heeft de voorkeur ter preventie van perioperatieve cardiale complicaties?

### Inleiding

Uitgaande van het feit dat tachycardie en hypotensie belangrijke risico factoren zijn voor post-operatieve cardiale complicaties (Mangano 1990) is het belangrijk deze te voorkomen. Het is bekend dat kans op cardiale complicaties het hoogst is in de post-operatieve fase. De hypothese is dat diverse factoren er toe kunnen leiden dat de zuurstofbehoefte van het hart groter is en het zuurstofaanbod kleiner is dan in de pre-operatieve fase. De hypothese is dat het systemic inflammatory response syndrome (SIRS) en pijn kunnen resulteren in tachycardie en hypotensie en dat verminderde arteriële zuurstofsaturaties kan ontstaan door een minder goede pulmonale functie.



Het ligt voor de hand dat een goede pijn bestrijding een aantal van deze effecten kan verminderen. Afname van pijn leidt tot minder tachycardie en een betere ademhaling hetgeen uiteindelijk een gunstig effect kan hebben op de zuurstofbalans van het hart. Er zijn verschillende meta-analyses verricht die de effecten van verschillende post-operatieve pijnbestrijdingsmodaliteiten hebben onderzocht. In het voorgaande zijn de effecten van reeds per-operatief gestarte epidurale anesthesie/analgesie gepresenteerd. Mogelijk worden de gunstige effecten van de epidurale anesthesie/analgesie vooral bepaald door de effecten in post-operatieve periode en niet zo zeer door de effecten in de per-operatieve fase.

Door de relatief lage incidentie van post-operatieve cardiale complicaties hebben veel studies vaak te weinig geïncludeerde patiënten om duidelijke uitspraken te kunnen doen.

Een probleem bij de beoordeling van de literatuur is dat niet altijd duidelijk wordt aangegeven of de pijnbestrijdingstechnieken reeds per-operatief gestart zijn en of de verschillende pijnbestrijdingstechnieken na een identieke anesthesietechniek worden vergeleken.

## **Samenvatting van de literatuur**

### ***Neuraxiaal versus systemische pijnbestrijding***

Rodgers et al (2000) komen in hun meta-analyse tot de conclusie dat het geen verschil maakt of neuraxiale blokkade in de post-operatieve fase wordt voortgezet of niet. Zij geven geen specificaties over de cardiale mortaliteit en morbiditeit. Ook hier dient gewezen op de tekortkomingen van deze meta-analyse (zie eerder).

Werawatganon et al. (2005) concludeerden in hun Cochrane Analyse dat bij patiënten die intra-abdominale chirurgie ondergingen, gedurende 72 uur post-operatief continue epidurale analgesie geen voordelen biedt ten aanzien van mortaliteit en morbiditeit als wordt vergeleken met een groep patiënten die patiënt gecontroleerde analgesie (PCA) kreeg.

Wu et al. (2004) vergeleken de effecten van post-operatieve pijnbestrijding (epidurale analgesie (n=2.591) versus geen epidurale analgesie (n=20.545)) in een retrospectieve cohortstudie (database analyse) bij patiënten die een totale heup arthoplastiek ondergingen. Multivariate regressieanalyse liet zien dat er geen verschillen waren in de incidenties cardiale mortaliteit en morbiditeit. Een vergelijkbare studie met gelijke uitkomst werd verricht bij algemene chirurgie (epiduraal: n = 12.780 en geen epiduraal n = 55.943. Onduidelijk is of de epidurale anesthesie) ook gebruikt werd tijdens de operatie.

Liu en Wu (2007) komen in een systematische review waarin zij bovengenoemde artikelen hebben meegenomen tot de conclusie dat er geen bewijs is voor een gunstig effect van één van de verschillende pijnbestrijdingmethoden (perineurale (inclusief neuraxiale) analgesie, continue wondcatheterinfusie met lokaal anesthetica, patiënt gecontroleerde analgesie met opioïden (PCA) of multimodale systemische analgesie (paracetamol, NSAID's etc)) boven een andere pijnbestrijdingstechniek op de incidentie van cardiale complicaties.

### **Niet-steroidale anti-inflammatoire middelen (NSAID's)**

In een dubbel blinde gerandomiseerde trial toonden Beattie et al. (1997) aan dat toevoeging van de niet in Nederland geregistreerde niet-selectieve cox remmer ketolorac gedurende 24 uur post-operatief, aan patiënt gecontroleerde analgesie (PCA) na heup- of kniearthroplastiek leidde tot kortere perioden van stille myocardischemie vergeleken met PCA alleen (mean(sd): 24(35) versus 76(95) min,  $p < 0,05$ ). Het aantal patiënten met myocardischemie was echter niet verschillend in de beide groepen. De ketolorac groep had lagere hartfrequenties ( $97 \pm 15$ /min versus  $113 \pm 16$ /min,  $p \leq 0,001$ ) en minder hoge bloeddrukken ( $p = 0,001$ ).

### **Conclusies**

<b>Niveau 1</b>	Met betrekking tot cardiale morbiditeit en mortaliteit na intra-abdominale chirurgie kan geen voorkeur worden uitgesproken voor of epidurale analgesie of patiënt gecontroleerde analgesie (PCA).  <i>A1 Werawatganon 2005</i>
<b>Niveau 2</b>	Met betrekking tot cardiale morbiditeit en mortaliteit kan in het algemeen geen voorkeur worden uitgesproken voor of epidurale analgesie of niet-epidurale analgesie.  <i>B Wu 2003, 2004</i>
<b>Niveau 1</b>	Met betrekking tot cardiale morbiditeit en mortaliteit kan geen voorkeur worden uitgesproken voor een bepaalde pijnbestrijdingstechniek (perineurale (inclusief neuraxiale) analgesie, continue wondcatheterinfusie met lokaalanesthetica, patiënt gecontroleerde analgesie met opioïden (PCA) of multimodale systemische analgesie (paracetamol, NSAID's etc).  <i>A1 Liu 2007</i>

### **Overige overwegingen**

#### *Epiduraal versus niet-epidurale analgesie*

Ballantyne et al. (1988) toonden aan dat post-operatieve epiduraal anesthesie/analgesie met lokaalanesthetica vergeleken met systematische opioïden gepaard ging met een betere  $PaO_2$  (verschil 4,56 mmHg; 95%CI 0,058-9,075), minder pulmonale infecties (RR 0,35; 95%CI 0,21-0,65) en minder pulmonale complicaties (RR 0,58; 95%CI 0,42-0,80). Epiduraal met alleen opioïden gaat gepaard met alleen een verminderde incidentie atelectasen (RR 0,53; 95%CI 0,33-0,85).

Park et al. (2001) toonden aan in patiënten (RCT, n=1021) die abdominale chirurgie ondergingen dat de post-operatieve pijnbestrijding gedurende de eerste 7 dagen post-operatief beter was in de groep die post-operatief epidurale analgesie kreeg dan in de groep die geen epidurale analgesie kreeg: de visual analogue score (VAS) mean(sd) was op dag 1: 3,8(2,6)

versus 4,6(2,5)  $p < 0.01$ ; op dag 3: 3,1(2,2) versus 3,4(2,3)  $p < 0.03$  en op dag 7: 2,1(2,1) versus 2,4(2,2)  $p < 0,03$ ).

Rigg et al. (2002) toonden aan in een RCT (n= 915) dat epidurale analgesie, vergeleken met systemisch toegediende opioïden, gepaard gaat met een betere pijnbestrijding in rust op de eerste dag en tijdens hoesten gedurende de eerste 3 dagen post-operatief. VAS in rust: mean(sd): dag 1: 1,7(2,4) versus 2,4(2,5)  $p = 0.0002$ ; VAS tijdens hoesten: mean(sd): dag 1: 3,9(3,3) versus 5,5(2,8)  $p < 0.0001$ ; dag 2: 3,7(2,9) versus 4,5(2,6)  $p < 0.0001$  en dag 3: 3,0(2,6) versus 3,8(2,5)  $p = 0,0002$ .

Werawatganon et al. (2005) concludeerden in hun Cochrane Analyse dat bij patiënten die intra-abdominale chirurgie ondergingen, gedurende 72 uur post-operatief continue epidurale analgesie een betere pijnbestrijding geeft dan patiënt gecontroleerde analgesie (PCA). VAS /Weighted mean difference (fixed) 1,70; 95%CI 1,30-2,19 voor de vroege post-operatieve fase; 1,80; 95%CI 1,36-2,23 voor de midden post-operatieve fase en 1,50; 95%CI 1,15-1,85 voor de late post-operatieve fase. Wel was er meer pruritus na continue epidurale analgesie (odds ratio 0,27; 95%CI 0,11-0,64) en een verhoogde incidentie van diepe veneuze trombose in de groep patiënten die post-operatieve epidurale analgesie kreeg.

#### *Niet-steroidale anti-inflammatoire middelen (NSAID's)*

Beattie et al. (1997) toonden aan dat toevoeging van de niet-selectieve cox remmer ketolorac gedurende 24 uur post-operatief, aan patiënt gecontroleerde analgesie (PCA) na heup of knie arthroplastiek leidde tot betere pijnscores (VAS) ( $p$  variërend van 0,006-0,001) en minder morfinegebruik ( $6,8 \pm 7,9$  mg versus  $13,7 \pm 12,3$  mg,  $p \leq 0,005$ ).

### **Aanbevelingen**

Op basis van effectievere pijnbestrijding wordt epidurale pijnbestrijding aanbevolen als post-operatieve pijnbestrijdingstechniek zowel voor abdominale chirurgie als voor orthopedische chirurgie.

Patiënt gecontroleerde analgesie (PCA) wordt aanbevolen als post-operatieve pijnbestrijdingstechniek bij patiënten bij wie opiaten geïndiceerd zijn.

Bij bovengenoemde aanbevelingen spelen argumenten ten aanzien van cardiale complicatie geen doorslaggevende rol.

### **Literatuur**

- Aplitzsch H, Olthoff D, Thieme V et al. Remifentanil und Alfentanil: sympathiko-adrenerge Effekte in der frühen postoperativen Phase beim kardiovaskulären Risikopatienten. *Anaesthesist* 1999;48:301-309.
- Arbous MS, Meursing AEE, van Kleef JW et al. Impact of anesthesia management characteristics on severe morbidity and mortality. *Anesthesiology* 2005;102:257-268
- Auroy Y, Benhamou D, Bargues L et al. Major complications of regional anesthesia in France. *Anesthesiology* 2002;97:1274-1280

- Badner NH, Beattie WS, Freeman D et al. Nitrous oxide-induced increased homocysteine concentrations are associated with increased postoperative myocardial ischemia in patients undergoing carotid endarterectomy. *Anesth Analg* 2000;91:1073
- Badner NH, Spence JD. Homocyst(e)ine, nitrous oxide and atherosclerosis. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2001;15:185-193
- Ballantyne JC, Carr DB, deFerranti S et al. The comparative effects of postoperative analgesic therapies on pulmonary outcome: cumulative meta-analysis of randomized, controlled trials. *Anesth Analg* 1998;86:598
- Barakat SS, El-Hossary H. Perioperative myocardial ischemia in vitreoretinal surgery patients; local versus general anesthesia. *Egyp J Anaesth* 2004;20:179
- Beattie WS, Badner NH, Choi P. Epidural analgesia reduces postoperative myocardial infarction: a meta-analysis. *Anesth Analg* 2001;93:853
- Ben-David B, Frankel R, Arzumov T et al. Minidose bupivacaine-fentanyl spinal anesthesia for surgical repair of hip fracture in the aged. *Anesthesiology* 2000;92:6-10
- Block BM, Liu SS, Rowlingson AJ et al. Efficacy of postoperative epidural analgesia: a meta-analysis. *JAMA* 2003;290:2455
- Bode RH, Lewis KP, Zarich SW et al. Cardiac outcome after peripheral vascular surgery. Comparison of general and regional anesthesia. *Anesthesiology* 1996;84:3-13
- Borghi B, Casati A, Iuorio S et al. Frequency of hypotension and bradycardia during general anesthesia, epidural anesthesia, or integrated epidural-general anesthesia for total hip replacement. *J Clin Anesth* 2002;14:102-106
- Caldwell JE. Reversal of residual neuromuscular block with neostigmine at one to four hours after a single intubating dose of vecuronium. *Anesth Analg* 1995;80:1168-1174
- Curatolo M, Scaramozzino, Venuti FS et al. Factors associated with hypotension and bradycardia after epidural blockade. *Anesth Analg* 1996;83:1033-1040
- Davies RG, Myles PS, Graham JM. A comparison of the analgesic effects and side effects of paravertebral versus epidural blockade for thoracotomy – a systemic review and meta-analysis of randomised trials. *Br J Anaesth* 2006;96:418
- Ebert TJ, Kharasch ED, Rooke A et al. Myocardial ischemia and adverse cardiac outcomes in cardiac patients undergoing noncardiac surgery with sevoflurane and isoflurane. *Anesth Analg* 1997;85:993-999
- Geffin B, Shapiro L. Sinus bradycardia and asystole during spinal and epidural anesthesia: a report of 13 cases. *J Clin Anesth* 1998;278-285
- Gilbert TB, Hawkes WG, Hebel JR et al. Spinal anesthesia versus general anesthesia for hip fracture repair: a longitudinal observation of 741 elderly patients during a 2-year follow-up. *Am J Orthop* 2000;29:25-35
- Guay J. The effect of neuraxial blocks on surgical blood loss and blood transfusion requirements: a meta-analysis. *J Clin Anesth* 2006;18:124
- Gulur P, Nishimori M, Ballantyne JC. Regional anaesthesia versus general anaesthesia, morbidity and mortality. *Best Pract Research Clin Anaesthesiol* 2006;20:249-263
- Habib AS, Gan TJ. Food and drug administration black box warning on the perioperative use of droperidol: a view of the cases. *Anesth Analg* 2003;96:1377-1379
- Hudcova J, McNicol E, Quah C et al. Patient controlled opioid analgesia versus conventional opioid analgesia for post-operative pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, issue 4. Art. No.: CD003348. DOI: 10.1002/14651858. CCD003348.pub2.
- Jellish WS, Sheikh T, Baker WH et al. Hemodynamics stability, myocardial ischemia, and perioperative outcome after carotis surgery with remifentanyl/propofol or isoflurane/fentanyl anesthesia. *J Neurosurg Anesthesiol* 2003;15:176-184
- Juelsgaard P, Sand NPR, Felsby S, et al. Perioperative myocardial ischaemia in patients undergoing surgery for fractured hip randomised to incremental spinal, single-dose spinal and general anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol* 1998;15:656.

- Kulka PJ, Scheu C, Tryba M et al. Myokardinfarcte in der Schwangerschaft. *Anaesthesist* 2001;50:280-284
- Latterman R, Belohlavek G, Wittmann S et al. The anticatabolic effect of neuraxial blockade after hip surgery. *Anesth Analg* 2005;101:1202
- Liu SS, Wu CL. Effect of post-operative analgesia on major post-operative complications. A systematic update of the evidence. *Anesth Analg* 2007;104:689-703.
- Mangano DT. Perioperative cardiac morbidity. *Anesthesiology* 1992;72:153
- Mauerman WJ, Shilling AM, Zuo Z. A comparison of neuraxial block versus general anesthesia for elective total hip replacement: a meta-analysis. *Anesth Analg* 2006;103:1018
- Meißner A, Rolf N, van Aken H. Thoracic epidural anesthesia and the patient with heart disease: benefits, risks and controversies. *Anesth Analg* 1997;85:517-528
- Miller (ed) *Anesthesia* 6th editon. Churchill Livingstone. 2004
- Moran C, Bhuinneain N, Geary M et al. Myocardial ischemia in normal patients undergoing elective caesarean section: a peripartum assessment. *Anaesthesia* 2001;1051-1058
- Mulroy MF. Systemic toxicity and cardiotoxicity from local anesthetics: incidence and preventive measures. *Reg Anesth Pain Med* 2002;27:556
- Myles PS, Leslie K, Chan MTV et al. Avoidance of nitrous oxide for patient undergoing major surgery. *Anesthesiology* 2007;107:221-231
- Navari RM, Koeller JM. Electrocardiographic and cardiovascular effects of the 5-hydroxytryptamine3 receptor antagonists. *Annals of Pharmacotherapy* 2003;37:1276-1286
- Nishimori M, Ballantyne JC, Low JHS. Epidural pain relief versus systemic opioid-based pain relief for abdominal aortic surgery. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, issue 3, Art. No.: CD005059. DOI: 10.1002/14651858.CD005059.pub2
- Park WY, Thompson JS, Lee KK et al. Effect of epidural anesthesia and analgesia on perioperative outcome. A randomised, controlled veterans affairs cooperative study. *Ann Surg* 2001;234:560
- Parker MJ, Handoll HHG, Griffith R. Anaesthesia for hip fracture surgery in adults (review). *Cochrane.Database.Syst.Rev.* 2004; issue 4. Art. No. CD000521. DOI: 10.1002/14651858.CD000521.pub2.
- Peyton PJ, Myles PS, Silbert BS et al. Perioperative epidural analgesia and outcome after major abdominal surgery in high-risk patients. *Anesth Analg* 2003;96:548
- Priebe H-J. Perioperative myocardial infarction - aetiology and prevention. *Br J Anaesth* 2005;95:3
- Rerkasem K, Bond R, Rothwel PM. Local versus general anaesthetic for carotid endarterectomy. *Cochrane Database Systematic Review* 2004;2:CD000126.
- Rigg JRA, Jamroik K, Myles PS et al. Epidural anaesthesia and analgesia and outcome after major surgery : a randomized trial. *Lancet* 2002;359:1276
- Rodgers A, Walker N, Schug S et al. Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anesthesia; results from overview of randomised trials. *BMJ* 2000;321:1493
- Sprung J, Warner ME, Cotreras MG et al. Predictors of survival following cardiac arrest in patients undergoing noncardiac surgery ; a study of 518.294 patients at a tertiary referral center. *Anesthesiology* 2003;99:259
- Wahl A, Eberli FR, Thomson et al. Coronary artery spasm and non-Q-wave myocardialinfarction following intravenous ephedrine in two healthy women under spinal anesthesia. *Br J Anesth* 2002;89:5519-523
- Weratwatganon T, Charuluxanun S. Patient controlled intravenous opioid analgesia versus continuous epidural analgesia for pain after intra-abdominal surgery. *Cochrane Dtabase of Systematic Reviews* 2005, Issue 1, Art.No.: CD004088. DOI: 10.1002/14651858.pub2
- Wu CI, Anderson GF, Herbert R et al. Effect of postoperative epidural analgesia on morbidity and mortality after total hip replacement surgery in medicare patients. *Reg Anesth Pain Med* 2003;28:271

- Wu CL, Hurley RW, Anderson GF et al. Effect of postoperative epidural analgesia on morbidity and mortality following surgery in medicare patients. *Reg Anesth Pain Med* 2004;29:525-533

## 2.3 Hemoglobine gehalte

### Uitgangsvraag 11

*Welk Hb is acceptabel voor een patiënt met een grotere kans op peri-operatieve cardiale complicaties die een niet-cardiale operatie ondergaat?*

#### Inleiding

In de perioperatieve periode worden veelal bloedtransfusies gegeven vanwege opgetreden of verwacht bloedverlies, dat kan resulteren in hypovolemie en een laag Hb-gehalte. Daar hypovolemie beter te behandelen is met infusie met colloïdale of kristalloïde vloeistoffen, wordt in deze richtlijn uitgegaan van een normovolemische toestand van de patiënt. Het beoogde doel van een bloedtransfusie bij anemie is door verbetering van het Hb-gehalte een betere O<sub>2</sub>-transportcapaciteit te bewerkstelligen. Ofschoon bloedtransfusies frequent peri-operatief worden gegeven, is er weinig bekend over de te hanteren drempelwaarde van Hb-gehalte waaronder een transfusie zinvol is. Zowel onder- als overtransfusie zijn geassocieerd met verhoogde kans op perioperatieve complicaties.

