

Na een bypassoperatie zit niemand verlegen om een hartritmestoornis.



Verhoogd risico bij gelijktijdig gebruik van sotalol oraal en salbutamol als verneveling

## Boezemfibrilleren na bypassoperatie

C.I. Vader  
R.J.E. Grouls  
H.H.M. Korsten  
E.W. Ackerman  
J.P.A.M. Schönberger  
A. de Boer  
H.G.M. Leufkens

Bij ongeveer 20% van de patiënten die in het Catharina-ziekenhuis een bypassoperatie hebben ondergaan, wordt postoperatief zowel sotalol als salbutamol verneveling toegediend. Onderzoek laat zien dat bij de patiënten die deze combinatie krijgen, het risico op postoperatief boezemfibrilleren drie keer zo hoog is. Dit gaat gepaard met een langere opnameduur op de Intensive Care.

**B**oezemfibrilleren is een veel voorkomende complicatie na coronary artery bypass grafting (CABG). De incidentie varieert van 17% tot 33%, met een piekincidentie op dag 2-3 postoperatief [1, 2]. Diverse factoren predisponeren voor het optreden van postoperatieve hartaritmie, waaronder een toegenomen leeftijd, COPD en hypertensie [3]. Ten gevolge van postoperatieve hartaritmie neemt de kans op postoperatieve morbiditeit en mortaliteit toe en wordt de opnameduur in het ziekenhuis met gemiddeld twee tot vier dagen verlengd [4].

### Kernpunten

- Na een bypassoperatie worden patiënten behandeld met sotalol ter preventie van postoperatieve atriumaritmie; ongeveer 20% krijgt tevens salbutamol op basis van klinische observatie.
- Dit onderzoek toont aan dat gelijktijdige behandeling met sotalol oraal en salbutamol per inhalatie, een drie keer zo groot risico geeft op atriumaritmie als alleen sotalol.
- De meest waarschijnlijke verklaring voor de toegenomen atriumaritmie is een farmacodynamische interactie tussen beide geneesmiddelen.

Op de Intensive Care (IC) van ons ziekenhuis worden patiënten die een CABG hebben ondergaan, preventief behandeld met sotalol, teneinde het risico op het optreden van postoperatieve atriumaritmie te reduceren. Ongeveer 20% van de CABG-patiënten die preventief behandeld worden met sotalol, kreeg salbutamol als verneveling toegediend. Het starten van verneveltherapie met salbutamol is niet-protocollair, maar gebeurt op basis van klinische observatie.

Dit onderzoek is uitgevoerd om te bestuderen of patiënten die zowel salbutamol als sotalol krijgen, een hoger risico hebben op postoperatieve atriumaritmie na een CABG-procedure dan patiënten die alleen sotalol gebruiken.

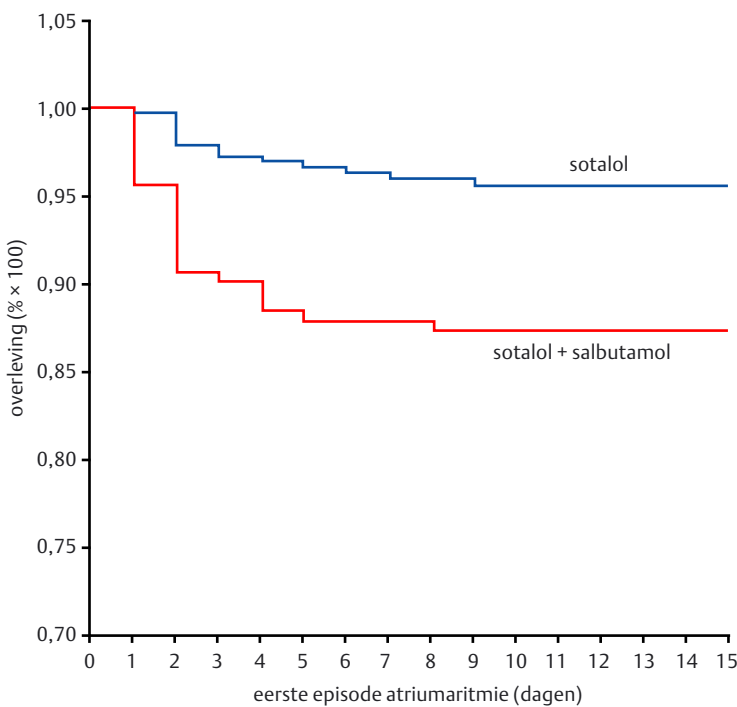
### Methoden

#### ONDERZOEKSPOPULATIE EN ONDERZOEKSOPZET

In dit retrospectieve follow-up-onderzoek zijn patiëntengegevens geanalyseerd van 3599 patiënten die waren opgenomen in het Catharina-ziekenhuis in Eindhoven →

Figuur 1

## Overlevingscurve



in de periode 1 januari 1998-31 december 2000. Uit deze patiëntengroep zijn 734 patiënten geëxcludeerd: 393 patiënten omdat zij zowel een CABG als een klepoperatie ondergingen en 341 patiënten omdat zij een slechte preoperatieve longfunctie hadden [Tiffeneau-index (FEV<sub>1</sub>/VC) <70%].

Van de overgebleven patiënten werden 1885 behandeld met sotalol. De indexgroep werd gevormd door 180 patiënten die gelijktijdig salbutamol per verneveling kregen. Bij het samenstellen van de referentiegroep is een ratio 1:2 nagestreefd, waarbij de koppels gematcht werden op opnamedatum en op de score volgens het Catharina Risk Assessment System for Heart surgery (CRASH), een afgeleide van de Parsonnet-score [4]. De CRASH-score geeft de kans aan op postoperatieve morbiditeit en mortaliteit op grond van demografie, comorbiditeit en operatiegerelateerde parameters. De referentiegroep van 329 patiënten werd uitsluitend behandeld met sotalol.

Geen van de patiënten in de index- en de referentiegroep had preoperatieve hartaritmie in de anamnese of werd behandeld met een anti-arrhythmicum bij opname.

De uitkomstvariabele werd gedefinieerd als een of meer episoden van atriumaritmie. Episoden van atriumaritmie werden gezocht in de complicatielijst van het Intensive Care Informatie Systeem en het elektronische verslag van artsen en verpleegkundigen op de IC. Daarnaast werden de medische statussen en ontslagbrieven van alle patiënten die een cardioversie hadden ondergaan of digoxine kregen voorgeschreven, geëvalueerd om de indicatie voor deze klinische interventie te achterhalen.

## STATISTISCHE ANALYSE

Continue variabelen worden gepresenteerd als gemiddelde ± standaarddeviatie.

De verschillen tussen twee gemiddelden werden geëvalueerd met een tweezijdige Student-t-toets of een

Wilcoxon signed-rank test. Voor categorische variabelen werd gebruikgemaakt van een chi-kwadraattest of de Mann-Whitney U test. Een p-waarde kleiner dan 0,05 werd als significant beschouwd.

Om te kunnen corrigeren voor eventuele confounding werd een Cox proportional hazard model gebruikt.

## Resultaten

De preoperatieve patiëntkarakteristieken, CABG-karakteristieken en postoperatieve karakteristieken worden weergegeven in tabel 1. De pre- en peroperatieve karakteristieken zijn nagenoeg gelijk voor indexgroep en referentiegroep.

Postoperatief worden statistisch significante verschillen tussen beide groepen gezien in verschil in kaliumspiegel, minimale arteriële zuurstofsaturatie en opnameduur op de IC.

In totaal werden 37 patiënten (7,3%) geïdentificeerd die een of meer postoperatieve episoden van atriumaritmie doormaakten. In de indexgroep werden 23 episoden (12,8%) van atriumaritmie waargenomen, tegenover 14 episoden (4,3%) in de controlegroep. De piekincidentie van atriumaritmie lag op dag 2 (figuur 1). Patiënten in de indexgroep waren significant langer opgenomen op de IC dan patiënten in de controlegroep (1,8 versus 1,2 dagen).