#### Samenvatting van de literatuur

De invloed van Hb-gehalte op perioperatieve complicaties en sterfte is onderzocht in een retrospectief cohortonderzoek onder 1958 patiënten die een chirurgische ingreep ondergingen en om religieuze redenen bloedtransfusies weigerden (Carson, 1996); 11% van de patiënten had een Hb-gehalte < 6.2 mmol/l. Naarmate het Hb-gehalte lager was, was de gecorrigeerde odds-ratio voor postoperatieve sterfte groter. Bij een preoperatief Hb-gehalte <4.3 mmol/l was de 30-dagen mortaliteit 33% (95% BI 18.6-51.0%) en bij een Hb-gehalte >7 mmol/l 1.3% (95% BI 0.8-2.0%). De toename van kans op sterfte was groter als patiënten cardiovasculaire aandoeningen hadden. Bovendien werd gezien dat in de groep met een lager Hb-gehalte (<4.3 mmol/l) groter bloedverlies resulteerde in een grotere toename van de sterfte dan in de groep met een hogere uitgangswaarde (>7 mmol/l). Deze studie had echter een retrospectief karakter en bevatte geen informatie over het effect van bloedtransfusie op perioperatieve sterfte. Verder werd in een andere studie gezien dat geopereerde vaatpatiënten met postoperatief een hematocriet (Ht) <0.28 (Hb circa 5.4 mmol/l) een grotere kans hebben op myocardische (77% versus 14%) en cardiale complicaties (46% versus 0%) dan de groep met een hoger Ht (Nelson, 1993). In een ander cohortonderzoek werd geanalyseerd welke factoren geassocieerd waren met het optreden van een perioperatief infarct in een grote groep vaatchirurgische patiënten (Sprung, 2000). Bij univariate analyse was een hoger preoperatief Hb geassocieerd met een kleinere kans op een perioperatief infarct (OR 0.82, 95% BI 0.69-0.96). Dit was echter bij multivariate analyse geen onafhankelijke factor meer. Na radicale prostatectomie zijn de onafhankelijke risicofactoren voor myocardische onder andere een Ht <0.28 (Hogue, 1998). Het is mogelijk dat oudere patiënten een hoger risico hebben op perioperatieve mortaliteit bij daling van het hematocrietgehalte (Ht). Recent werden de resultaten beschreven van een groot retrospectief cohortonderzoek onder 310.311 veteranen (met gemiddelde leeftijd 74 jaar) die niet-cardiale chirurgie ondergingen.

Gekeken werd naar de relatie tussen preoperatief hematocriet en mortaliteit na 30 dagen. Ten opzichte van patiënten met een normaal hematocriet (39% - 51%) zag men een 1.6% verhoging van kans op mortaliteit per procentpunt daling in hematocriet, al reeds duidelijk bij een geringe daling van het preoperatieve Ht gehalte (Wu, 2007).

Er zijn slechts een enkele gerandomiseerde studies verricht bij electieve patiënten die een niet-cardiochirurgische ingreep ondergaan. Bush et al. randomiseerden 99 patiënten die een electieve arteriële reconstructie ondergingen tussen een liberaal en een meer restrictief transfusiebeleid perioperatief (Bush, 1997). Ondanks een verschil in bereikt postoperatief Hb van 6.8 mmol/l in de groep met het liberalere transfusiebeleid (streef-Hb van 6.2 mmol/l) versus 6,2 mmol/l in de groep met een stringenter transfusiebeleid (streef-Hb van 5.6 mmol/l), was geen verschil in opname duur, complicaties, sterfte of postoperatieve hemodynamische parameters. De auteurs concluderen dat een transfusiedrempel van 5.6 mmol/l in deze patiëntengroep veilig is.

Ofschoon geen andere studies zijn van voldoende grootte die de uitgangsvraag beantwoorden, kan door extrapolatie van de resultaten van de "trial on transfusion requirements in the critically ill" (TRICC) uit 1999 wel enige argumentatie voor het hanteren van bepaalde transfusiedrempels gevonden worden. In de TRICC studie (Hebert, 1999) werden 838 euvolemische patiënten die tenminste 24 uur op de intensive care verbleven en een Hb-gehalte hadden van minder dan 5.6 mmol/l gerandomiseerd tussen een restrictief transfusiebeleid en een liberaal transfusiebeleid. De drempelwaarde voor transfusie was 4.3 mmol/l in de restrictieve transfusiegroep en 6.2 mmol/l in de liberale transfusiegroep. De restrictieve groep (n=418) bereikte een gemiddeld Hb-gehalte van 5.3 mmol/l en de liberale groep een gemiddeld Hb-gehalte van 6.6 mmol/l. De primaire uitkomst, mortaliteit na 30 dagen, was niet significant verschillend (18.7% in de restrictieve groep versus 23.3% in de liberale groep, p=0.11). De patiënten jonger dan 55 jaar of met een APACHE-II score  $\leq 20$  hadden echter een significant betere overleving in de restrictieve groep vergeleken met de liberale groep. In de subgroep van patiënten met een cardiale voorgeschiedenis was geen verschil in mortaliteit tussen de restrictieve en de liberale groep (20.5% versus 22.9%, p=0.69). De resultaten van dit onderzoek bevestigen de hypothese dat bij IC-patiënten een restrictief transfusiebeleid minstens zo veilig is als een liberaal transfusiebeleid.

In diverse publicaties waarin de mening van deskundigen worden verwoord, bevestigen het gebrek aan goede gerandomiseerde studies van voldoende omvang in dit onderwerp. Desalniettemin wordt in diverse reviews, editorials en forumdiscussies uitgaande van bovenstaande studies algemene aanbevelingen geformuleerd die ook aansluiten bij de overwegingen in de recente EBRO richtlijn bloedtransfusie (Madjdpour 2006; Engelfriet 2002; CBO 2004). Deze aanbevelingen stellen in algemene zin dat bij een Hb  $<4.0$  mmol/l altijd getransfundeerd moet worden en afhankelijk van individuele patiëntkenmerken en omstandigheden gekozen kan worden voor een drempelwaarde van 5 of 6 mmol/l.

## Conclusies

<b>Niveau 4</b>	Er zijn onvoldoende gegevens bekend over de drempelwaarde van hemoglobine gehalte waaronder bij een euvolemische patiënt die een niet-cardiale operatie ondergaat een transfusie met erythrocytenconcentraat geïndiceerd is ter preventie van perioperatieve mortaliteit en morbiditeit.  <i>D Mening van de werkgroep</i>
-----------------	--

<b>Niveau 4</b>	Het is de mening van deskundigen dat in euvolemische patiënten die een niet-cardiale operatie ondergaan over het algemeen een restrictief transfusiebeleid net zo goed wordt verdragen als een liberaal transfusiebeleid.  <i>D Mening van de werkgroep</i>
-----------------	---

## Overige overwegingen

Met betrekking tot veiligheid van transfusie van bloedproducten, organisatie van zorg en kwaliteitszorg van de transfusieketen wordt verwezen naar de EBRO richtlijn bloedtransfusie die alle facetten van transfusiebeleid bespreekt ([www.cbo.nl](http://www.cbo.nl)).

## Aanbeveling

Bij patiënten die een niet-cardiale operatie ondergaan dient preoperatieve transfusie met erythrocytenconcentraat plaats te vinden bij een Hb-gehalte van < 4.0-4.5 mmol/l. Afhankelijk van het te verwachten perioperatieve bloedverlies en de aanwezige cardiale co-morbiditeit kan gekozen worden voor een drempelwaarde van transfusie die tenminste 5.0 mmol/l is. Bij actuele ernstige cardiale co-morbiditeit (recent myocardiëschemie of –infarct, manifest hartfalen) ligt de drempelwaarde voor transfusie op 6.0 mmol/l.

## Literatuur

- Bush RL, Pevec WC, Holcroft JW. A prospective randomised trial limiting perioperative red blood cell transfusions in vascular patients. *Am J Surg* 1997;174:143-8.
- Carson JI, Duff A, Poses RM, et al. Effect of anaemia and cardiovascular disease on surgical mortality and morbidity. *Lancet* 1996;348:1055-60.
- Centraal Begeleidingsorgaan voor de Intercollegiale Toetsing (CBO). Richtlijn Bloedtransfusie (3e herziening). Utrecht: CBO; 2004
- Engelfriet CP, Reesink HW, McCullough J, et al. Perioperative triggering for red blood cell transfusions. *Vox Sang* 2002;82:215-26.
- Hebert PC, Wells G, Blachman MA, et al. A multicenter, randomised, controlled trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion requirements in critical care investigators, Canadian Critical Care Trialists Group. *NEJM* 1999;340:409-17.
- Hogue CW, Goodnough LT, Monk TG. Perioperative myocardial ischemic episodes are related to hematocrit level in patients undergoing radical prostatectomy. *Transfusion* 1998;38:924-31.
- Madjdpour C, Spahn DR, Weiskopf RB. Anemia and perioperative red blood cell transfusion: A matter of tolerance. *Crit Care Med* 2006;34:S102-S108.



- Nelson AH, Fleisher LA, Rosenbaum SH. Relationship between postoperative anemia and cardiac morbidity in high-risk vascular patients in the intensive care unit. *Crit Care Med* 1993;21:860-6.
- Sprung J, Abdelmalak B, Gottlieb A, Mayhew C, Hammel J, Levy PJ, et al. Analysis of risk factors for myocardial infarction and cardiac mortality after major vascular surgery. *Anesthesiology* 2000;93:129-40.
- Wu WC, Schiffner TL, Henderson WG, et al. Preoperative hematocrit levels and postoperative outcomes in older patients undergoing noncardiac surgery. *JAMA* 2007;297:2481-2488.

## 2.4 Hypothermie

### Uitgangsvraag 12

*In welke situaties dient hypothermie te worden toegepast ter preventie van cardiale complicaties bij patiënten die een niet-cardiale operatie ondergaan?*

#### Inleiding

Cardiale hypothermie, toegepast in het kader van een zogenaamde 'koude cardioplegie', bij o.a. hartchirurgie, reduceert de myocard zuurstofbehoefte en beschermt ten dele tegen myocardschade. Systemische hypothermie beschermt de hersenen tegen de nadelige effecten van globale ischemie in diermodellen en therapeutisch toegepaste systemische hypothermie verbetert de neurologische uitkomst na een hartstilstand (Nolan 2003, Olafson 2004, Bernard 2004, Holzer 2005). Ingegeven door deze resultaten is de vraag gerezen of ook van systemisch toegepast hypothermie bij niet-cardiale chirurgie een cardioprotectieve werking uitgaat.

#### Samenvatting van de literatuur

##### **Thermoregulatie**

Normale thermoregulatie is afhankelijk van integratie van informatie van perifere en centrale koude- en warmtereceptoren in o.a. hypothalamische centra. Normaliter wordt de (lichaamskern) temperatuur gereguleerd tussen 36.5 en 37.5°C. Effectormechanismen zoals vasoconstrictie, piloerectie, rillen en veranderd gedrag treden in werking wanneer de (geïntegreerde) lichaamstemperatuur buiten nauwe grenzen rond een setpoint geraakt (36.7-37.1°C.). Lichaamswarmteverlies kan optreden door verdamping, geleiding, convectie en radiatie. Peroperatieve ongewenste afkoeling kent een initiële snelle warmte-redistributiefase waarna geleidelijke afkoeling volgt. Onder algehele anesthesie zijn de drempelwaarden rondom het setpoint verruimd. Effectieve responsmechanismen (vasoconstrictie) zetten in bij 34-35°C, voorkomen verdere afkoeling en er ontstaat een plateaufase. Behalve door redistributie als gevolg van perifere vasodilatatie kan afkoeling optreden door het gebruik van verdampende desinfectantia, koude (infusie)vloeistoffen, onverwarmde beademingsgassen en (overdruk) ruimteventilatie. Ook regionale, epidurale- en spinale anesthesie verruimen de drempelwaarden en reduceren bovendien de effectiviteit van effectormechanismen onder het niveau van het blok. Op die manier kan progressieve afkoeling voorkómen dat een plateaufase ontstaat. Bij de oudere patiënt is de drempelwaarde voor een koude respons verlaagd, de maximale respons afgenomen en koudeperceptie verminderd (Buggy en Crossley 2000, Frank 2000, De and Sessler 2002).

### **Hemodynamische respons op systemische hypothermie**

Geïnduceerde milde (minus 0.7-1.3°C) hypothermie bij (jonge, gezonde en wakkere) proefpersonen resulteert in een sympathische respons. Bij daling van de kerntemperatuur ontstaat initieel een sympathoneurale respons met toegenomen plasma-noradrenaline spiegels. Verdere afkoeling resulteert in een adrenomedullaire respons met tevens toegenomen plasma-adrenalinespiegels, toegenomen cardiac output, hartfrequentie, gemiddelde arteriële bloeddruk en zuurstofconsumptie. Bij gezonde jonge volwassenen neemt onder een dergelijke sympathische 'stress test' de myocardperfusie toe bij gelijk blijvende coronaire vaatweerstand (Frank 1995, Frank 1997b, Frank 2002, Frank 2003). Verdere progressieve daling van de kern temperatuur (<35°C) resulteert eerst in bradycardie, daling van cardiac output en bloeddruk en later (met name bij temperaturen onder de 30°C) in geleidingsstoornissen, tachyarrhythmieën en myocarddisfunctie (Polderman 2004).

Peroperatieve hypothermie bij oudere patiënten resulteert, in vergelijking met normothermie, in de direct postoperatieve fase, in een lagere lichaamstemperatuur en gaat gepaard met meer perifere vasoconstrictie, een hogere systolische-, diastolische- en gemiddelde bloeddruk en hogere plasma-noradrenalinespiegels (Frank 1995).

### **Therapeutische hypothermie**

Therapeutische hypothermie kent een aantal potentiële indicaties (Kabon 2003, Poldermans 2004). Er worden echter ook vele nadelige consequenties van ongewenste peroperatieve hypothermie beschreven (Sessler 1997, Doufas 2003). Zo verhoogt onderkoeling de kans op postoperatieve wondinfecties, neemt het bloedverlies toe, liggen patiënten langer op de verkoeverkamer en nemen de gemiddelde kosten van de ziekenhuisopname toe (Schmied 1996, Kurz 1996, Lenhardt 1997, Fleisher 1998, Mahoney en Odom 1999, Melling 2001, Leslie en Sessler 2003).

De twee belangrijkste potentiële voordelen van geïnduceerde hypothermie bestaan uit een (1) neuroprotectief en een (2) cardioprotectief effect.

#### **1. Neuroprotectie**

Ofschoon de beschermende waarde van geïnduceerde hypothermie op de, door passagère globale ischemie bedreigde, hersenen uit dierstudies onmiskenbaar lijkt, is de evidentie hiervoor in humane studies minder eenduidig. Voor een uitvoerige beschrijving van de effecten van hypothermie en hyperthermie op het gekwetste brein, alsmede een overzicht over het gebruik van neuroprotectieve geïnduceerde hypothermie, wordt verwezen naar de literatuur (Correia 2000, Rees 2001, Nolan 2003, Olafson 2004, Bernard 2004, Alderson 2004, Holzer 2005, McIlvoy 2005, Todd 2005, Davies 2005).

#### **2. Cardioprotectie**

*Cardiale chirurgie* - Ofschoon in engere zin vallend buiten het bestek van de gestelde uitgangsvraag ter verduidelijking toch enige opmerkingen over temperatuur en cardiale chirurgie.

Wanneer men spreekt over de effecten van, al dan niet geïnduceerde, temperatuurwijzigingen tijdens cardiale chirurgie moet een onderscheid gemaakt worden tussen de lokale cardiale temperatuur en de systemische temperatuur.

In vergelijking met een ischemische normothermische hartstilstand reduceert locale hypotherme 'koude cardioplegie' de myocardiale zuurstofbehoefte. Adequate bescherming tegen ischemie wordt bereikt door additionele (hyperkalemische) depolarisatie van het myocard. Voorstanders van continue 'warme (=normotherme) myocardiale cardioplegie' beargumenteren echter dat met deze techniek myocellulaire schade nog meer wordt beperkt, de postoperatieve cardiac output beter is en het low output syndroom en myocardinfarct minder voorkomen. (Hayashida 1995, Cleveland 1996, Cohen 1999, Gaillard 2000, Nicolini 2003).

De cardiovasculaire effecten van systemische hypothermie tijdens coronairchirurgie werden beschreven door verschillende auteurs. In één RCT worden geen verschillen gevonden tussen geïntendeerde systemische hypothermie en normothermie voor de incidenties van onder andere het myocard infarct en mortaliteit (Nathan 2004). Troponinmetingen in een tweede RCT illustreren echter meer myocardschade bij systemisch hypotherme patiënten. Afkoeling gaat bovendien gepaard met een slechtere hemodynamiek intra- en postoperatief (toegenomen perifere vaatweerstand en afgenomen cardiac index) (Nesher 2003). In een derde, retrospectieve, studie is postoperatieve hypothermie geassocieerd met het frequenter optreden van een ongunstige behandelingsuitkomst (o.a. duur ventilatie, duur opname, transfusiebehoefte en mortaliteit) (Insler 2000). Coronairchirurgie (CABG) met 'matige' systemische koeling (28°C.) gaat gepaard met meer sympathoadrenerge activatie dan 'milde' koeling (34°C.) en is geassocieerd met frequenter voorkomen van postoperatieve atriumfibrillatie (Sun 1997, Adams 2000, Creswell 2005).

*Niet-cardiale chirurgie* - Studies welke de invloed van *geïnduceerde* (en dus intentionele) hypothermie tijdens niet-cardiale chirurgie ter preventie van cardiale complicaties beschrijven werden niet aangetroffen in de literatuur. Drie studies beschrijven de nadelige invloed op het myocard van *ongewenste* per- en postoperatieve hypothermie.

Een RCT van Frank (1997) beschrijft 300 patiënten die of een verhoogde kans op, of gedocumenteerd coronairlijden hebben. Zij ondergaan abdominale, thoracale of perifere vasculaire chirurgie. Randomisatie vindt plaats naar (middels actieve verwarming gehandhaafde) normothermie of (spontaan ontstane) hypothermie. Intraoperatief is de incidentie van myocardischemie en ventrikeltachycardie (VT) gelijk, maar postoperatief treden meer myocardischemie en VT op bij de 'hypotherme' patiënten ( $P=0.02$ ) en meer cardiale complicaties (gedefinieerd als hartstilstand, myocard infarct of onstabiele angina in de eerste 24 uur postoperatief ( $P=0.02$ )). Het relatieve risico op cardiale complicaties tijdens hypothermie is 2.2 (95% CI 1.1-4.7); normothermie reduceert de kans op cardiale complicaties met 55% (Frank 1997a).

Een cohortstudie van Frank (1993) beschrijft 100 patiënten. Zij ondergaan perifere vasculaire chirurgie en worden (niet-gerandomiseerd) verdeeld op basis van postoperatieve kerntemperatuur (groter of kleiner dan 35°C.). Hypothermie, in vergelijking met normothermie, gaat gepaard met meer myocardischemie (OR 1.82 per graad Celcius (95% CI 1.09-3.02)) en een hogere incidentie van postoperatieve angina pectoris (18% versus 1.5%,  $P=0.002$ ) (Frank 1993).

Een RCT van Bäcklund (1999) beschrijft 40 patiënten. Zij ondergaan heupchirurgie of perifere vaatchirurgie en worden gerandomiseerd naar anaesthesietechniek. Niet de anaesthesietechniek, maar de intra-operatieve plasmanoradrenalinespiegel en hieraan gecorreleerde lichaamstemperatuur blijken van invloed op het ontstaan van postoperatieve myocardische-

mie. De afname in kerntemperatuur correleert met een toename van het plasmanoradrenali-neconcentratie bij patiënten met myocardische (r=0.64, P<0.05), maar niet bij patiënten zonder myocardische (r=.08, niet significant) (Backlund 1999).

## Conclusie

<b>Niveau 2</b>	Peroperatieve en postoperatieve hypothermie tijdens niet-cardiale chirurgie gaan waarschijnlijk gepaard met een verhoogde kans op myocardische en cardiale complicaties (hartstilstand, myocard infarct of onstabiele angina) postoperatief  A2 Frank 1997 B Frank 1993 C Bäcklund 1999
-----------------	---

## Overige overwegingen

Naast potentiële invloeden op het optreden van cardiale complicaties, heeft peroperatieve hypothermie meerdere nadelige gevolgen zoals toegenomen bloedverlies, verhoogde kans op (wond-)infecties, een langer verblijf op de verkoeverkamer en daardoor toegenomen kosten van ziekenhuisopname (Schmied 1996, Kurz 1996, Lenhardt 1997, Sessler 1997, Fleisher 1998, Mahoney 1999, Melling 2001, Leslie 2003, Doufas 2003).

Er werd geen literatuur aangetroffen die het gebruik van (intentionele) hypothermie bij niet-cardiale chirurgie ter preventie van cardiale complicaties ondersteunt.

## Aanbeveling

Het verdient aanbeveling peroperatieve en postoperatieve systemische hypothermie bij niet-cardiale chirurgie te vermijden aangezien het aannemelijk is dat dit gepaard gaat met een verhoogde kans op cardiale complicaties.

## Literatuur

- Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. N Engl J Med 2002;346:549-556.
- Adams DC, Heyer EJ, Simon AE, Delphin E, Rose EA, Oz MC, McMahon DJ, Sun LS. Incidence of atrial fibrillation after mild or moderate hypothermic cardiopulmonary bypass. Crit Care Med 2000;28:309-311.
- Alderson P, Gadkary C, Signorini DF. Therapeutic hypothermia for head injury. Cochrane Database Syst Rev 2004;CD001048.
- Backlund M, Lepantalo M, Toivonen L, Tuominen M, Tarkkil P, Pere P, Scheinin M, Lindgren L. Factors associated with post-operative myocardial ischaemia in elderly patients undergoing major non-cardiac surgery. Eur J Anaesthesiol 1999;16:826-833.
- Bernard SA. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest. Hypothermia is now standard care for some types of cardiac arrest. Med J Aust 2004;181:468-469.
- Buggy DJ, Crossley AW. Thermoregulation, mild perioperative hypothermia and postanaesthetic shivering. Br J Anaesth 2000;84:615-628.
- Cleveland JC, Jr., Meldrum DR, Rowland RT, Banerjee A, Harken AH. Optimal myocardial preservation: cooling, cardioplegia, and conditioning. Ann Thorac Surg 1996;61:760-768.

- Cohen G, Borger MA, Weisel RD, Rao V. Intraoperative myocardial protection: current trends and future perspectives. *Ann Thorac Surg* 1999;68:1995-2001.
- Correia M, Silva M, Veloso M. Cooling therapy for acute stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;CD001247.
- Creswell LL, Alexander JC, Jr., Ferguson TB, Jr., Lisbon A, Fleisher LA. Intraoperative interventions: American College of Chest Physicians guidelines for the prevention and management of postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery. *Chest* 2005;128:28S-35S.
- Davies AR. Hypothermia improves outcome from traumatic brain injury. *Crit Care Resusc* 2005;7:238-243.
- De WJ, Sessler DI. Perioperative shivering: physiology and pharmacology. *Anesthesiology* 2002;96:467-484.
- Doufas AG. Consequences of inadvertent perioperative hypothermia. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2003;17:535-549.
- Fleisher LA, Metzger SE, Lam J, Harris A. Perioperative cost-finding analysis of the routine use of intraoperative forced-air warming during general anesthesia. *Anesthesiology* 1998;88:1357-1364.
- Frank SM, Beattie C, Christopherson R, Norris EJ, Perler BA, Williams GM, Gottlieb SO. Unintentional hypothermia is associated with postoperative myocardial ischemia. The Perioperative Ischemia Randomized Anesthesia Trial Study Group. *Anesthesiology* 1993;78:468-476.
- Frank SM, Cattaneo CG, Wieneke-Brady MB, El-Rahmany H, Gupta N, Lima JA, Goldstein DS. Threshold for adrenomedullary activation and increased cardiac work during mild core hypothermia. *Clin Sci (Lond)* 2002;102:119-125.
- Frank SM, Fleisher LA, Breslow MJ, Higgins MS, Olson KF, Kelly S, Beattie C. Perioperative maintenance of normothermia reduces the incidence of morbid cardiac events. A randomized clinical trial. *JAMA* 1997a;277:1127-1134.
- Frank SM, Higgins MS, Breslow MJ, Fleisher LA, Gorman RB, Sitzmann JV, Raff H, Beattie C. The catecholamine, cortisol, and hemodynamic responses to mild perioperative hypothermia. A randomized clinical trial. *Anesthesiology* 1995;82:83-93.
- Frank SM, Higgins MS, Fleisher LA, Sitzmann JV, Raff H, Breslow MJ. Adrenergic, respiratory, and cardiovascular effects of core cooling in humans. *Am J Physiol* 1997b;272:R557-R562.
- Frank SM, Raja SN, Bulcao C, Goldstein DS. Age-related thermoregulatory differences during core cooling in humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2000;279:R349-R354.
- Frank SM, Satitpunwaycha P, Bruce SR, Herscovitch P, Goldstein DS. Increased myocardial perfusion and sympathoadrenal activation during mild core hypothermia in awake humans. *Clin Sci (Lond)* 2003;104:503-508.
- Gaillard D, Bical O, Paumier D, Trivin F. A review of myocardial normothermia: its theoretical basis and the potential clinical benefits in cardiac surgery. *Cardiovasc Surg* 2000;8:198-203.
- Hayashida N, Weisel RD, Shirai T, Ikonomidis JS, Ivanov J, Carson SM, Mohabeer MK, Tumiati LC, Mickle DA. Tepid antegrade and retrograde cardioplegia. *Ann Thorac Surg* 1995;59:723-729.
- Holzer M, Bernard SA, Hachimi-Idrissi S, Roine RO, Sterz F, Mullner M. Hypothermia for neuroprotection after cardiac arrest: systematic review and individual patient data meta-analysis. *Crit Care Med* 2005;33:414-418.
- Insler SR, O'Connor MS, Leventhal MJ, Nelson DR, Starr NJ. Association between postoperative hypothermia and adverse outcome after coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg* 2000;70:175-181.
- Kabon B, Bacher A, Spiss CK. Therapeutic hypothermia. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2003;17:551-568.

- Kurz A, Sessler DI, Lenhardt R. Perioperative normothermia to reduce the incidence of surgical-wound infection and shorten hospitalization. Study of Wound Infection and Temperature Group. *N Engl J Med* 1996;334:1209-1215.
- Lenhardt R, Marker E, Goll V, Tschernich H, Kurz A, Sessler DI, Narzt E, Lackner F. Mild intraoperative hypothermia prolongs postanesthetic recovery. *Anesthesiology* 1997;87:1318-1323.
- Leslie K, Sessler DI. Perioperative hypothermia in the high-risk surgical patient. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2003;17:485-498.
- Mahoney CB, Odom J. Maintaining intraoperative normothermia: a meta-analysis of outcomes with costs. *AANA J* 1999;67:155-163.
- McIlvoy LH. The effect of hypothermia and hyperthermia on acute brain injury. *AACN Clin Issues* 2005;16:488-500.
- Melling AC, Ali B, Scott EM, Leaper DJ. Effects of preoperative warming on the incidence of wound infection after clean surgery: a randomised controlled trial. *Lancet* 2001;358:876-880.
- Nathan HJ, Parlea L, Dupuis JY, Hendry P, Williams KA, Rubens FD, Wells GA. Safety of deliberate intraoperative and postoperative hypothermia for patients undergoing coronary artery surgery: a randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;127:1270-1275.
- Neshar N, Zisman E, Wolf T, Sharony R, Bolotin G, David M, Uretzky G, Pizov R. Strict thermoregulation attenuates myocardial injury during coronary artery bypass graft surgery as reflected by reduced levels of cardiac-specific troponin I. *Anesth Analg* 2003;96:328-35, table.
- Nicolini F, Beghi C, Muscari C, Agostinelli A, Maria BA, Spaggiari I, Gherli T. Myocardial protection in adult cardiac surgery: current options and future challenges. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003;24:986-993.
- Nolan JP, Morley PT, Hoek TL, Hickey RW. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest. An advisory statement by the Advancement Life support Task Force of the International Liaison committee on Resuscitation. *Resuscitation* 2003;57:231-235.
- Olafson K, Selaman M, Easton DW. Best evidence in critical care medicine: Therapeutic hypothermia to improve neurologic outcome after cardiac arrest. *Can J Anaesth* 2004;51:76-77.
- Polderman KH. Application of therapeutic hypothermia in the intensive care unit. Opportunities and pitfalls of a promising treatment modality--Part 2: Practical aspects and side effects. *Intensive Care Med* 2004;30:757-769.
- Rees K, Beranek-Stanley M, Burke M, Ebrahim S. Hypothermia to reduce neurological damage following coronary artery bypass surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;CD002138.
- Schmied H, Kurz A, Sessler DI, Kozek S, Reiter A. Mild hypothermia increases blood loss and transfusion requirements during total hip arthroplasty. *Lancet* 1996;347:289-292.
- Sessler DI. Mild perioperative hypothermia. *N Engl J Med* 1997;336:1730-1737.
- Sun LS, Adams DC, Delphin E, Graham J, Meltzer E, Rose EA, Heyer EJ. Sympathetic response during cardiopulmonary bypass: mild versus moderate hypothermia. *Crit Care Med* 1997;25:1990-1993.
- Todd MM, Hindman BJ, Clarke WR, Torner JC. Mild intraoperative hypothermia during surgery for intracranial aneurysm. *N Engl J Med* 2005;352:135-145.

## 2.5 Ischemische preconditionering

### Uitgangsvraag 13

*Is (is)chemische preconditionering belangrijk ter preventie van perioperative cardiale complicaties bij patiënten die een niet-cardiale operatie ondergaan?*

## Inleiding

In de natuur kunnen de omstandigheden sterk wisselen. Biologische systemen hebben dan ook talloze mechanismen om cellulaire structuren te beschermen tegen veranderingen van omstandigheden zoals hitte, kou, droogte, maar ook hypoxie. Een van de krachtigste cellulaire beschermingsmechanismen is de zogenoemde ischemische preconditioning van het hart. Dit fenomeen werd voor het eerst beschreven door Murry et al. in 1986 (Murry, 1986). Zij vonden in een studie, uitgevoerd bij honden, dat 4 korte perioden van 5 minuten durende afsluiting van een van de kransslagaders op het hart (ramus circumflex, CX), voorafgaand aan een 40 minuten durende definitieve afsluiting van de Cx resulteerde in een afname van de grootte het hartinfarct met 75%. Voor het eerst werd aangetoond dat beperking van de omvang van een myocardinfarct mogelijk is. Dit fenomeen werd ischemische preconditioning genoemd. Ischemische preconditioning (= IPR) wordt tegenwoordig gedefinieerd als de bescherming die opgewekt wordt in het ischemisch myocard door voorafgaande episodes van korte niet lethale vormen van ischemie. De ontdekking van IPR heeft geleid tot een explosie van onderzoek naar de cellulaire mechanismen die hierbij een rol spelen. Hoe de cellulaire signaaltransductieketen die bij IPR betrokken is precies werkt en waaruit de ketens opgebouwd zijn, is nog niet volledig bekend. Een aantal basiseigenschappen van IPR zijn wel duidelijk.

1. IPR bestaat bij diverse diersoorten.
2. IPR ontstaat pas als er reperfusie is geweest na de korte episodes van ischemie.
3. Bovendien lijkt IPR uit een aantal submechanismen te bestaan met elk een vorm van "geheugen". Tegenwoordig wordt IPR onderverdeeld in een onmiddellijk optredende "klassieke" preconditioning die 2-3 uur beschermt. Na 12 tot 24 uur verschijnt een tweede beschermingsperiode (second window) die tot 72 uur na de initiële stimulus kan duren. Experimenteel onderzoek suggereert dat de werkingsmechanismen van deze twee vormen van cellulaire protectie verschillend zijn. Bovendien lijkt bescherming tegen ischemie-reperfusie-schade ook opgewekt te kunnen worden nadat het ischemische insult is geweest, de zogenaamde postconditioning (Zhao,2003). IPR lijkt een fundamentele protectiestrategie in de natuur en is ook beschreven voor andere orgaansystemen dan het hart, zoals de hersenen, nieren en lever.

Vrij snel na de ontdekking van IPR bleek uit het werk van de groep van Wartier in Wisconsin, dat dampvormige anesthetica een zelfde beschermingseffect in het hart kunnen opwekken (Wartier, 1988). Deze bescherming lijkt op IPR en wordt anesthesische preconditioning (APR) genoemd (Kertsen et al, 1997; Cope et al, 1997). Ook hierbij is het werkingsmechanisme niet volledig ontrafeld. Bekend is dat een aantal cellulaire structuren en processen waaronder ATP-afhankelijk-K<sup>+</sup>-kanalen op mitochondrieën, verschillende proteïne-kinasen, Ca<sup>2+</sup>- en Na<sup>+</sup>-uitwisselingskanalen in de celmembraan en diverse receptoren een rol spelen. Anesthesische postconditioning lijkt analoog aan de situatie bij IPR. Vervolgens bleek dat ook andere stoffen die tot het therapeutische arsenaal van de anesthesioloog horen, in staat zijn tot cellulaire bescherming. Diverse (dier)experimentele studies lieten zien dat morfomimetica, propofol, xenon, maar ook sommige catecholaminen, insuline, corticosteroïden en EPO een vorm van IPR kunnen opwekken. Het meeste klinische onderzoek is verricht bij

patiënten die cardiochirurgie ondergingen. Hierbij is gekeken of dampvormige anesthetica een vorm van cardioprotectie kunnen opwekken (Belhomme et al, 1999).

Conditionering als orgaanprotectie is dus waarschijnlijk al zo oud als de anesthesie, zonder dat deze effecten precies gekwali- en gekwantificeerd zijn.

### **Selectiecriteria literatuur**

In de MEDLINE, EMBASE, PubMed elektronische database werd gezocht naar relevante studies, voor de gehanteerde zoektermen wordt verwezen naar het begin van deze richtlijn. Daarbij werden 157 artikelen gevonden. Deze werden bekeken en er bleken geen relevante studies te zijn bij patiënten die niet cardiale chirurgie ondergingen. Wel zijn twee meta-analyses verricht bij patiënten die hartchirurgie ondergingen. Het gaat hierbij vooral om vergelijkingen tussen dampvormige anesthetica en andere vormen van algehele anesthesie bij patiënten die coronaire bypass chirurgie (CABG) ondergingen (Yu, 2006, Symons, 2006).

### **Samenvatting van de literatuur**

De ontdekking van IPC en vervolgens APC heeft geleid tot een aantal klinische studies waarin geprobeerd is de cardiale beschermingseffecten van dit soort interventies te meten. Er zijn nog geen studies verricht met APC als interventie bij niet cardiaal chirurgische patiënten.

De invloed van APC als interventie is wel bestudeerd tijdens hartchirurgie. Er zijn verschillende studies verricht. Deze werden recent samengevat in twee meta-analyses. In beide analyses werden alle studies opgenomen van volwassen patiënten, die coronairchirurgie met behulp van de hartlongmachine ondergingen, waarbij myocardprotectie met dampvormige anesthetica vergeleken werd met niet-dampvormige anesthesie technieken (Yu, 2006, Symons, 2006: zie tabel). Studies waarbij klepchirurgie plaats vond of waarbij neuraxiale blokade als aanvullende anesthesie techniek gebruikt werd, werden uitgesloten. De in de meta-analyses opgenomen studies waren nogal verschillend, vooral omdat geen enkele studie voldoende patiënten had geïncludeerd om effecten op de incidentie van het myocardinfarct of de mortaliteit te meten. Er werd daarom gebruik gemaakt van surrogaat eindpunten voor hartschade, zoals incidentie van myocardischemie, productie van markers voor hartschade, duur van IC- en ziekenhuisopname en duur van beademing. De belangrijkste conclusie van de meta-analyses is dat er grote adequate studies moeten komen om verder uit te zoeken of dampvormige anesthetica een vermindering kunnen geven van cardiale complicaties bij zowel cardiale als niet cardiale chirurgie. Daarnaast laat de analyse zien dat er aanwijzingen zijn dat de dampvormige anesthetica sevofluraan en desfluraan enige bescherming tegen hartschade bieden bij coronairchirurgie. Troponineproductie als surrogaat eindpunt voor myocardschade was verminderend in de dampvormige anesthesie groepen met een WMD (weighted mean difference) van -1.31 (95% C.I: -1.60, -1.01) (Yu, 2006), respectievelijk 1.44 (95% CI: -2.34, -0.55) (Symons, 2006). De studies konden niet aantonen dat dit in een verbetering van de klinische behandeluitkomst resulteerde. Wat deze onderzoeksresultaten precies betekenen voor de patiëntenzorg is vooralsnog niet bekend.



## Conclusie

### Niveau 4

Vooralsnog is niet duidelijk of (is)chemische preconditionering of anesthesische preconditionering belangrijk zijn bij de preventie van perioperatieve cardiale complicaties bij patiënten die een niet-cardiale operatie ondergaan.

## Overige overwegingen

Er zijn aanwijzingen dat toediening van dampvormige anesthetica tijdens coronairchirurgie geassocieerd is met minder postoperatieve hartschade (Symons en Myles, 2006; Yu en Beattie, 2006). Het is wenselijk om grote adequate studies te verrichten of dampvormige anesthetica een vermindering kunnen geven van cardiale complicaties bij zowel cardiale als niet-cardiale chirurgie.

## Aanbeveling

Vooralsnog kan geen aanbeveling gegeven worden over de plek van (is)chemische preconditionering ter preventie van perioperative cardiale complicaties bij patiënten die een niet-cardiale operatie ondergaan.

## Literatuur

- Belhomme D, Peynet J, Louzy M, Launay JM, Kitakaze M, Menasche P. Evidence for preconditioning by isoflurane in coronary artery bypass graft surgery. *Circulation* 1999;100:11340-344.
- Yu CH and Beattie SW. The effects of volatile anesthetics on cardiac ischemic complications and mortality in CABG: a meta-analysis. *Can J Anesth* 2006; 53: 906-918.
- Cope DK, Impastato WK, Cohen MV and Downey JM. Volatile anesthetics protect the ischemic rabbit myocardium from infarction. *Anesthesiology* 1997; 86: 699-709.
- Kersten JR, Schmeling TJ, Pagel PS, Gross GJ and Wartier DC. Isoflurane mimics ischemic preconditioning via activation of KATP channels: reduction of myocardial infarct size with an acute memory phase. *Anesthesiology* 1997; 87: 361-370.
- Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation* 1986; 74: 1124-36.
- Symons JA and Myles PS. Myocardial protection with volatile anaesthetic agents during coronary artery bypass surgery: a meta-analysis. *Br J Anaesth* 2006; 97: 127-36.
- Wartier D, Al-Wathique, Kampine JP, Schmeling WT. Recovery of contractile function of stunned myocardium in chronically instrumented dogs is enhanced by halothane or isoflurane. *Anesthesiology* 1988; 69: 552-565.
- Zhao ZQ, Corvera JS, Halkos ME, et al. Inhibition of myocardial injury by ischemic postconditioning during reperfusion: comparison with ischemic preconditioning. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003 ;285: H579-88.