Door middel van een Cox proportional hazard model is gecorrigeerd voor mogelijke confounders. Het gelijktijdige gebruik van sotalol en salbutamol door CABG-patiënten na correctie voor mogelijke confounders leidt tot een relatief risico op het doormaken van een episode van atriumaritmie van 3,2 (95%-betrouwbaarheidsinterval: 1,6-9,3).

## Beschouwing

Dit onderzoek toont aan dat CABG-patiënten die gelijktijdig worden behandeld met sotalol oraal en salbutamol per inhalatie, een drie keer zo groot risico hebben op het optreden van atriumaritmie als patiënten die alleen sotalol oraal gebruiken. Daarnaast is de totale opnameduur van deze patiënten op de IC verlengd.

De kans op informatiebias is in dit onderzoek aanwezig. Mogelijk zijn er atriumaritmieën gemist of niet vastgelegd in de medische status. Maar waarschijnlijk zijn deze episoden van atriumaritmie klinisch niet relevant, daar ze niet gevolgd werden door cardioversie of het starten van therapie met digoxine.

Daarnaast is er de kans op confounding by indication; patiënten die salbutamol gebruiken naast sotalol hebben mogelijk niet dezelfde prognose als patiënten die deze combinatie niet gebruiken.

Door ze te matchen op CRASH-score hebben de patiënten in beide groepen dezelfde a priori kans op postoperatieve morbiditeit en mortaliteit. Daarnaast zijn de patiënten gematcht op kalendertijd om een evenredige verdeling van patiënten over de onderzoeksperiode te verkrijgen. Op basis van de patiëntkarakteristieken bij opname en proceduregerelateerde karakteristieken hebben wij geen reden om aan te nemen dat er sprake was van een risicostratificatie tussen de twee groepen. Opvallend was dat in de controlegroep vaker een intra-aortische ballonpomp werd toegepast. Maar geen van deze patiënten maakte een episode van atriumaritmie door.

Tabel 1

## Karakteristieken onderzoekspopulatie

	Sotalol + salbutamol (n = 180)	Sotalol (n = 329)	p-waarde
<b>Preoperatieve karakteristieken</b>			
Leeftijd (jaar)	64,5 ±9,0	63,0 ±9,6	0,08
Mannelijk geslacht (%)	140 (77,8%)	258 (78,4%)	0,865
Lengte (cm)	170,2 ±8,3	171,4 ±9,0	0,112
Gewicht (kg)	79,9 ±13,3	80,0 ±12,1	0,907
Hypercholesterolemie	76 (42,2%)	152 (46,2%)	0,390
Diabetes	44 (24,4%)	65 (19,8%)	0,452
Nierfalen	6 (3,3%)	8 (2,4%)	0,522
Hypertensie	61 (33,9%)	137 (41,6%)	0,087
Perifeer vaatlijden	21 (11,7%)	35 (10,6%)	0,723
Recente decompensatio cordis	6 (3,3%)	5 (1,5%)	0,179
Rookstatus			0,071
• niet-roker	52	76	
• vroeger gerookt	43	97	
• roker	58	75	
• onbekend	27	81	
Recent myocardinfarct (<7 dagen)	3	2	0,247
CRASH score			
• mortaliteit (%)	5,0 ±3,2	4,8 ±3,2	0,483
• morbiditeit (%)	10,3 ±6,5	10,0 ±6,8	0,485
CCS	4,1 ±0,8	4,0 ±0,8	0,359
• onbekend	9	16	
Preoperatieve medicatie			
• nitraat	141 (78%)	239 (73%)	0,159
• bètablokker	140 (78%)	276 (84%)	0,088
• diureticum	30 (17%)	39 (12%)	0,130
• trombocytenuitremmer	2 (1%)	5 (2%)	0,705
• calciumantagonist	91 (51%)	143 (44%)	0,125
• acetylsalicylzuur	159 (88%)	282 (86%)	0,407
• heparine	23 (13%)	43 (13%)	0,925
• ACE-remmer	39 (22%)	78 (24%)	0,601
• oraal anticoagulans	7 (4%)	13 (4%)	0,972
• steroïde	1 (1%)	1 (1%)	0,665
CABG-karakteristieken			
Duur ECC (min)	58,1 ±28,0	58,7 ±28,1	0,817
Duur aortaocclusie (min)	40,9 ±21,5	43,4 ±34,1	0,378
Off-pump CABG (%)	17 (9,4%)	37 (11,2%)	0,466
IABP	0	4	<0,001
Gemiddeld aantal bypasses	3,5 ±1,2	3,5 ±1,1	0,920
<b>Postoperatieve karakteristieken</b>			
Kaliumspiegel: gemiddeld verschil (mmol/l)	0,6 ±0,5	0,5 ±0,4	<0,001
Minimale arteriële zuurstofsaturatie (%)	92,1 ±10,9	94,8 ±7,0	<0,001
Opnameduur IC (dagen)	1,8 ±1,5	1,2 ±1,0	<0,001
Opnameduur ziekenhuis (dagen)	10,9 ±5,5	10,0 ±3,4	0,102