## 2.6 Postoperatief beleid

### **Uitgangsvraag 14**

*Welk postoperatief beleid heeft de voorkeur bij de preventie van cardiale complicaties na niet-cardiale chirurgie? In de beantwoording worden aanbevelingen over zuurstoftoediening en pijnbestrijding gegeven.*

### **Inleiding**

Gedurende de postoperatieve fase na niet-cardiale chirurgie kunnen zich cardiale complicaties voordoen. Factoren die hierbij een rol kunnen spelen zijn bijvoorbeeld hypoxemie door achteruitgang van longfunctie of tachycardie ten gevolge van de stress respons door postoperatieve pijn of door het systemische inflammatoire respons syndroom (SIRS). In de literatuur zijn een aantal postoperatieve interventies onderzocht om cardiale complicaties in de postoperatieve periode te voorkomen. Voor de selectie van de betreffende literatuur werd in de Pub-Med en Embase databases een search verricht van de literatuur vanaf 1996 tot april 2006 met de termen <pain>, <anesthesiology> <analgesia>, <analgesics>, <postoperative>, <Postoperative-Care>, <Postoperative-Period>, <postoperative management>, <Oximetry>, <Oxygen>, <Oxygen-Inhalation-Therapy>, <Oxygen/ administration-and-dosage>, <zuurstof>, <pijn> en <postoperatief>. De selectie uit de Embase database leverde 44 literatuurreferenties de selectie uit de Pub-med database leverde 72 literatuurreferenties op. Uit deze 116 referenties werden aan de hand van de abstracts de artikelen geselecteerd die betrekking hadden op niet-cardiale chirurgie, postoperatieve interventies en cardiale uitkomstparameters. Van de 16 geselecteerde artikelen werd de volledige tekst opgevraagd. Op grond van de volledige tekst werden 3 van de 16 artikelen niet geselecteerd voor de uiteindelijke analyse (een letter to the editor, een review artikel over outreach teams en een kosten analyse). De geselecteerde 13 artikelen werden op kwaliteit gewaardeerd. Aanvullend werden 6 artikelen geselecteerd die met de bovengenoemde zoektermen niet geselecteerd waren. Deze artikelen bestuderen het effect van organisatorische aspecten van intensive care zorg op postoperatieve complicaties bij niet cardiale chirurgie.

### **Samenvatting van de literatuur**

Van de 13 artikelen hebben de meeste postoperatieve pijnbestrijding als onderwerp. Van de methoden van pijnbestrijding is epidurale analgesie het meest onderzocht. Postoperatieve pijnbestrijding middels epidurale analgesie is niet geassocieerd met een reductie in postoperatieve cardiale ischemie (Bois 1997, Garnett 1996, Scheinin 2000), myocardinfart, aritmieën en hartfalen (Wu 2003, Wu 2004) als wordt vergeleken met systemische pijnbestrijding met morfinomimetica. Wel wordt de duur van de ischemie significant gereduceerd (van 252 mm.min naar 30 mm.min) door epidurale analgesie (Scheinin 2000). Beattie verrichtte een meta-analyse van alle randomised controlled trials naar het effect van perioperatieve epidurale analgesie op de incidentie van het myocardinfarct. Elf studies met in totaal 1173 patiënten werden geanalyseerd. In drie studies werd de incidentie van het myocardinfarct niet vermeld. Er was een niet significant lagere incidentie van postoperatieve myocardinfarcten (OR 0,58 (95% CI 0,30-1.03) bij patiënten behandeld met epidurale analgesie (Beattie 2001). In

een subgroepanalyse van patiënten met postoperatieve thoracale epidurale analgesie was dit verschil wel significant (OR 0,43(95% CI 0.19-0.97)).

Thoracale epidurale pijnbestrijding met een lokaal anestheticum is geassocieerd met minder supraventriculaire ritmestoornissen na niet-cardiale thoracotomieën dan epidurale pijnbestrijding met morfine (Oka 2001). Het toevoegen van continue intraveneuze toediening van een NSAID gedurende de eerste 24 uur postoperatief naast een “patient controlled analgesia” (PCA) pomp voor postoperatieve pijnbestrijding na orthopedische chirurgie heeft geen invloed op de incidentie van cardiale ischemie (Beattie 1997). Wel is de ischemieduur significant korter in de met een NSAID behandelde patiënten groep (24 versus 76 minuten). Tot slot heeft ook de introductie van een postoperatief pijnteam (acute pijn service, APS) geen invloed op de incidentie van cardiale complicaties (Tsui 1997).

Over de invloed van het toedienen van zuurstof aan postoperatieve patiënten is merkwaardigwijs niet veel literatuur verschenen. In een kleine studie bij thoracotomiepatiënten werd geen verschil gevonden in ritmestoornissen (atriumfibrilleren) tussen 24 uur of 72 uur postoperatieve toediening van 35% zuurstof (Backlund 1999). Wel induceert zuurstoftoediening een kleine doch significante daling in hartfrequentie (Rosenberg-Adamsen, 1999).

Een organisatorische studie bij orthopedische patiënten bestudeerde het effect van postoperatieve zorg door een team van artsen (zowel medisch als chirurgisch) ten opzichte van de standaard orthopedische postoperatieve zorg. In de Nederlandse setting zou dit overeenkomen met een standaard interne medebehandeling bij alle orthopedische patiënten. Er waren minder postoperatieve complicaties (waaronder myocardinfarct en hartfalen) bij de patiënten die behandeld werden door een team van artsen (Huddleston, 2004). De complicaties werden echter wel in ernst maar niet in diagnose gespecificeerd waardoor geen uitspraak gedaan kan worden over cardiale complicaties.

Over behandeling van postoperatieve patiënten met  $\beta$ -blokkade zijn twee studies verschenen. Bij patiënten na elektieve vasculaire chirurgie, waarbij preoperatief met Holter onderzoek cardiale ischemie was vastgesteld, werd postoperatief op geleide van de hartfrequentie  $\beta$ -blokkers of placebo toegediend. Bij de patiënten wiens hartfrequentie gereguleerd werd met  $\beta$ -blokkers kwam significant minder cardiale ischemie voor (Raby 1999). Bij patiënten na orthopedische chirurgie werd geen verschil in incidentie van postoperatieve cardiale ischemie gevonden tussen de patiënten die met  $\beta$ -blokkers werden behandeld ten opzichte van placebo (Urban 2000). Wel was de duur van de ischemische perioden significant langer in de met placebo behandelde groep.

In een prospectieve cohortstudie bij patiënten na niet-cardiale chirurgie bleek een afwijkend thromboelastogram (een maximale amplitude van >68 mm wijzend op hypercoagulabiliteit) geassocieerd te zijn met meer thrombotische complicaties en meer myocardinfarcten (McCrath 2005).

Pronovost (1999) heeft een retrospectieve cohortanalyse gedaan van een aantal organisatorische aspecten van IC's en het effect daarvan op verschillende uitkomstparameters van twee chirurgische ingrepen (abdominale aortachirurgie en oesophagusresecties). Met een

vragenlijst zijn medische en verpleegkundige aspecten gemeten van de IC- organisatie (85% respons). De patiënten die aortachirurgie ondergingen waren afkomstig uit 46 ziekenhuizen, de patiënten die een oesophagusresectie ondergingen waren afkomstig uit 35 ziekenhuizen. Alle patiënten waren afkomstig uit de staat Maryland. Het dagelijks visite lopen door een intensivist na aortachirurgie was geassocieerd met het minder vaak optreden van een hartstilstand (OR 2.9, 95% CI 1.2-7.0) maar leidde na oesophaguschirurgie niet tot vermindering van cardiale complicaties. In een studie naar het effect van verpleegkundige bestaffing op de IC (Dang 2002) werden de onderzochte ziekenhuizen in 3 groepen verdeeld afhankelijk van het aantal verpleegkundigen per patient: intensive care afdelingen met lage bestaffing (<1:3 verpleegkundige:patient gedurende de dag **en** nachtdiensten), gemiddelde bestaffing (<1:3 verpleegkundige:patient gedurende de dag **of** nachtdiensten), of hoge bestaffing (>1:2 verpleegkundige:patient gedurende de dag **en** nachtdiensten). Gemiddelde verpleegkundige bestaffing ten opzichte van hoge bestaffing was geassocieerd met meer cardiale complicaties na aortachirurgie (OR 1.78, 95% CI 1.16-2.72). Bij een lage bestaffing was het risico op cardiale complicaties echter niet meer significant verschillend vergeleken met een hoge bestaffing (OR 1.34, 95% CI 0.82-2.17). Verpleegkundige bestaffing overdag was niet van invloed op cardiale complicaties na aortachirurgie (RR 1.3, 95% CI 0.8-1.8). Ook nachtelijke verpleegkundige bestaffing na oesophaguschirurgie of hepatectomieën was niet van invloed op cardiale complicaties (OR myocardinfarct 0.9, 95% CI 0.08-9.7, OR hartstilstand 1.2, 95% CI 0.6-2.2).

## Conclusies

<b>Niveau 1</b>	<p>Het is aangetoond dat postoperatieve pijnbestrijding met epidurale analgesie bij patiënten na niet-cardiale chirurgie de incidentie van myocardinfarcten niet significant vermindert ten opzichte van systemische pijnbestrijding met morfinomimetica.</p> <p><i>A1 Beattie 2001</i></p>
<b>Niveau 1</b>	<p>Het is aangetoond dat postoperatieve pijnbestrijding met thoracale epidurale analgesie bij patiënten na niet-cardiale chirurgie de incidentie van het myocardinfarct significant vermindert ten opzichte van systemische pijnbestrijding met morfinomimetica.</p> <p><i>A1 Beattie 2001</i></p>
<b>Niveau 2</b>	<p>Het is aannemelijk dat postoperatieve pijnbestrijding met epidurale analgesie bij patiënten na niet-cardiale chirurgie geen invloed heeft op de incidentie van cardiale ischemie, aritmieën en hartfalen.</p> <p><i>B Bois 1997, Garnett 1996, Scheinin 2000, Wu 2003, Wu 2004</i></p>

<b>Niveau 2</b>	<p>Het is aannemelijk dat het toevoegen van een NSAID gedurende de eerste 24 uur postoperatief naast een “patient controlled analgesia” (PCA) pomp ter postoperatieve pijnbestrijding na orthopedische chirurgie geen invloed heeft op de incidentie, maar wel op de duur van cardiale ischemie.</p> <p><i>A2 Beattie 1997</i></p>
<b>Niveau 3</b>	<p>Er zijn aanwijzingen dat postoperatieve thoracale epidurale analgesie met alleen een lokaal anestheticum de incidentie van postoperatieve supraventriculaire ritmestoornissen reduceert bij patiënten na thoracotomieën ten opzichte van thoracale epidurale analgesie met alleen morfine.</p> <p><i>B Oka 2001</i></p>
<b>Niveau 3</b>	<p>Er zijn aanwijzingen dat postoperatieve epidurale analgesie de duur van postoperatieve cardiale ischemie reduceert bij patiënten na orthopedische chirurgie ten opzichte van systemische pijnbestrijding met morfinomimetica.</p> <p><i>B Scheinin 2000</i></p>
<b>Niveau 3</b>	<p>Er zijn aanwijzingen dat een postoperatief pijnteam (acute pijn service, APS) geen invloed heeft op de preventie van cardiale complicaties.</p> <p><i>B Tsui 1997</i></p>
<b>Niveau 3</b>	<p>Er zijn aanwijzingen dat zuurstof toediening gedurende 72 uur postoperatief het optreden van ritmestoornissen (atriumfibrilleren) na thoracotomieën niet reduceert in vergelijking met 24 uur zuurstoftoediening.</p> <p><i>B Backlund 1999</i></p>
<b>Niveau 3</b>	<p>Er zijn aanwijzingen dat het toedienen van zuurstof een kleine doch significante daling in hartfrequentie induceert.</p> <p><i>C Rosenberg-Adamsen, 1999</i></p>
<b>Niveau 3</b>	<p>Er zijn aanwijzingen dat het toedienen van <math>\beta</math>-blokkers strevend naar een hartfrequentie van 20% onder de hartfrequentie, waarbij preoperatief ischemie optreedt, bij patiënten met ischemische hartziekte na vasculaire chirurgie het optreden van cardiale ischemie significant reduceert.</p> <p><i>B Raby 1999</i></p>

<b>Niveau 3</b>	<p>Er zijn aanwijzingen dat het toedienen van <math>\beta</math>-blokkers bij patiënten met risico op ischemische hartziekte na orthopedische chirurgie niet de incidentie maar wel de duur van cardiale ischemie reduceert.</p> <p><i>B Urban 2000</i></p>
<b>Niveau 3</b>	<p>Er zijn aanwijzingen dat een afwijkend thromboelastogram (maximale amplitude &gt;68 mm wijzend op hypercoagulabiliteit) bij patiënten na niet-cardiale chirurgie geassocieerd is met een verhoogde incidentie van myocardinfarcten.</p> <p><i>B McCrath 2005</i></p>
<b>Niveau 3</b>	<p>Er zijn aanwijzingen dat na aortachirurgie dagelijkse visite van een intensivist op de IC de incidentie van hartstilstand postoperatief vermindert en verpleegkundige IC bestaffing van minder dan 1 verpleegkundige per 3 patiënten gedurende de dag of nachtdienst de incidentie van cardiale complicaties verhoogt.</p> <p><i>B Pronovost 1999, 2001, Dang 2002</i></p>
<b>Niveau 3</b>	<p>Er zijn aanwijzingen dat na oesophaguschirurgie of hepatectomieën noch de medische noch de nachtelijke verpleegkundige IC bestaffing van invloed is op de incidentie van postoperatieve cardiale complicaties.</p> <p><i>B Amaravadi 2000, Dimick 2001, Dimick 2001</i></p>

### Overige overwegingen

Zowel de kosten, veiligheid en beschikbaarheid van postoperatieve pijnbestrijding, zuurstof of  $\beta$ -blokkers kunnen geen argumenten zijn om deze interventies niet toe te passen indien hiervoor een goede indicatie bestaat.

Het potentiële nadeel van een acute pijnservice zijn de personele kosten. In 2003 is een CBO richtlijn postoperatieve pijnbestrijding verschenen.

De commissie is van mening dat het thromboelastogram (TEG) een slechte reproduceerbaarheid heeft. Derhalve wordt het gebruik van TEG om cardiale complicaties te voorspellen door de commissie niet aangeraden.

Nachtelijke zuurstofdesaturaties worden in de literatuur beschreven bij patiënten na grote operaties (bijvoorbeeld abdominale chirurgie). Nachtelijke zuurstofdesaturaties kunnen tot 5 dagen postoperatief optreden. Het toedienen van zuurstof aan deze patiënten zou het risico op desaturaties en daarmee mogelijk gepaard gaande cardiale ischemie kunnen verminderen. De commissie is van mening dat het toedienen van zuurstof bij deze categorie patiënten geïndiceerd is.

Een randomized controlled trial van zuurstof al dan niet in combinatie met continuous positive airway pressure (CPAP) bij 209 hypoxemische patiënten na grote abdominale chirurgie werd vroegtijdig gestaakt nadat het primaire eindpunt (intubatie) en secundaire eindpunten

(pneumonie, infectie, sepsis) bereikt waren ten gunste van de combinatie therapie. Cardiale eindpunten zijn niet gemeten. Deze studie suggereert dat combinatietherapie van zuurstof en CPAP beter is dan zuurstof alleen om een aantal niet cardiale complicaties te voorkomen bij hypoxemische patiënten na grote abdominale chirurgie. Of dit ook voor cardiale complicaties geldt is nog onduidelijk

In de Verenigde Staten hebben de meeste IC's (70%) een *open format* structuur (de primaire behandelaar is ook primaire behandelaar op de IC (Angus 2000). Een intensivist hoeft pas na 1-2x 24hr in consult gevraagd te worden. In Nederland hebben de meeste IC's een *closed format* structuur (de intensivist is de primaire behandelaar op de IC). Uit het onderzoek van Pronovost blijkt tevens dat het ontbreken van intensivisten geassocieerd is met een verhoogde kans op mortaliteit, acute nierinsufficiëntie, sepsis en reïntubatie (Pronovost 1999)

### Aanbevelingen

Er kan geen aanbeveling gegeven worden over postoperatieve pijnbestrijding met epidurale analgesie of systemische morfinomimetica na niet cardiale chirurgie.

Indien echter na niet cardiale chirurgie thoracale epidurale analgesie geïndiceerd is dient dit als eerste keuze te worden beschouwd (reductie myocardinfarct).

Na thoracotomieën heeft epidurale analgesie met alleen een lokaal anestheticum de voorkeur boven epidurale analgesie met alleen morfine (reductie ritmestoornissen).

Het is te overwegen een NSAID toe te voegen aan systemische pijnbestrijding met morfinomimetica na orthopedische chirurgie (reductie cardiale ischেমieduur).

Over het voordeel van een acute pijnservice ter preventie van cardiale complicaties kan geen aanbeveling worden gedaan. Voor de indicatie voor een acute pijnservice wordt verwezen naar de CBO richtlijn postoperatieve pijnbestrijding

(<http://www.cbo.nl/product/richtlijnen/folder20021023121843/postoppijn2003.pdf>)

Bij een geselecteerde populatie postoperatieve patiënten na niet-cardiale chirurgie (bijvoorbeeld abdominale chirurgie) kan het zinvol zijn gedurende 72-96 uur zuurstof toe te dienen om nachtelijke desaturaties te voorkomen. Bij hypoxemische patiënten na grote abdominale chirurgie verdient het aanbeveling zuurstof therapie te combineren met CPAP (reductie niet cardiale complicaties)

Na aorta chirurgie kan een dagelijkse visite van een intensivist op de IC zinvol zijn (reductie hartstilstand), en valt het te overwegen de verpleegkundige bezetting  $\geq 1:2$  te houden (reductie cardiale complicaties). Na oesophaguschirurgie of hepatectomieën kan over de verpleegkundige en medische bestaffing op de IC geen advies gegeven worden om cardiale complicaties te voorkomen.

## Literatuur

- Angus DC, Kelley MA, Schmitz RJ, White A, Popovich J. Current and projected workforce requirements for care of the critically ill and patients with pulmonary disease. *JAMA* 2000; 284: 2762-2770.
- Amaravadi RK, Dimick JB, Pronovost PJ, Lipsett PA. ICU nurse-to-patient ratio is associated with complications and resource use after esophagectomy. *Intensive Care Med* 2000; 26(12):1857-1862.
- Backlund M, Laasonen L, Lepantalo M, Metsarinne K, Tikkanen I, Lindgren L. Effect of oxygen on pulmonary hemodynamics and incidence of atrial fibrillation after noncardiac thoracotomy. *J Cardiothorac.Vasc.Anesth.* 12[4], 422-428. IS: 1053-0770 1998.
- Beattie WS, Badner NH, Choi P. Epidural analgesia reduces postoperative myocardial infarction: a meta-analysis. *Anesth.Analg.* 93[4], 853-858. IS: 0003-2999 2001.
- Beattie WS, Badner NH, Choi PT. Meta-analysis demonstrates statistically significant reduction in postoperative myocardial infarction with the use of thoracic epidural analgesia. *Anesth.Analg.* 97[3], 919-920. IS: 0003-29992003.
- Beattie WS, Warriner CB, Etches R, Badner NH, Parsons D, Buckley N, et al. The addition of continuous intravenous infusion of ketorolac to a patient-controlled analgetic morphine regime reduced postoperative myocardial ischemia in patients undergoing elective total hip or knee arthroplasty. *Anesth.Analg.* 84[4], 715-722. IS:0003-2999 1997.
- Bois S, Couture P, Boudreault D, Lacombe P, Fugere F, Girard D, et al. Epidural analgesia and intravenous patient-controlled analgesia result in similar rates of postoperative myocardial ischemia after aortic surgery. *Anesth.Analg.* 85[6], 1233-1239. IS:0003-2999 1997.
- Dang D, Johantgen ME, Pronovost PJ, Jenckes MW, Bass EB. Postoperative complications: does intensive care unit staff nursing make a difference? *Heart Lung* 2002; 31(3):219-228.
- Dimick JB, Pronovost PJ, Heitmiller RF, Lipsett PA. Intensive care unit physician staffing is associated with decreased length of stay, hospital cost, and complications after esophageal resection. *Crit Care Med* 2001; 29(4):753-758.
- Dimick JB, Swoboda, SM, Pronovost PJ, Lipsett PA. Effect of nurse-to-patient ratio in the intensive care unit on pulmonary complications and resource use after hepatectomy. *Am J Crit Care* 2001; 10(6):376-382.
- Garnett RL, MacIntyre A, Lindsay P, Barber GG, Cole CW, Hajjar G, et al. Perioperative ischaemia in aortic surgery: combined epidural/general anaesthesia and epidural analgesia vs general anaesthesia and i.v. analgesia. *Can J Anaesth.* 43[8], 769-777. IS: 0832- 1996.
- Guest JF, Boyd O, Hart WM, Grounds RM, Bennett ED. A cost analysis of a treatment policy of a deliberate perioperative increase in oxygen delivery in high risk surgical patients. *Intensive Care Med* 23[1], 85-90. IS: 0342- 1997.
- Huddleston JM, Long KH, Naessens JM, Vanness D, Larson D, Trousdale R, et al. Medical and surgical comanagement after elective hip and knee arthroplasty: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 141[1], 28-38. ISE: 1539-3704 6-7-2004.
- Oka T, Ozawa Y, Ohkubo Y. Thoracic epidural bupivacaine attenuates supraventricular tachyarrhythmias after pulmonary resection. *Anesth.Analg.* 93[2], 253-9,1st. IS:0003-2999 2001.
- Oliver MF, Goldman L, Julian DG, Holme I. Effect of mivazerol on perioperative cardiac complications during non-cardiac surgery in patients with coronary heart disease: the European Mivazerol Trial (EMIT). *Anesthesiology* 91[4], 951-961. IS:0003-3022 1999.
- Pronovost PJ, Jenckes MW, Dorman T et al. Organizational characteristics of intensive care units related to outcomes of abdominal aortic surgery. *JAMA* 1999; 281(14):1310-1317.
- Pronovost PJ, Dang D, Dorman T et al. Intensive care unit nurse staffing and the risk for complications after abdominal aortic surgery. *Eff Clin Pract* 2001; 4(5):199-206.
- Raby KE, Brull SJ, Timimi F, Akhtar S, Rosenbaum S, Naimi C, et al. The effect of heart rate control on myocardial ischemia among high-risk patients after vascular surgery. *Anesth.Analg.*88[3],477-482.IS:0003-2999 1999.



- Rosenberg-Adamsen S, Lie C, Bernhard A, Kehlet H, Rosenberg J. Effect of oxygen treatment on heart rate after abdominal surgery. *Anesthesiology* 90[2], 380-384. IS:0003-3022 1999.
- Scheini H, Virtanen T, Kentala E, Uotila P, Laitio T, Hartiala J, et al. Epidural infusion of bupivacaine and fentanyl reduces perioperative myocardial ischaemia in elderly patients with hip fracture--a randomized controlled trial. *Acta Anaesthesiol.Scand* 44[9], 1061-1070. IS: 0001- 2000.
- Urban MK, Markowitz SM, Gordon MA, Urquhart BL, Kligfield P. Postoperative prophylactic administration of beta-adrenergic blockers in patients at risk for myocardial ischemia. *Anesth.Analg.*90[6],1257-1261. IS:0003-2999 2000.
- Wu CL, Anderson GF, Herbert R, Lietman SA, Fleisher LA. Effect of postoperative epidural analgesia on morbidity and mortality after total hip replacement surgery in medicare patients. *Reg Anesth.Pain Med* 28[4], 271-278.IS: 1098-7339 2003.
- Wu CL, Hurley RW, Anderson GF, Herbert R, Rowlingson AJ, Fleisher LA. Effect of postoperative epidural analgesia on morbidity and mortality following surgery in medicare patients. *Reg Anesth.Pain Med* 29[6], 525-533. IS: 1098-7339 2004.

## **Uitgangsvraag 15**

*Hoe kan de implementatie van deze richtlijn worden bevorderd?*

### **Achtergrond**

De implementatie van medisch specialistische, multidisciplinaire richtlijnen is in Nederland vooralsnog niet intensief onderzocht. Over de implementatie van standaarden (voor huisartsen) is meer informatie beschikbaar. Uit deze onderzoeken kunnen conclusies worden getrokken die waarschijnlijk ook relevant zijn voor de implementatie van medisch specialistische multidisciplinaire richtlijnen.

In een onderzoeksrapport 'Effectieve implementatie: theorieën en strategieën' zijn belemmerende en bevorderende factoren voor de implementatie van standaarden en richtlijnen weergegeven (Hulscher 2000). In dit onderzoeksrapport en in een eerder rapport worden overzichtsartikelen met betrekking tot verschillende implementatiestrategieën becommentarieerd (Hulscher 2000, Grol 2003).

Uit dit onderzoek blijkt dat richtlijnen die gemaakt en verspreid worden door erkende specialisten op dat gebied, die recht doen aan de gangbare praktijk en die 'interactief' verspreid worden, relatief succesvol blijken. Uiteraard hebben ook vorm en inhoud van een richtlijn belangrijke invloed op de acceptatie van de richtlijn en - na acceptatie - op de implementatie (Grol 1998).

Ideale richtlijnen zijn valide, betrouwbaar, reproduceerbaar, multidisciplinair toepasbaar, flexibel, duidelijk, eenduidig en goed gedocumenteerd. Verder is bevorderlijk voor de kwaliteit van een richtlijn dat een testtraject voor implementatie wordt uitgezet, dat de uitvoering ervan evalueerbaar is en op basis daarvan aanpasbaar is. Van belang is tevens dat in de richtlijn, waar relevant, behalve aan het zorgverlenerperspectief ook aandacht wordt geschonken aan het patiëntperspectief en aan het maatschappelijk perspectief (bijvoorbeeld: kosten en organisatie van zorg). Ten slotte is het van belang dat de richtlijn na implementatie ook daadwerkelijk geëvalueerd wordt en, indien nodig, aangepast aan nieuwe inzichten. Een instrument ter controle van deze items is beschikbaar (AGREE-instrument).

De richtlijn 'Peri-operatieve complicaties bij niet-cardiale chirurgie' is zoveel mogelijk opgesteld aan de hand van deze AGREE-criteria. De richtlijn is transparant in de argumentatie en er is een balans tussen wetenschappelijke overwegingen en overige overwegingen, zoals praktijkorganisatie, patiëntwensen en voorkeuren en maatschappijbelang.

Naast een intrinsiek optimaal opgestelde richtlijn kunnen diverse maatregelen de implementatie van de richtlijn bevorderen. De belangrijkste conclusies ten aanzien van de effectiviteit van implementatiestrategieën van richtlijnen zijn (NHS 1999, Bero 1998, Wensing 1999, Wensing 1998):

- Voor optimale implementatie van de richtlijn moet aandacht worden besteed aan factoren die naleving van de richtlijn kunnen bevorderen of belemmeren (pér doelgroep/of setting); een goede analyse van deze bevorderende en belemmerende factoren is noodzakelijk vóór implementatie.
- Er bestaat geen één-op-één-relatie tussen de theorieën betreffende de implementatie en de concrete implementatiestrategieën.
- Het is onmogelijk om één optimale interventie (enkelvoudig of samengesteld) aan te bevelen voor het bevorderen van implementatie van vernieuwing of verandering (richtlijn); diverse strategieën zullen moeten worden gecombineerd.

## **2.7 Implementatie richtlijn 'Peri-operatieve complicaties bij niet-cardiale chirurgie'**

De werkgroep rekent het niet tot haar taak exact weer te geven hoe deze richtlijn geïmplementeerd zal moeten worden. Wel wil zij in deze beknopte bijdrage een aantal voorstellen ter bevordering van de implementatie doen.

De volgende activiteiten zijn reeds ondernomen of in gang gezet ter bevordering van de implementatie van de richtlijn:

- Het gebruik van de richtlijn wordt vergemakkelijkt door stroomdiagrammen voor diagnostiek en behandeling en een samenvatting van de richtlijn op te nemen in het begin van de publicatie. Deze samenvatting en stroomdiagrammen zullen tevens apart worden gepubliceerd op geplastificeerde samenvattingkaartjes 'voor in de borstzak'.
- De richtlijn zal zo intensief mogelijk worden verspreid onder de leden van de verschillende beroepsverenigingen.
- Informatie over de richtlijn zal worden verstrekt in publicaties in het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde, het Nederlands Tijdschrift voor Anesthesiologie en zo mogelijk in andere tijdschriften.
- De Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie (NVA) zal jaarlijks de inhoud van de richtlijn toetsen en beoordelen of gehele of gedeeltelijke bijstelling noodzakelijk is.
- De richtlijn komt integraal op het internet op de website van het CBO ([www.cbo.nl](http://www.cbo.nl)) en van de NVA ([www.anesthesiologie.nl](http://www.anesthesiologie.nl)). Waar mogelijk wordt de richtlijn gepubliceerd op de websites van de betrokken wetenschappelijke verenigingen.

De werkgroep stelt de volgende activiteiten voor ter bevordering van de implementatie van de richtlijn:

- presentatie van de aanbevelingen van de richtlijn op wetenschappelijke bijeenkomsten van betrokken beroepsorganisaties;
- op eerstkomende wetenschappelijke jaarvergaderingen van de deelnemende verenigingen de bespreking van de richtlijn agenderen om 'startproblemen' met de richtlijn te inventariseren en bijstelling mogelijk te maken;
- ontwikkeling en gebruik van hulpmiddelen voor de implementatie van de richtlijn in de dagelijkse praktijk, bijvoorbeeld een PDA-versie van de richtlijn;
- ontwikkeling van patiëntenvoorlichtingsmateriaal ter ondersteuning van de richtlijn;
- de werkgroep adviseert - waar relevant – (delen van) de richtlijn om te zetten in protocollen, rekening houdend met de lokale omstandigheden;
- regelmatige evaluatie van de voortgang in implementatie en navolging van de richtlijn;
- formuleren van resterende onderzoeksthema's en vragen die voor verder onderbouwing van de richtlijn noodzakelijk zijn en doorspelen daarvan aan de verschillende subsidiegevers en beleidsmakers.

### Aanbeveling

De werkgroep is van mening dat de uitvoering van de in deze paragraaf genoemde initiatieven en voorstellen zullen bijdragen aan implementatie van deze richtlijn en daardoor aan een verbetering van de kwaliteit van zorg.

### Literatuur

- Bero LA, Grilli R, Grimshaw JM, Harvey E, Oxman AD, Thomson MA. Closing the gap between research and practice: an overview of systematic reviews of interventions to promote the implementation of research findings. The Cochrane Effective Practice and Organization of Care Review Group. *BMJ* 1998;317:465-8.
- Gezondheidsraad: Van Implementeren naar leren; het belang van tweerichtingsverkeer tussen praktijk en wetenschap in de gezondheidszorg. Den Haag: Gezondheidsraad, 2000, publicatie nr. 2000/18.
- Grimshaw J, Hunt C. Development and validation of an international appraisal instrument for assessing the quality of clinical practice guidelines: the AGREE project. *Quality and Safety in Health Care* 2003; 12(1): 18-23. [www.agreecollaboration.org](http://www.agreecollaboration.org)
- Grol R, Dalhuijsen J, Thomas S, Veld C, Rutten G, Mokkink H. Attributes of clinical guidelines that influence use of guidelines in general practice: observational study. *BMJ* 1998;317:858-61.
- Grol R, Grimshaw J. From best evidence to best practice: effective implementation of change in patients' care [Review]. *Lancet* 2003;362:1225-30.
- Hulscher M, Wensing M, Grol R. Effectieve implementatie: Theorieën en strategieën. Nijmegen: Werkgroep Onderzoek Kwaliteit, 2000.
- NHS centre for reviews and dissemination. Getting evidence into practice. *Effect Health Care* 1999 (feb).
- The AGREE Collaboration. Writing Group: Cluzeau FA, Burgers JS, Brouwers M, Grol R, Mäkelä M, Littlejohns P,
- Wensing M, Grol R. Single and combined strategies for implementing changes in primary care: a literature review. *Int J Qual Health Care* 1994;6:115-32.
- Wensing M, Weijden T van der, Grol R. Implementing guidelines and innovations in general practice: which interventions are effective? *Br J Gen Pract* 1998;48:991-7.

## 2.8 Kennisleemte Analyse

### Inleiding

Tijdens de ontwikkeling van de richtlijn 'Preventie van perioperatieve cardiale complicaties bij patiënten die niet cardiale chirurgie ondergaan.' is systematisch gezocht naar onderzoeksbevindingen voor de beantwoording van de uitgangsvragen. Een deel (of een onderdeel) van de uitgangsvragen is met het resultaat van de zoekacties te beantwoorden, het overgrote deel echter niet. Door gebruik te maken van de Evidence Based Systematiek is duidelijk geworden, of liever gezegd bevestigd, dat binnen het zorgterrein nog lacunes in kennis aanwezig zijn waarbij (vervolg)onderzoek naar de mening van de werkgroep een duidelijk antwoord zou kunnen verschaffen. Om deze reden zijn de aanbevelingen die de werkgroep heeft geformuleerd op het gebied van onderzoek onder elkaar gezet om inzicht te geven op welke vlakken onderzoek gewenst is. De volgorde van deze opsomming zegt niets over de prioriteit van de onderwerpen.

De werkgroep is van mening dat op de volgende gebieden onderzoek gewenst is:

Welke test/diagnostische onderzoek(en) de beste voorspellende waarde heeft om de kans op cardiale complicaties bij patiënten die een niet cardiale operatie ondergaan vast te stellen.

Perioperatieve optimalisatiemethoden dienen nog verder onderzocht te worden.

Er zijn aanwijzingen dat perioperatieve cardiale complicaties bij niet-cardiale chirurgie de kans op niet-cardiale complicaties vergroot. Hierover is nog weinig bekend en toekomstig onderzoek zal hierover meer informatie moeten verschaffen.

De preoperatieve anesthesiologische screeningspolikliniek heeft veel goeds gebracht. Toekomstig onderzoek zal het verdere organisatorische beleid moeten onderbouwen.

Toekomstig onderzoek zal het beleid ten aanzien van eventuele preoperatieve coronaire revascularisatie moeten aanscherpen. Het perioperatieve ontstollingsbeleid bij patiënten die een chirurgische of percutane coronaire revascularisatie hebben gehad, zal door verder onderzoek onderbouwd moeten worden.

Er is nog steeds veel discussie over profylactische perioperatieve bètablokkade. Onderzoek zal moeten uitwijzen hoelang voor de niet-cardiale operatie en met welke bètablokker risico-patiënten moeten worden behandeld.

Er dient meer informatie te komen van gerandomiseerde studies over de effecten en risico's van het profylactisch gebruik van aspirine, en welke statines, alpha-2-agonisten en ACE-remmers bij patiënten, die niet-cardiale chirurgie ondergaan, de meeste cardioprotectieve effecten en minste risico's hebben.

Er is geen informatie over de veiligheid van het kortdurende perioperatieve gebruik van calcium-antagonisten bij patiënten met een slechte functie van de linker kamer.

Er is weinig informatie over de effecten van monitoring op de perioperatieve behandelingsuitkomst.

Er is op dit moment geen reden een bepaalde anesthesietechniek bij cardiale risicopatiënten te prefereren. Er zijn aanwijzingen dat inhalatie-anesthetica cardioprotectieve effecten hebben, maar het definitieve bewijs hiervoor moet nog geleverd worden. Het is wenselijk om grote adequate studies te verrichten of inhalatie-anesthetica een vermindering kunnen geven van perioperatieve cardiale complicaties bij zowel cardiale als niet-cardiale chirurgie.

Er zijn onvoldoende gegevens bekend over de drempelwaarde van hemoglobine gehalte waaronder bij een euvolemische patiënt die een niet-cardiale operatie ondergaat een transfusie met erythrocytenconcentraat geïndiceerd is ter preventie van perioperatieve mortaliteit en morbiditeit.

Epidurale analgesie/anesthesie kan een gunstig effect hebben op de incidentie van perioperatieve cardiale complicaties bij niet cardiale chirurgie. Echter het definitieve bewijs hiervoor moet nog worden geleverd.



## Appendix A Trefwoorden

Uitgangsvraag	MeSH	Vrije tekstwoorden
1	-	
2	Postoperative-Complications Probability Preoperative-Care Perioperative-Care	
3	-	
4	Postoperative-Complications Pulmonary-Embolism Venous-Thrombosis Pneumonia-Bacterial Respiratory-Insufficiency Kidney-Failure-Acute Cerebrovascular-Accident Gastrointestinal-Hemorrhage Ischemia Intestines Surgical-Wound-Infection Bacteremia Confusion Infection Urinary-Tract-Infections Sepsis	postoperative complicat noncardi
5	Diagnostische tests Diagnostic-Tests-Routine Blood-Cell-Count Blood-Sedimentation Hematocrit C-Reactive-Protein Radiography-Thoracic Ultrasonography Atelectasis Respiratory-Distress-Syndrome-Adult Surgical-Wound-Infection Urinary-Tract-Infections Lung-Volume-Measurements Pneumonia Bronchopneumonia Pneumonia-Bacterial Cognition-Disorders Delirium	

Uitgangsvraag	MeSH	Vrije tekstwoorden
	Consciousness-Disorders Delirium-Dementia-Amnesic-Cognitive-Disorders Confusion Respiratory-Insufficiency Venous-Thrombosis Gastrointestinal-Hemorrhage Bacteremia Brain-Infarction Cerebrovascular-Accident Renal-Insufficiency-Acute Pulmonary-Embolism	
6	-	
7	Preoperative evaluation Preoperative cardiac testing Preoperative coronary revascularization Perioperative cardiac management Perioperative cardiac monitoring Perioperative cardiac events Perioperative cardiac medical therapy Antiplatelet therapy after coronary revascularization Clopidogrel in noncardiac surgery	
8	Adrenergic-beta-Antagonists Hydroxymethylglutaryl-CoA-Reductase-Inhibitors 4-Hydroxycoumarins Heparin Aspirin Imidazolines Nitroglycerin Calcium-Channel-Blockers Magnesium-Chloride Magnesium-Sulfate Adrenergic-alpha-Agonists Angiotensin-Converting-Enzyme-Inhibitors Angiotensin-II-Type-1-Receptor-Blockers Folic-Acid Antioxidants Ascorbic-Acid Vitamin-E beta-Carotene Probucol	abciximab tirofiban clopidogrel persantin eptifibatide carbasalate calcium
9	Blood-Glucose Hyperglycemia Hypothermia Lactic-Acid	Lactic-Acid Oxygen Delivery



Uitgangsvraag	MeSH	Vrije tekstwoorden
	Oximetry Electrocardiograph Monitoring-Physiologic Oxygen-blood Oxygen-Consumption Catheterization-Swan-Ganz Echocardiography Echocardiography-Transesophageal Length-of-Stay	
10	Anesthesia-Conduction Anesthesia-Epidural Anesthesia-Spinal Hypotension-Controlled Preanesthetic-Medication Anesthetics-Local Bupivacaine Anesthetics-Inhalation Anesthetics-Intravenous Norepinephrine Phenylephrine Ephedrine Norepinephrine Phenylephrine Ephedrine Dopamine Dobutamine Anesthesia/adverse-effects Anesthetics/adverse-effects Intraoperative-Period Intraoperative-Care Hypotension	
11	Hematocrit Blood-Transfusion Blood-Component-Transfusion Erythrocyte-Transfusion Platelet-Transfusion" Anemia Hemoglobins	blood donation transfusion threshold? preoperative erythropoietin?
12	Hypothermia Hypothermia induced Surgical procedures	Hypotherm* Cooling
13	Ischemic-Preconditioning Mitochondria	organ protecti

Uitgangsvraag	MeSH	Vrije tekstwoorden
	Mitochondria Hypothermia-Induced Adaptation-Physiological Narcotics Morphine Histamine-Agents Isoflurane Halothane Propofol Receptors-sigma  Receptors-Opioid-delta Insulin Xenon Adenosine Erythropoietin	anesthetic precondition*  sevofluran?
14	-	
15	Oxygen Hospitalists Nursing-Staff-Hospital Pain	Oxygen

surgical procedures, hypothermia, hypothermia induced, clinical trial, guideline, meta-analysis of review

## Appendix B Afkortingenlijst

ACC/AHA richtlijn = American College of Cardiology/American Heart Association richtlijn  
ADP-remmers = ADP receptor inhibitors = Adenosine Diphosphate inhibitors = plaatjesremmers zoals clopidogrel, ticlopidine en prasugrel  
ADP receptor = P2Y12 receptor = receptor op de celmembraan van bloedplaatjes  
ALAT = ALT = ALanine AminoTransferase  
APR = Anesthetische PReconditioning  
ASAT = AST = ASpartaat AminoTransferase  
AUC = Area Under the Curve  
BARI studie = Bypass Angioplasty Revascularization Investigation  
BI = BetrouwbaarheidsInterval  
BMS = Bare Metal Stents  
CABG = Coronary Artery Bypass Grafting  
CARP = Coronary Artery Revascularization Prophylaxis  
CASS-database = Coronary Artery Surgery Study-database  
CBO = Centraal BegeleidingsOrgaan, Kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg  
CCT = Controlled Clinical Trial  
CI = Confidence interval  
CK = Creatinin Kinase  
CK-concentratie = Creatinin Kinase concentratie  
CKmb = CK-MB = Creatinine Kinase isoenzyme MB  
Cmax = maximale concentratie  
COPD = Chronic Obstructive Pulmonary Disease  
CPAP = Continuous Positive Airway Pressure  
cTnI = cTnI = concentratie Troponine-I  
CVA = Cerebro Vasculair Accident  
CVD-monitoring = Centraal Veneuze Druk monitoring  
CV mortality = CardioVascular mortality  
Cx = Circumflex Coronary Artery  
CYP3A4 = Cytochroom P450 3A4 (een belangrijk enzyme bij het metaboliseren van een aantal geneesmiddelen)  
CYP3A4 remmers = azolen, cimetidine, fluoxetine en fluvoxamine kunnen de bloedspiegel van calciumantagonisten, waaronder diltiazem, verhogen door beïnvloeding van het CYP3A4 systeem  
DECREASE-V-pilot studie = Dutch Echocardiographic Cardiac Risk Evaluation Applying Stress Echo-V-pilot studie  
DES = Drug-Eluting Stent  
ECG = ElectroCardioGram  
EPO = ErythroPOietine  
FTc = corrected flow time  
Hb = Hemoglobine  
Ht = Hematocriet  
HR = Heart Rate

IPR = Ischemische PReconditionering  
LAD = Left Anterior Descending coronary artery  
LCx = Circumflex Coronary Artery  
LDL-cholesterol = Low Density Lipoprotein cholesterol  
MmHg = millimeter kwik  
MODS = Multipel Orgaan DisfunctieSyndroom  
NIRS = Near Infra Red Spectometry  
NNT = Number Needed to Treat  
NO = Stikstofmonoxide  
NSAID = NonSteroidal Anti-Inflammatory Drug  
NVA = Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie  
OR = Odds Ratio  
O<sub>2</sub> = zuurstof  
PCA = Patient Controlled Analgesia  
PCWP = Pulmonary Capillary Wedge Pressure  
PCI = Percutane Coronaire Interventie  
PEP-trial = Pulmonary Embolism Prevention trial  
POS = PreOperatieve Screeningspolikliniek  
PPV = Pulse Pressure Variation  
PVC = Premature Ventricular Contraction  
RCRI = Revised Cardiac Risk Index  
RCT = Randomised controlled Clinical Trial  
REF = Rechter ventrikel EjectieFractie  
RR = Relatief Risico  
SIRS = Systemic Inflammatory Response Syndrome  
ST-depression = depressie van het ST-segment in het ECG  
ST-segment = het deel van het ECG tussen de S en T  
SVV = Slag Volume Variatie  
TEE = TransoEsofageale Echocardiografie  
TEG = ThromboElastoGram  
TIA = Transient Ischemic Attaque  
TRICC = Trial on transfusion Requirements In the CritiCally ill  
TnI = Troponine-I  
QTc-interval = corrected QT-interval  
Q-wave = Q golf in het ECG  
µg/kg = microgram per kilogram  
VT = VentrikelTachycardie  
WGBO = Wet Geneeskundige BehandelingsOvereenkomst  
WMD = Weighted Mean Difference

## Appendix C Evidence tabellen

**Vraag 3 Welk diagnostisch onderzoek(en) dient bij voorkeur uitgevoerd te worden om de kans op cardiale complicaties bij patiënten die een niet-cardiale operatie ondergaan vast te stellen?**

### Ambulante electrocardiografie-

Auteur	Mate van bewijs	Studie type	Aantal patiënten	Patiënten kenmerken	Indextest	Sensitiviteit	Specificiteit
Kertai et al 2003	A1	Meta-analyse	893 (8 studies)	vasculaire chirurgie		52 (21-84)	70 (57-83)

### Inspannings electrocardiografie -

Auteur	Mate van bewijs	Studie type	Aantal patiënten	Patiënten kenmerken	Indextest	Sensitiviteit	Specificiteit
Kertai et al 2003	A1	Meta-analyse	685 (7 studies)	vasculaire chirurgie		74 (60-88)	69 (60-78)

### Stress echocardiografie –

Auteur	Mate van bewijs	Studie type	Aantal patiënten	Patiënten kenmerken	Indextest	Sensitiviteit	Specificiteit
Morgan 2002	C	Cohort	78	niet-cardiale chirurgie	dobutamine	0	95
Labib 2004	C	Cohort	429	niet-cardiale chirurgie	dobutamine	30	91
Kertai 2003	A1	Meta-analyse	850 (4 studies)	Vasculaire chirurgie	Dipyridamol	74 (53-94)	86 (80-93)
Kertai 2003	A1	Meta-analyse	1877 (8 studies)	Vasculaire chirurgie	Dobutamine	85(74-97)	70 (62-79)

### Myocard perfusie scintigrafie –

Auteur	Mate van bewijs	Studie type	Aantal patiënten	Patiënten kenmerken	Indextest	Sensitiviteit	Specificiteit
Kertai et al 2003	A1	Meta-analyse	3119 (23 studies)	vasculaire chirurgie		83(77-89)	49 (41-57)
Beattie et al 2005	A1	Meta-analyse	6827 (50 studies)	Niet-cardiale chirurgie		64	65

**Vraag 7 Wanneer is het effectief om pre-operatieve coronaire revascularisatie toe te passen?**

Auteur	Mate van bewijs	Studie type	Aantal patiënten	Inclusie criteria	Interventie (incl. duur, dosering)	Controle/vergelijking (incl. duur, dosering)	Lengte follow-up	Resultaten	P waarde	Overige opmerkingen
Hertzer 1984	C	Prospectieve cohort studie	1001	Vaatchirurgie	Coronaire revascularisatie	Geen indicatie voor revascularisatie	30 dagen	1.5% vs 1.4% mortaliteit	P=0.80	Observationele studie, indicatie tot revascularisatie volgens toen geldende richtlijnen
Eagle 1997	C	Retro-spectieve cohort studie	3368	Algemene chirurgie	Coronaire revascularisatie	Medicamenteuze therapie	30 dagen	1.7% vs 3.3% mortaliteit, echter gecombineerde mortaliteit van CABG procedure en operatie is 3.4%.	P=0.03	De operatie vond plaats jaren na de bypass operatie, zodoende geen waarde voor direct preoperatieve revascularisatie.
Schouten 2007	C	Retro-spectieve cohort studie	980	Algemene chirurgie en vaatchirurgie	Percutane coronaire interventie	Interval tussen stent plaatsing en operatie	0-280 dagen	Mortaliteit en infarct neemt af indien de operatie tenminste 6 weken wordt uitgesteld. Infarct: 28 % vs 2% Mortaliteit: 20% vs 3%	P<0.01	Uitkomst wordt tevens beïnvloed door continueren van gecombineerde anti-plaatjes therapie en type coronaire stent.
McFalls 2004	B	1 RCT	5859 / 550	Vaatchirurgie	Coronaire revascularisatie	Medicamenteuze therapie	30 dagen	3.1% vs 3.4% mortaliteit.	P=0.87	79% van de patiënten heeft 1 of 2 VD
Poldermans 2007	B	1 RCT	1880 / 101	Vaatchirurgie	Coronaire revascularisatie.	Medicamenteuze therapie	30 dagen	11.5% vs 22.5% mortaliteit.	P=0.14	78% van de patiënten heeft 3VD of hoofd stam lijden

## Vraag 8 perioperatieve bèta-blocker

Auteur	Mate van bewijs	Studie type	Aantal patiënten	Patiënten kenmerken	Inclusie criteria	Interventie (incl. duur, dosering)	Controle/vergelijking (incl. duur, dosering)	Lengte follow-up	Uitkomstmaten	Effectmaat	Bronnen financiering	Overige opmerkingen
Auerbach, 2002	A1	SR	5 PRCTs, 686 pts	Chirurgische patiënten die niet-cardiale chirurgie ondergaan	PRCTs met perioperatieve BB in electieve chirurgie en effect daarvan op cardiale morbiditeit en mortaliteit, PRCTs na 1980	Preoperatief start BB	Placebo vs. BB	Variabel 30 dagen tot 2 jaar	Perioperatieve cardiale ischemie en infarct, en mortaliteit	NNT: Myocardischemie 2,5-3,8 Myocardinfarct 3,8 Sterfte: 8,3	Niet vermeld	Patiënten met ernstig hartfalen en/of cardiovasculair lijden ontbreken in geïnccludeerde studies.
Stevens, 2003 (betreffende deelitem: perioperatieve bètablokade)	A1	QSR	8 PRCTs, 694 pts	Chirurgische patiënten die uitgebreide niet-cardiale chirurgie ondergaan	PRCTs, met cardioprotectieve medicatie voorafgaande aan of tijdens chirurgie en effect daarvan op cardiale morbiditeit en mortaliteit; > 10 pts/studie	Farmacologische therapie ter reductie van cardiale complicaties: BB, calciumantagonisten, a <sub>2</sub> -agonisten	Placebo of geen interventie vs. Onderzoeksmedicatie	Variabel 1 dag tot 2 jaar	Eén van de perioperatieve cardiale complicaties, zoals ischemie en infarct, en cardiale mortaliteit	OR (95% BI): intra-OK ischemie 0,32 (0,17-0,58), post-OK ischemie: 0,46 (0,26-0,81) Myocardinfarct: 0,19 (0,08-0,48) Card mort: 0,25 (0,09-0,73)	Swiss National Science Foundation.	



Auteur	Mate van bewijs	Studie type	Aantal patiënten	Patiënten kenmerken	Inclusie criteria	Interventie (incl. duur, dosering)	Controle/vergelijking (incl. duur, dosering)	Lengte follow-up	Uitkomstmaten	Effectmaat	Bronnen financiering	Overige opmerkingen
Damen, 2004	A1	MA	11 PRCTs, 855 pts	Chirurgische patiënten die niet-cardiale chirurgie ondergaan onder algehele anesthesie	Niet beschreven	Perioperatieve BB	Placebo vs BB	Variabel 30 dagen tot 2 jaar	Cardiale complicaties: ischemie, myocardinfarct, hypertensie, ritmestoornissen, (cardiale) sterfte	OR (95% BI): Ischemie 0,34 (0,23-0,52); Infarct 0,15 (0,06-0,40); Cardiale mortaliteit 0,25 (0,09-0,73); overall mort 0,62 (0,25-1,62)	Niet vermeld	
Devereaux, 2005	A1	SR, MA	22 PRCTs, 2437 pts	Chirurgische patiënten die niet-cardiale chirurgie ondergaan	RCTs van perioperatieve BB bij niet-cardiale chirurgie	Perioperatieve BB	Placebo	Maximaal 30 dagen follow-up	Cardiovasculaire complicaties: (totale) sterfte, niet-fataal myocardinfarct, cardiaal arrest of CVA; congestief hartfalen. BB bijwerkingen: hypotensie, bradycardieën	OR (95% BI): niet-fataal myocardinfarct 0,38 (0,11-1,29); cardiovasculaire mortaliteit 0,40 (0,14-1,15); overall mortaliteit 0,56 (0,14-2,31)	Financiering van individuele auteurs door verschillende niet commerciële bronnen	-Inclusie van studies waarvan het ontwerp niet primair gericht was op reductie van specifieke cardiale complicaties. -Exclusie van studies waarin controle en protocol groep geen of geen relevante complicaties hadden. -Om methodologische redenen exclusie van enkele klinisch relevante studies

Auteur	Mate van bewijs	Studie type	Aantal patiënten	Patiënten kenmerken	Inclusie criteria	Interventie (incl. duur, dosering)	Controle/vergelijking (incl. duur, dosering)	Lengte follow-up	Uitkomstmaten	Effectmaat	Bronnen financiering	Overige opmerkingen
McGory, 2005	A1	MA	8 PRCTs, 632 pts	Chirurgische patiënten die niet-cardiale chirurgie ondergaan	RCTs perioperatieve BB, niet cardiale chirurgie, tijdvak 1966-2004	Perioperatieve BB	Placebo	Maximaal 30 dagen follow-up	perioperatieve overall mortaliteit, perioperatieve cardiale mortaliteit, lange termijn overall mortaliteit, myocard infarct en myocard-ischemie	RR (95% BI): overall mortaliteit 0,52 (0,20-1,35) cardiale mortaliteit: 0,25 (0,07-0,87); LT mort 0,33 (0,14-0,74); LT cardiale mortaliteit: 0,16 (0,05-0,53); myocardinfarct: 0,14 (0,04-0,47); myocardi-sche-mie: 0,47 (0,34-0,65)	Niet genoemd	

Auteur	Mate van bewijs	Studie type	Aantal patiënten	Patiënten kenmerken	Inclusie criteria	Interventie (incl. duur, dosering)	Controle/vergelijking (incl. duur, dosering)	Lengte follow-up	Uitkomstmaten	Effectmaat	Bronnen financiering	Overige opmerkingen
Schouten, 2006	A1	MA	15 PRCTs, 1077 pts	Niet-cardiale, electieve chirurgie	RCTs perioperatieve BB, niet-cardiale chirurgie, tijdvak 1980-2004; eindpunten: cardiale complicaties	Perioperatieve BB	Placebo of controle medicatie	30-dagen follow-up	Cardiale complicaties: myocard ischemie, perioperatief nonfataal myocardinfarct, cardiale mortaliteit	OR (95% BI): myocard ischemie 0,35 (0,23-0,54); myocardinfarct 0,44 (0,20-0,97) en gecombineerd cardiale sterfte en nonfataal myocardinfarct 0,33 (0,17-0,67)	Niet genoemd	
Wetterslev, 2006	A1	MA	11 PRCTs, 2215 pts	Cardiale en niet-cardiale chirurgie	RCTs, perioperatieve BB, cardiale en niet cardiale chirurgie	Perioperatieve BB	Placebo	30-dagen follow up	Cardiale mortaliteit en nonfataal myocardinfarct	OR (95% BI): Myocardinfarct 0,59 (0,38-0,91); cardiale mortaliteit: 0,89 (0,55-1,43)	Niet genoemd	Met onderscheiding tussen methodologisch 'adequate en niet-adequate/onduidelijke' studies

Auteur	Mate van bewijs	Studie type	Aantal patiënten	Patiënten kenmerken	Inclusie criteria	Interventie (incl. duur, dosering)	Controle/vergelijking (incl. duur, dosering)	Lengte follow-up	Uitkomstmaten	Effectmaat	Bronnen financiering	Overige opmerkingen
Wiesbauer, 2007 (betreffende deelitem niet-cardiale chirurgie)	A1	SR, MA	69 publicaties; aantal pts afhankelijk van eindpunt 442-3963	Cardiale en niet-cardiale chirurgie	RCTs, perioperatieve BB, cardiale en niet-cardiale chirurgie	Perioperatieve BB gestart tot 24 uur na operatie	Placebo of standaard beleid	30 dagen follow-up of eerder ontslag uit ziekenhuis	Cardiale morbiditeit (myocardinfarct, ritmestoornissen), mortaliteit en ligduur ziekenhuis	niet-cardiale chirurgie: OR (95% BI): ventriculaire tachycardie 0,56 (0,21-1,45); myocardische ischemie 0,38 (0,21-0,96); mortaliteit 0,78 (0,33-1,87); myocardinfarct 0,59 (0,25-1,39); ziekenhuisligduur: -5,6 (-12 tot 1)	Niet genoemd	

## Vraag 8 Oorspronkelijke studies Beta-blokker vanaf 1996

Auteur	Mate van bewijs	Studie type	Aantal patiënten	Patiënten kenmerken	Inclusie criteria	Interventie (incl. duur, dosering)	Controle/vergelijking (incl. duur, dosering)	Lengte follow-up	Uitkomstmaten	Effectmaat	Bronnen financiering	Overige opmerkingen
Mangano, 1996	A2	RCT	200	Niet-cardiale chirurgie en risicofactoren voor cardiale complicaties	Vaatchirurgie, intraabdominale en orthopedische chirurgie, neurochirurgie	Atenolol 5-10 mg i.v., preinductie anesthesie, verder i.v. 5-10 mg/dag of oraal 50-100 mg/dag tot 7-de dag postoperatief	Placebo	Overall mortaliteit na 2 jaar	Overall mortaliteit. Secundaire uitkomstmaat: gecombineerd eindpunt myocardinfarct, instabiele AP, congestief hartfalen met ziekenhuisopname, revascularisatieprocedure (CABG en/of PTCA)	Na 6 mnd: 0 vs. 8 % (p<0.001), na 1 jr 3 vs. 14 % (p<0.005), na 2 jr 10 vs. 21 % (p=0.019).	Niet vermeld	
Jakobsen, 1997	B	RCT	30	Longchirurgie i.v.m. longcarcinoom	Longresectie (pneumectomie of bilobectomie), onder gecombineerde algehele en thoracale epidurale anesthesie	Metoprolol 100 mg per os, 1 dd	Placebo	Perioperatief, dag 0 t/m 10	Reductie postoperatief optreden atriumfibrilleren	Optreden atriumfibrilleren: 40 % vs. 6 % in behandelde groep (p<0,05)	Niet vermeld	Analyse 'according to the protocol'; oorspronkelijk n=40
Poldermans, 1999	A2	RCT, 7 centra	112	Vaatchirurgische patiënten	Electieve vaatchirurgie van aorta of infrainguinaal. Positieve dobutamine stress echocardiografie (DSE); niet ingesteld op BB	Bisoprolol 5 - 10 mg per os, 1 dd tot HR < 60/minuut was bereikt, maar > 50/minuut. Metoprolol i.v. indien oraal belasten niet mogelijk was.	Placebo	Perioperatief, start minstens 7 dagen pre-OK, postoperatief tot 30 dagen na OK	Nieuw myocardiale mortaliteit.	Mortaliteit in %; 17 vs 3,4 %, p=0.02; niet-fataal myocardinfarct, 17 vs 0 % (p<0,001)	Niet vermeld	Exclusie van patiënten met ernstige wandbewegingsstoornissen in rust of tijdens DSE. Power analyse: n=266; interim analyse bij n=100

Auteur	Mate van bewijs	Studie type	Aantal patiënten	Patiënten kenmerken	Inclusie criteria	Interventie (incl. duur, dosering)	Controle/vergelijking (incl. duur, dosering)	Lengte follow-up	Uitkomstmaten	Effectmaat	Bronnen financiering	Overige opmerkingen
Bayliff, 1999	A2	RCT	242	Niet-cardiale thoracale chirurgie (long, oesophagus)	Thoracale chirurgie: pneumectomie, lobectomie, oesophaguschirurgie	Propranolol 10 mg, per os, 4 dd	Placebo	Perioperatief dag -1 t/m dag +5	Preventie van postoperatieve arythmieën met indicatie tot behandeling.	Absoluut RR reductie 14 % (95% CI 0,6-27,2 %, p=0.071)	Niet vermeld	Randomisatie na stratificatie voor aard van chirurgie (long, esophagus)
Zaugg, 1999	B	RCT, open label	63	Geriatrische patiënten met niet cardiale chirurgie	Grote niet-cardiale chirurgie bij patiënten > 65 jaar, algehele anesthesie	Twee behandelgroepen: pre- & postoperatief atenolol; intraoperatief atenolol	Placebo	Perioperatief dag -1 t/m dag +3	Hypothese dat vermindering van perioperatieve neuroendocriene stress response door BB mogelijk pathofysiologisch mechanisme is van reductie van perioperatieve myocardinfarcering.	Geen verschillen in perioperatieve stress-respons (cortisol en catecholaminerelease)	Niet vermeld	Met atenolol behandelde patiënten hebben minder anesthesie nodig en recovery is sneller. Minder patiënten in de atenolol groep hebben postoperatief verhoogde troponines.
Raby, 1999	B	RCT, 2 centra	26	Patiënten met ST-afwijkingen passend bij cardiale ischemie op Holter ECG voorafgaande aan vasculaire chirurgie	Vaatchirurgie: aorta, infrainguinaal en carotis.	Postoperatief esmolol infusie tot HR 20 % onder de ischemische drempel was gedaald, gedurende 48 uur	Placebo	49 uur postoperatief	Met Holter ECG gemonitorde cardiale complicaties	Absolute aantallen patiënten; 33 % in de behandelde groep vs. 73 % in controlegroep (p<0.05)	Niet vermeld	

Auteur	Mate van bewijs	Studie type	Aantal patiënten	Patiënten kenmerken	Inclusie criteria	Interventie (incl. duur, dosering)	Controle/vergelijking (incl. duur, dosering)	Lengte follow-up	Uitkomstmaten	Effectmaat	Bronnen financiering	Overige opmerkingen
Urban, 2000	A2	RCT	107	Niet cardiale chirurgie met hoog risico op cardiale complicaties	Totale knie arthroplastiek onder epidurale anesthesie	Postoperatief esmolol infusie tot volgende ochtend; nadien 48 uur metoprolol per os >50 mg/dag; behandelingsdoel: HR <80; nadien metoprolol >50 mg, 2 dd tot ontslag uit ziekenhuis	Placebo	Tot ontslag uit ziekenhuis	Myocardinfarct en cardiale morbiditeit uitgedrukt in optreden van incidenten en duur van cardiale ischemie	aantal patiënten met postoperatieve cardiale ischemie. aantal incidenten van cardiale ischemie 50 vs 16, p=0.04; cumulatieve duur van ischemie 709 vs 216 minuten, p<0,05)	Niet vermeld	Poweranalyse: te includeren aantal patiënten: n=480. Intra- en postoperatieve monitoring met Holter ECG
Brady, 2005	A2	RCT, 4 centra	103	Hoog risico vaatchirurgische patiënten	Infrarenale vaatchirurgie, algehele anesthesie	Metprolol 25 of 50 mg, als testdosis; preinductie anesthesie 2 tot 4 mg metoprolol; 7 dagen oraal metoprolol en tot 14 dagen bij reoperatie < 7 dagen	Placebo	30 dagen of anders tot ontslag uit ziekenhuis	Gecombineerd eindpunt: fatale en nonfatale cardiovasculaire complicaties (cardiale ischemie, infarct, VT, mortaliteit; CVA)	Primair eindpunt: RR 0.87 (95% CI: 0.48-1.55, NS) Secundair eindpunt: Verkorting ZH ligduur: (adjusted hazard ratio, 1.71; 95% CI: 1.09-2.66; p < .02).	Niet vermeld	Poweranalyse: te includeren aantal patiënten: n = 300. Exclussie criteria: myocardinfarct in VG. Na interim analyse studie onderbroken (analyse geblindeerde resultaten primaire eindpunt); afbreking vanwege onvoldoende patiënt-inclusies/tijd)

Auteur	Mate van bewijs	Studie type	Aantal patiënten	Patiënten kenmerken	Inclusie criteria	Interventie (incl. duur, dosering)	Controle/vergelijking (incl. duur, dosering)	Lengte follow-up	Uitkomstmaten	Effectmaat	Bronnen financiering	Overige opmerkingen
Juul, 2006	A2	RCT, 9 centra	921	Niet cardiale chirurgie	Diabetes, verwacht operatieduur > 60 minuten, niet-cardiale chirurgie	Metoprolol 100 (SR) mg, -1 tot +8 dagen perioperatief	Placebo	30 dagen en 6 maanden	Gecombineerd eindpunt: ziekenhuis (cardiale) mortaliteit en cardiale morbiditeit (infarct, AP, hartfalen)	Hazard ratio primair eindpunt (1.06, 0.80 tot 1.41, NS); mortaliteit: 1.03, 0.74 tot 1.42, NS).	Niet vermeld	In de behandelde groep moest dosis in loop van de studie worden verlaagd.
Yang, 2006	A2	RCT, 3 centra	496	Hoog risico vaatchirurgische patiënten	ASA III en aorta of infra-inguinale of axillofemorale vaatchirurgie	Afhankelijk van gewicht: perioperatief metoprolol 25, 50 of 100 mg, -2 dagen tot +5 dagen	Placebo	30 dagen en 6 maanden	Gecombineerd eindpunt na 30 dagen en 6 maanden: Nonfataal myocardinfarct, instabiele AP of congestief hartfalen, AF of VT, cardiale mortaliteit	RR reductie na 30 dagen (15.3%, 95% CI: -38.3% tot 48.2%) en 6 maanden (6.2%, 95% CI% -58.4% tot 43.8%)	Niet vermeld	In behandelde groep frequenter optreden van bradycardiën en hypotensie, die behandeling behoeften.



## Vraag 8 Alpha<sub>2</sub> agonisten

Auteur, jaartal	Type studie	Mate van bewijs	Populatie	N	Follow-up	Interventie	Controle	Uitkomstmaat	Resultaat	Opmerkingen
Stevens, 2003	Meta-analyse van RCT's	A1	Niet-cardiale chirurgie, vnl vasculaire chirurgie	2614 (6 studies)	enkele dagen postoperatief	Clonidine (oraal of iv) als premedicatie of als premedicatie gevolgd door transdermaal gedurende 3 dagen  Mivazerol iv preoperatief en vervolgens gedurende 3 dagen	Placebo of geen behandeling	intraoperatieve ischemie  postoperatieve ischemie  niet fataal myocardinfarct  cardiale mortaliteit	OR 0.47 (95% CI: 0.33-0.68)  OR 1.19 (95% CI: 0.67-2.10)  OR 0.85 (95% CI: 0.62-1.14)  OR 0.51 (95% CI: 0.28-0.91)	
Wijeysundera, 2003	Meta-analyse van RCT's	A1	Vasculaire chirurgie apart geanalyseerd	1378 (8 studies)	enkele dagen postoperatief tot 30 dagen	Clonidine (oraal of iv) als premedicatie of als premedicatie gevolgd door transdermaal gedurende 3 dagen  Mivazerol iv preoperatief en vervolgens gedurende 3 dagen	Placebo of geen behandeling	myocardinfarct  mortaliteit	RR 0.66 (95% CI: 0.46-0.94)  RR 0.47 (95% CI : 0.25-0.90)	
Nishina, 2002	Meta-analyse van RCT's	A1	Niet-cardiale vnl vasculair	358 (2 studies)	enkele dagen postoperatief	Clonidine oraal als premedicatie of als premedicatie gevolgd door transdermaal gedurende 3 dagen	Placebo	perioperatieve cardiale ischemie	OR 0.47 (95% CI: 0.29-0.77)	
Wallace, 2004	RCT	A2	Niet cardiale chirurgie	190 125: clonidine 65: placebo	Dag 1-5 Dag 30 2 jaar	Clonidine als premedicatie gevolgd door transdermaal  0.2 mg oraal de nacht voor en 0.2 mg oraal 1 uur voor operatie; transdermaal vanaf de nacht voor de operatie gedurende 4 dagen (0.2 mg per dag)	Placebo	perioperatieve ischemie  myocardinfarct  mortaliteit	14% vs 31% (placebo) (P=0.048)  4% vs 4.6% (NS)  RR 0.43 (95% CI: 0.21-0.89)	Overheidssubsidie en charitatieve subsidie

## Vraag 8 Calciumantagonisten

Auteur, jaartal	Type studie	Mate van bewijs	Populatie	N	Follow-up	Interventie	Controle	Uitkomstmaat	Resultaat	Opmerkingen
Wijeysundera, 2003	Meta-analyse van RCT's	A1	Niet cardiale chirurgie	1007 (11 studies)	Enkele dagen postoperatief	Calciumantagonist t.w. diltiazem (8 studies), verapamil (2 studies), nifedipine (1 studie)	Placebo of controle behandeling	Cardiale ischemie Mortaliteit Myocardinfarct Supraventriculaire tachyritmieën	OR 0.49 (95% CI: 0.30-0.80) OR 0.40 (95% CI: 0.14-1.16) OR 0.25 (95% CI: 0.05-1.18) OR 0.52 (95% CI: 0.37-0.72)	
Stevens, 2003	Meta-analyse van RCT's	A1	Vasculaire en thoracale chirurgie	121 (3 studies)	Enkele dagen postoperatief	Calciumantagonist t.w. diltiazem (2 studies), verapamil (1 studie)	Placebo	Postoperatieve cardiale ischemie Niet fataal myocardinfarct	OR 0.12 (95% CI: 0.01-1.31) OR 0.14 (95% CI: 0.01-7.13)	
Sedrakyan, 2005	Meta-analyse van RCT's	A1	Niet cardiale chirurgie	618 (4 studies)	Enkele dagen postoperatief	Calciumantagonist t.w. diltiazem (1 studie), verapamil (3 studies)	Placebo	Supraventriculaire tachyritmie Cardiale ischemie Mortaliteit	RR 0.50 (95% CI: 0.34-0.73) RR 0.15 (95% CI: 0.01-2.70) RR 1.13 (95% CI: 0.42-3.06)	
Sear, 2000	Retrospectieve analyse van observationele studies	B	Niet cardiale chirurgie (48% vasculaire of abdominale chirurgie)	453 (4 studies)	2 dagen postoperatief	Calciumantagonist (mederdeels nifedipine) minimaal 1 maand preoperatief en postoperatief herstart	Geen behandeling	Perioperatieve ischemie op basis van continue, ambulante ECG monitoring	OR 1.95 (95% CI: 1.15-3.32)	

## Vraag 8 Statines

Auteur, jaartal	Type studie	Mate van bewijs	Populatie	N	Follow-up	Interventie	Controle	Uitkomstmaat	Resultaat	Opmerkingen
Hindler, 2006	meta-analyse van 1 RCT, 1 prospectieve cohort studie en 5 retrospectieve cohort studies	A1	vasculaire chirurgie	5373 (7 studies)	enkele dagen tot 30 dagen postoperatief, gehele ziekenhuisopname	preoperatief een statine, gestart 30 dagen tot 3 maanden voor operatie voor zover bekend; postoperatief tijdstip van herstart statine onbekend.	placebo (1 RCT) of geen behandeling	mortaliteit  myocardinfarct  stroke	OR 0.41 (95% CI: 0.27-0.61)  OR 0.66 (95% CI: 0.42-1.02)  OR 0.56 (95% CI: 0.34-0.93)	
Kapoor, 2006	meta-analyse van 1 RCT, 3 prospectieve cohort studies, 9 retrospectieve cohort studies, 1 case-control studie	A1	Niet cardiale chirurgie	11.008 (14 studies)	enkele dagen tot 1 maand postoperatief, gehele ziekenhuisopname, voor 1 studie geldt 6 maanden	preoperatief een statine, gestart 7 dagen tot 3 maanden voor operatie voor zover bekend; postoperatief tijdstip van herstart statine onbekend.	placebo (1 RCT) of geen behandeling	mortaliteit of acuut coronair syndroom (10 studies)  mortaliteit (10 studies)	OR 0.70 (95% CI: 0.53-0.91)  OR 0.69 (95% CI: 0.65-0.72)	
Kertai, 2005	retrospectieve cohort studie	B	Vasculaire chirurgie	1.537	30 dagen postoperatief	preoperatief statine, gestart minimaal 1 maand voor operatie	geen behandeling	mortaliteit	OR 0.4 (95% CI: 0.2-0.7)	primaire doel van studie: ontwikkelen van een model ter voorspelling van 30 dagen mortaliteit
Feringa, 2006	prospectieve cohortstudie	B	vasculaire chirurgie	511	gehele ziekenhuisopname	perioperatief een statine	geen behandeling	mortaliteit	OR 0.06 (95% CI: 0.01-0.51)	
Leurs, 2006	retrospectieve cohort studie	B	endovasculaire behandeling abdominaal aorta aneurysma	5892	follow-up van 5 jaar	preoperatief een statine	geen behandeling	mortaliteit na 30 dagen  perioperatieve cardiale complicaties	OR 0.57 (95% CI: 0.31-1.07)  OR 0.47 (95% CI: 0.26 -0.85)	
Redelmeier, 2005	retrospectieve cohort studie	B	cardiale en niet cardiale chirurgie	37.151 (88% niet cardiale chirurgie) van de totale groep 8.629 patiënten met statine	gehele ziekenhuisopname	preoperatief een statine, alle patiënten gebruikten preoperatief atenolol of metoprolol	geen behandeling	mortaliteit of myocardinfarct	OR 0.82 (95% CI: 0.71-0.95)	primaire doel van studie: vergelijken van atenolol en metoprolol
Van de Pol, 2006	retrospectieve cohort studie	B	vasculaire chirurgie	2.374	gehele ziekenhuisopname	preoperatief een statine	geen behandeling	opnameduur	-3.1 (95% CI: -4.6;-1.7) dagen	statinegebruik vermindert de opnameduur met 3.1 dagen.

## Vraag 9

Bibliografische referentie	Mate van bewijs	Studie type	Aantal patiënten	Patiënten kenmerken	Inclusie criteria	Interventie (incl. duur, dosering)	Controle/vergelijking (incl. duur, dosering)	Lengte follow-up	Uitkomstmaten	Effectmaat	Bronnen financiering	Overige opmerkingen
Barone 2001	A2	Meta-analyse	385 arteria pulmonalis catheter: 211 controle: 174	Vaatchirurgische patiënten	Gerandomiseerde prospectieve studies bij vaatpatiënten	Arteria pulmonalis catheter	Geen arteria pulmonalis catheter	Post-op	Cardiale en niet cardiale complicaties	Morbiditeit en Mortaliteit niet significant verschillend	?	
Bonazzi 2002	A2	RCT	100 arteria pulmonalis groep: 50 controle: 50	Laag risico vaatchirurgische patiënten	<75 jaar, geen cardiale risicofactoren	Arteria pulmonalis catheter	Geen arteria pulmonalis catheter	Post-op	Cardiale en niet cardiale complicaties	Geen verschil in mortaliteit en cardiale morbiditeit en opnameduur	?	
Sandham 2003	A2	RCT	1994 arteria pulmonalis catheter : 997 controle: 997	Hoog risico chirurgische patiënten	> 60 jaar, ASA III of IV, grote thorax, abdominale, vaatchirurgie en heup fracturen	Arteria pulmonalis catheter	Geen arteria pulmonalis catheter	Post-op	Cardiale en niet cardiale complicaties	Mortaliteit 7,7% in de arteria pulmonalis-groep en 7,8% in de controle groep. Opnameduur: 10 dagen in beide groepen	Canadian institute of health research, Abbott laboratoires	

## Vraag 9 Echo-Doppler

Bibliografische referentie	Mate van bewijs	Studie type	Aantal patiënten	Patiënten kenmerken	Inclusie criteria	Interventie (incl. duur, dosering)	Controle/vergelijking (incl. duur, dosering)	Lengte follow-up	Uitkomstmaten	Effectmaat	Bronnen financiering	Overige opmerkingen
Sinclair et al.	A2	RCT	40 echodoppler: 20 controle: 20	Patiënten met operatie wegens heupfractuur	Zie 5	Echo-Doppler	Geen echo-Doppler	Post-op	opnameduur en mortaliteit	Duur tot fit voor ontslag: echoDoppler groep mediaan 10(9-15) vs controle groep mediaan 15(11-40) (p<0.05) Mortaliteit: echodoppler 1pt en controle 2 pt (ns)	Grant from Middlesex Hospital	Cardiac output
Gan et al.	A2	RCT	100 echoDoppler: 50 controle: 50	Patiënten die grote chirurgie ondergingen	Zie 5	Echo-Doppler	Geen echo-Doppler	Post-op	opnameduur , complicaties en tolerantie voor volledig dieet	Opnameduur: echoDopplergroep 5±3 vs controle groep 7±3 (mean±sd); mediaan 6 vs 7 dagen (p<0.03) <b>Tolerantie voor vastvoedsel: echoDopplergroep 3±0,5 dagen vs controle-groep 4,7±0,5 dagen; mediaan 3 versus 5 dagen respectievelijk (p&lt;0.01)</b>	?	Cardiac output

Bibliografische referentie	Mate van bewijs	Studie type	Aantal patiënten	Patiënten kenmerken	Inclusie criteria	Interventie (incl. duur, dosering)	Controle/vergelijking (incl. duur, dosering)	Lengte follow-up	Uitkomstmaten	Effectmaat	Bronnen financiering	Overige opmerkingen
Venn et al.	A2	RCT	90 controle: 29 echoDoppler: 30 CVD: 31	Patiënten met operatie wegens heupfractuur	Zie 5	Echo-Doppler	Groep met CVD-meting en groep met conventionele meting	Post-op	opnameduur en complicaties	CVD-groep en EchoDoppler groepen minder hypotensie dan controle-groep: CVD: 9%, echoDoppler 7% en controle 28% (P=0.048) Duur tot fit voor ontslag: CVD 10(95%CI 8-12) vs controle 14(95%CI 12-17) (p=0.008) EchoDoppler 8(95%CI 6-12) vs controle 14(95%CI 12-17) (P=0.023)	?	Cardiac output
Conway et al.	A2	RCT	57 echoDoppler: 29 controle : 28	Patiënten die darm chirurgie ondergingen	Zie 5	Echo-Doppler	Geen echo-Doppler	Post-op	complicaties	Opname op ICU: 5 patiënten in controle groep en 0 in de EchoDopplergroep (P=0.02)	Grany from the R.L.Gardner Trust	Cardiac output

Bibliografische referentie	Mate van bewijs	Studie type	Aantal patiënten	Patiënten kenmerken	Inclusie criteria	Interventie (incl. duur, dosering)	Controle/vergelijking (incl. duur, dosering)	Lengte follow-up	Uitkomstmaten	Effectmaat	Bronnen financiering	Overige opmerkingen
Wakeling et al.	A2	RCT	128 echoDoppler: 64 controle: 64	Patiënten die grote darm chirurgie ondergingen	Zie 5	Echo-Doppler	Geen echo-Doppler	Post-op	Opnameduur en complicaties	Opname duur: echoDoppler med 10 vs controle 11,5 (p<0.05) Duur tot tolerantie voor volledig dieet: echoDoppler med 6 vs controle groep 7 (p<0.001) Gastrointestinale morbiditeit: echoDoppler 14,1% vs controlegroep 45,3% (p<0.001) totale morbid.: echoDoppler 37,5% vs controle 59,3% (p=0.013)	NHS South East research and development grant	Cardiac output
Noblett et al.	A2	RCT	108 gerandomiseerd; 103 geanalyseerd; echoDoppler: 51 controle : 52	Patiënten die elective colonresectie ondergingen	Zie 5	Echo-Doppler	Geen echo-Doppler	Post-op	Opnameduur, complicaties en tolerantie voor volledig dieet	Opnameduur: echopDoppler med 7 (4-45) vs controle 9 (3-35) dagen (p=0.005) Complicaties: echopDoppler 2% vs controle 15% (p=0.043) Tolerantie voor volledig dieet: echoDoppler med 2 (1-10) vs controle 4 (1-19) dagen (p=0.029)	Grant from the Royal College of Surgeons Research Fellowship Scheme	Cardiac output Interleukine 6

## Vraag 9 Pulse oximetrie

Bibliografische referentie	Mate van bewijs	Studie type	Aantal patiënten	Patiënten kenmerken	Inclusie criteria	Interventie (incl. duur, dosering)	Controle/vergelijking (incl. duur, dosering)	Lengte follow-up	Uitkomstmaten	Effectmaat	Bronnen financiering	Overige opmerkingen
Pedersen 2003	A2	Systematic review; 4 studies geïnccludeerd	Pulse oximetrie: 10790 Controle: 10983	operatiepatiënten	?	Pulse oxymetrie	Geen pulse oxymetrie	Post-op	complicaties	Hypoxie op de verkoeverkamer: pulse oximetrie 7% vs controle 31% (Odds ratio 0,17 (95%CI 0.07-0.40) (p<0.05) cardiovasculaire complicaties: pulse oximetrie 2,9% vs controle 2,7% (Odds ratio 1,07 (95%CI 0.91-1,27) ns Totaal aantal complicaties: pulse oximetrie 10.0% vs controle 9,4% (Odds ratio 1,07 (95%CI 0.98-1,17) ns	?	



## Vraag 10 Algeheel vs neuraxiaal

Bibliografie	Mate van bewijs	type	No pt	Pt. kenmerken	inclusiecriteria	interventie	controle	Duur FU	uitkomstmaten	effectmaat	opmerkingen
Rodgers 2000 BMJ 321:1493	A1(?)	Review of RCT	9559 pt 141 papers	divers	divers	divers	divers	Per-en post	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortaliteit</li> <li>• DVT</li> <li>• Longembolie</li> <li>• Myocardinfarct</li> <li>• Bloedtransfusiebehoefte</li> <li>• Infecties</li> <li>• Respiratoire dysfunctie</li> <li>• nierfalen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reductie van alle uitkomstmaten met neuraxiale blokkade</li> <li>• Geen effect van type (epiduraal/spinaal) of type chirurgie</li> <li>• Effect voor sommige uitkomstmaten onzeker</li> <li>• Effect door neuraxiale blokkade of ontbreken van alg.ana is onbekend</li> </ul>	Geen goede studie!!
Mauermann et al Anest Analg 2006 ; 103 :1018-1025	A1	Meta-analyse	678	Totale heup		Neuraxiaal	Algehele anesth	Per-en post	DVT; longembolie; bloedverlies;transfusiebehoefte	Reductie van alle uitkomstmaten	
Parker et al. CDSR 2005; CD000521	A1	Meta-aanlyse	Max 1668 per item	heupfracturen		neuraxiaal	Algehele anesthesie	Per-en post-op tot 12 maanden	Diverse complicaties en mortaliteit	Weinig tot geen verschillen	Veel oude studies
Gilbert et al Am J Orthoped 2000;29:25-35	A2	RCT/observ	741	heupfractuur		Algehele anesthesie	Neuraxiale anesthesie	Post-op langdurig	Mortaliteit en morbiditeit o.a cardiaal	Geen verschillen	
Bode et al. Anesthesiology 1996;84:3-13	A2	RCT	423	Perifere vaat chirurgie		Algehele anesthesie	Spinaal of epiduraal	Per-en post-op	Cardiale complicaties en mortaliteit	Geen verschillen	
Juelsingaard	B	RCT	43	Heup#operatie		SSS	alg	48h	ST-segment	Incidentie ST-	

Bibliografie	Mate van bewijs	type	No pt	Pt. kenmerken	inclusiecriteria	interventie	controle	Duur FU	uitkomstmaten	effectmaat	opmerkingen
EurJAnaesthesiol 1998 15:656-63						Continu spinaal			BV Hypotensie volumesuppl	verandering en hypotensie laagst bij continu spinaal	
Ben David et al. Anesthesiology 2000;92:6-10	B	RCT	20	Heupfractuur		Minidose spinaal	Normal dose spinaal	Per-op	Hypotensie	Minder hypotensie na minidose	
Guay J Clin Anesth 2006	A1	Systematische review	1074	Divers	RCT's	Neuraxiale anesthesie	Algehele anesthesie	Per-en post-op	Bloedverlies en transfusiebehoefte		Minder bloedverlies maar geen verschil in bloedtransfusiebehoefte

#### Vraag 10 Algeheel vs (loco)regionaal

Bibliografie	Mate van bewijs	type	No pt	Pt. kenmerken	inclusiecriteria	interventie	controle	Duur FU	uitkomstmaten	effectmaat	opmerkingen
Rerkasem et al CDSR 2004: CD000126	A1	Cochrane	654	Carotischirurgie	Alle studies	Locaal anesthesie	Algehele anesthesie	Per-en post-op tot 30 dagen	Mortaliteit, diverse complicaties o.a. cardiaal en pulmonaal	Geen verschillen bij analyse van alleen RCT's	
Barakat et al. Eg J Anaesth 2004;20:179-183	B	Controlled trial	40	Vitroretinale chirurgie	Pt met ischemische hartziekte	Locaal anesthesie	Algehele anesthesie	Per-en post-op	Myocardischemie	Geen verschil	

### Vraag 10 algeheel vs algeheel + paravertebraal blok

Bibliografie	Mate van bewijs	type	No pt	Pt. kenmerken	inclusiecriteria	interventie	contro-le	Duur FU	uitkomstmaten	effectmaat	opmerkingen
Davies et al BJA 2006; 96:418-426	A1	Meta-analyse	520	Laterale thoraxchirurgie		Paravertebraal blok	epiduraal	Per-en post-op	Pijnscores en complicaties	Paravertebraal betere pijnbestrijding en minder hypotensie	

## Vraag 10 algeheel vs algeheel + epiduraal

Bibliografie	Mate van bewijs	type	No pt	Pt. kenmerken	inclusiecriteria	interventie	controle	Duur FU	uitkomstmaten	effectmaat	opmerkingen
Nishimori CDSR 2006: CD005059	A1	Cochrane meta-analyse	Afh van onderdeel; max 1224	Abdominale aorta chirurgie	RCT van voldoende kwaliteit	Epiduraal	Geen epiduraal	Per en post-op	Diverse post-op complicaties	Minder cardiale complicaties; geen verschil mortaliteit	
Park et al. An Surg 2001;234:560-571	A2	RCT	1021	Abdominale chirurgie		Epi	Geen epid	Per- en tot 30 dagen post-op	Mortaliteit en complicaties ;pijn scores	Totaal geen verschillen behalve pijn scores beter bij epid ; subgroep aorta chirurgie wel minder mortaliteit en cardiale morbiditeit	
Rigg et al. Lancet 2002 ;359 :1276-1282	A2	RCT	915	Grote abdominale chirurgie		Epid	Geen epid	Pr- en post-op	Cardiale en pulmonale complicaties	Geen verschillen, behalve betere pijnbestrijding en minder respiratoire complicaties	
Peyton et al Anesth Analg 2003 ;96 :548-554	A2	RCT	915	Grote abdominale chirurgie		Epid	Geen epid	Per- en post-op	Cardiale en pulmonale complicaties	Geen verschillen, behalve kortere nabeademing i epid groep	Subgroepanalyse van Rigg et al
Beattie et al. Anesth Analg 2001;93:853-858	A1	meta-analyse	1173	divers		Epid	epid	Post-op>24 uur	Mortaliteit en myocardinfarcten	Minder myocardinfarcten met name bij thoracale epid	Veel oude studies gebruikt
Rodgers 2000 BMJ 321:1493	A1(?)	Review of RCT	9559 pt 141 papers	divers	divers	divers	divers	Per- en post	Mortaliteit DVT Longembolie Myocardinfarct Bloedtransfusiebehoefte Infecties Respiratoire dysfunctie nierfalen	Reductie van alle uitkomstmaten met neuraxiale blokkade Geen effect van type (epiduraal/spinaal) of type chirurgie Effect voor sommige uitkomstmaten onzeker Effect door neuraxiale blokkade of ontbreken van alg.ana is onbekend	Geen goede studie!!

### Vraag 10 Intraveneus vs dampvormig

Bibliografie	Mate van bewijs	type	N o pt	Pt. kenmerken	inclusiecriteria	interventie	controle	Duur FU	uitkomstmaten	effectmaat	opmerkingen
Jellish 2003 JNeurosurgAnesthesiol 15:176-84	B	Prosp .rand. trial	60	Unilat carotid endarterectomy		Remifentanyl/propofol	Isoflurane/fentanyl		Peroperative TEE HD variables	Peroperatief: Minder wandbewegingsstoornissen peroperatief in remi/prop groep (p<0.05) Postoperatief 1. STT-veranderingen gelijk 2. Geen troponinT stijging postop 3. Meer N/V in iso/fent groep 4. Meer hypertensie in remi/prop groep 5. gelijk is ICU-opname, tijd tot eerste def, tijd tot ontslag Kwok WM	

### Vraag 10 Remifentanil vs alfentanil

Bibliografie	Mate van bewijs	type	No pt	Pt. kenmerken	inclusiecriteria	interventie	controle	Duur FU	uitkomstmaten	effectmaat	opmerkingen
Apitzsch et al. Anaesthesist 1999;48: 301-309	B	Prosp. rand. trial	52	Patiënten met coronairlijden	Perifere chirurgie (geen thorax of buik)	Remifentanil/etomidaat /vecuronium/ isofluraan/lachgas	Alfentanil/ etomidaat/vecuronium/isofluraan/lachgas	Periop	Catecholamines en hemodynamische effecten	Remifentanil geeft meer hypertensie en tachycardie; catecholamines niet verschillend	

### Vraag 10 Isoflurane vs sevoflurane

Bibliografie	Mate van bewijs	type	No pt	Pt. kenmerken	inclusiecriteria	interventie	controle	Duur FU	uitkomstmaten	effectmaat	opmerkingen
Ebert 1997 Anesth.A nalg 85, 993-9	B	Prosp. rand. multicenter trial	214	40-87j	1. electieve niet cardiale chirurgie 2. aanwezige hartziekte	sevo	iso	48u	Incidentie myocardiale ischemie Slechte cardiale uitkomst HolterECG, CK-MB	Geen verschil in 1. incidentie ischemie 2. HD-variatie intra-operatief 3. Toediening cardiovasculaire medicatie	

### Vraag 10 N<sub>2</sub>O vs geen N<sub>2</sub>O

biblio- grafie	mate van be- wijs	type	no pt	pt. kenmer- ken	inclusiecri- teria	inter- ventie	contro- le	duur FU	uitkomstmaten	effectmaat	opmerkingen
Badner NH, 2000 Anesth.A nalg 91,1073- 1079	B	Prosp. random- ized	90	Carotid en- darterectomy ASA I-III	Written informed consent	N2O	Geen N2O	48h	1. Homocys- teine level 2. ischemia 3. ischemic events, du- ration of ischemia on a 3-channel 7-lead holter ECG	1. Hogere plasma homocysteine concentratie na N2O (p<0.001) 2. Hogere inciden- tie ischemie bij N2O (p<0.05) 3. Meer ischemie (p<0.05) 4. Meer ischemic events >30' (p<0.05)	

### Vraag 10 Post-operatieve pijnbestrijdingstechnieken

Bibliografie	Ma- te van be- wijs	type	No pt	Pt. ken- ken	inclusiecri- teria	interven- tie	contro- le	Duur FU	uitkomstmaten	effectmaat	opmerkingen
Werawat- ganon et al CDSR 2005 CD004088	A1	Cochrane metaana- lyse	711	Intraabdomi- nale chirurgie	RCT van voldoende kwaliteit	epiduraal	PCA	Post- op 72 uur	Pijnscore en compli- caties	Epiduraal beter dan PCA	
Hudcova et al CDSR 2006 CD003348	A1	Cochrane meta analyse	206 3	Diverse chi- rurgie	RCT van voldoende kwaliteit	PCA	Conven- tioneel opioide n	Post- op	Pijnscores en com- plicaties	Geen verschil	
Wu et al Reg Anest Pain Med 2003;	A2	Cohort oz uit admini- stratie verz	231 36	Total hip	Diverse codes	epiduraal	Geen epid	Post- op	Post-op complicaties; o.a. cardiaal en pul- monaal	Epiduraal niet beter	
Liu et al Anest Analg 2007;104:6 89-702	B	System- atic re- view	130 960	Voorname- lijk cardiale risico pt	RCT en metaanaly- ses van voldoende kwaliteit	Diverse pijnbe- strijdings- technie- ken	Diverse pijnbe- strij- dings- tech- nieken	Post- op varie- rend	Pijnscores; diverse po complicaties : infarct ; mortaliteit ; pulm complicaties	Pijnbestrijdingstechnie- ken gelijkwaardig	
Beattie et al Anest Analg 1997;84:71 5-722	B	RCT	130	Totale heup of knie		Ketol- orac + PCA	PCA	Post- op 24 uur	Myocardischemie; HR; RR; pijnscore; morfine gebruik	Korter ischemie; lagere HF en RR; minder pijn en morfine gebruik	
Ballantyne et al. Anesth Analg 1998 ;598- 612	A1	metaana- lyse	?	divers	RCT's	divers	divers	Post- op	respiratoire compli- caties	Minder respiratoire complicaties na epidu- rale analgesie	



### Vraag 13

Bibliografische referentie	Mate van bewijs	Studie type	Aantal patiënten	Patiënten kenmerken	Inclusie criteria	Interventie (incl. duur, dosering)	Controle/vergelijking (incl. duur, dosering)	Lengte follow-up	Uitkomstmaten	Effectmaat	Bronnen financiering	Overige opmerkingen
Chun	A1	32, meta	2841	CABG surgery	RCT, volatile anesthetic intervention, myocardial isch	Volatile anesth.	Intavenous anesthetic	Hospital stay untill 1 year	Cardiac toponin, ST segm, CK-MB, AMI, death	Morbiditeit en Mortaliteit niet significant verschillend, tropnin verschillend,.	R. Frazer Elliot endowment	
Symons	A1	meta	27, 2979	CABG surgery RCT	RCT, volatile anesthetic intervention, myocardial isch	.Volatile anesth	Intavenous anesthetic	Hospital stay untill 1 year	Cardiac toponin, ST segm, CK-MB, AMI, death, hospital and ICU stay	Morbiditeit en Mortaliteit niet significant verschillend, tropnin verschillend, duration ventilation and LOS hospital reduced.	Alfred hospital trust, Australian National Health Council	

### Vraag 14

Auteur	Mate van bewijs	Studie type	Populatie	n	Follow-up	Interventie	Controle	Uitkomstmaat	Resultaat	Opmerkingen
Pronovost 1999	B	Retrospectief observationeel cohort	Aorta chirurgie 68yr, 68% man, 89% blank, 67% elektief, 13% urgent, 20% emergent, 12% MI, 12% DM, 10% COPD	2606	Ziekenhuis ontslag	Dagelijkse Intensivisten visite	Niet dagelijkse Intensivisten supervisie	Cardiale complicaties, MI en IHCA	OR Cardiac complications 1.4 (95%CI 0.7-2.4), MI 1.4 (95%CI 0.7-2.8) en IHCA 2.9 (95%CI 1.2-7.0)	OR gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht, ras, elektief/acuut AAA, elektieve/urgente/spoed chirurgie, comorbiditeit(Romano-Charlson index), ziekenhuis/chirurg volume
Pronovost 2001	B	Retrospectief observationeel cohort	Aorta chirurgie 68yr, 68% man, 89% blank, 67% elektief, 13% urgent, 20% emergent, 12% MI, 12% DM, 10% COPD	2606	Ziekenhuis ontslag	Verpleegkundige dag bestaffing 1:1-1:2	Verpleegkundige dag bestaffing 1:3-1:4	Cardiale complicaties MI en IHCA	RR Cardiac complications 1.3 (95%CI 0.8-1.8), MI 1.5(95%CI 0.9-2.2), IHCA 1.7(95%CI 0.7-4.7)	Alleen dagdiensten gerekend RR gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht, ras, elektief/acuut AAA, elektieve/urgente/spoed chirurgie, comorbiditeit(Romano-Charlson index), ziekenhuis/chirurg volume
Dang, 2002	B	Retrospectief observationeel cohort	Aorta chirurgie 68yr, 68% man, 89% blank, 67% elektief, 13% urgent, 20% emergent, 12% MI, 12% DM, 10% COPD	2606	Ziekenhuis ontslag	Verpleegkundige bestaffing $\geq 1:2$ (=intensief)	Verpleegkundige bestaffing $\leq 1:3$ dag of nacht (=medium) of $\leq 1:3$ dag en nacht (=low)	Cardiale complicaties MI en IHCA	OR Cardiac complications 1.78 (95%CI 1.16-2.72) voor medium, 1.34(95%CI 0.82-2.17) voor low	Dag en nachtdiensten gerekend OR gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht, ras, elektief/acuut AAA, elektieve/urgente/spoed chirurgie, comorbiditeit(Romano-Charlson index), ziekenhuis/chirurg volume

Auteur	Mate van bewijs	Studie type	Populatie	n	Follow-up	Interventie	Controle	Uitkomstmaat	Resultaat	Opmerkingen
Amaravadi2000	B	Retrospectief observationeel cohort	Oesophagus resectie 61yr, 76% man, 81% blank, 84% elektief, 8% urgent, 7% emergent, 8% DM, 80% maligniteit, 14% COPD, 27% vaatlijden	366	Ziekenhuis ontslag	Nachtelijke verpleegkundige:patient ratio >1:2	Nachtelijke verpleegkundige:patient ratio <1:2	MI en IHCA	OR MI 0.9 (95% CI 0.08-9.7) IHCA 1.2 (95% CI 0.6-2.2)	Lage incidentie MI/IHCA, alleen nachtdiensten gerekend OR gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht, elektieve/urgente/spoed chirurgie, operatie type, comorbiditeit(Romano-Charlson index), ziekenhuis/chirurg volume
Dimick, 2001	B	Retrospectief observationeel cohort	Oesophagus resectie 61yr, 76% man, 81% blank, 84% elektief, 8% urgent, 7% emergent, 8% DM, 80% maligniteit, 14% COPD, 27% vaatlijden	366	Ziekenhuis ontslag	Dagelijkse Intensivisten visite	Niet dagelijkse Intensivisten visite	Cardiale complicaties, MI en IHCA	OR Cardiac complications 1.0(95%CI 0.5-1.7), MI 2.2(95%CI 0.2-24.2) en IHCA na	Lage incidentie MI/IHCA OR gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht, elektieve/urgente/spoed chirurgie, operatie type, comorbiditeit(Romano-Charlson index), ziekenhuis/chirurg volume
Dimick, 2001	B	Retrospectief observationeel cohort	Hepatectomie 56yr, 53% man, 76% blank, 80% elektief, 14% DM, 73% maligniteit, 4% COPD, 2% vaatlijden	556	Ziekenhuis ontslag	Nachtelijke verpleegkundige:patient ratio 1:1-1:2	Nachtelijke verpleegkundige:patient ratio 1:3-1:4	MI en IHCA	MI 6.6% vs 1.2% (p=0.27), IHCA 0.6% vs 0.8% (p=0.9)	Lage incidentie MI/IHCA, alleen nachtdiensten gerekend OR gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht, ras, elektieve/urgente/spoed chirurgie, type operatie comorbiditeit(Romano-Charlson index), ziekenhuis/chirurg volume