CRASH: Catharina Risk Assessment System for Heart Surgery; CCS: Canadian Cardiovascular Score; ECC: extracorporale circulatie CABG: coronary artery bypass graft; IABP: intra-aortic balloon pump; IC: Intensive Care

Het is bekend dat hypokaliëmie alsook hypoxemie bij patiënten met hartischemie aanleiding kan geven tot aritmie. Het verschil in kaliumspiegel en de minimale zuurstofsaturatie zijn in de univariate analyse meegenomen. Ondanks het feit dat voor beide parameters een statistisch significant verschil werd gevonden, is de klinische relevantie van dit verschil discutabel. Zowel de gemiddelde kali-

umspiegel als de postoperatieve zuurstofsaturatie lagen voor beide groepen binnen de normaalwaarden van 3,5-5,0 mmol/l respectievelijk 95-98%.

Ten slotte laat het Cox proportional hazard model slechts een klein verschil zien tussen het gecorrigeerde en het ongecorrigeerde relatieve risico (3,0 versus 3,2). Op basis van deze uitkomst concluderen we dat de invloed van

mogelijke confounders gering is, en dat het enige verschil tussen de twee groepen het gebruik van salbutamol-verneveling betrof.

Twee mechanismen zouden ten grondslag kunnen liggen aan het waargenomen verschil in aritmie: het proaritmogene effect van salbutamol of de antagonistische werking van sotalol en salbutamol. Dit onderzoek was niet uitgevoerd om deze vraag door een directe vergelijking te kunnen beantwoorden. Maar ondanks het feit dat in diverse onderzoeken naar de invloed van salbutamol verneveling op hartritme, QTc-interval en kaliumspiegel is gekeken [5-7], is slechts in een enkel onderzoek de invloed van salbutamol op de ontwikkeling van atriumaritmie beschreven [8, 9]. De meest waarschijnlijke verklaring voor het optreden van een toegenomen atriumaritmie in de indexgroep is gelegen in de farmacodynamische interactie tussen beide geneesmiddelen.

### Conclusie

Concluderend is het gelijktijdige gebruik van salbutamol en sotalol bij CABG-patiënten geassocieerd met een toegenomen risico op het doormaken van atriumaritmie en een toegenomen opnameduur op de IC.

Als alternatief voor sotalol zou amiodaron toegediend kunnen worden ter preventie van postoperatieve hartaritmie na CABG. De invloed van salbutamol op het preventieve effect van amiodaron zal echter nog onderzocht moeten worden ●

### VERANTWOORDING

C.I. Vader, Ziekenhuisapotheek, Catharina-ziekenhuis Eindhoven.  
R.J.E. Grouls, Ziekenhuisapotheek, Catharina-ziekenhuis Eindhoven.  
H.H.M. Korsten, Afdeling Anaesthesiologie, Catharina-ziekenhuis Eindhoven.

E.W. Ackerman, Ziekenhuisapotheek, Catharina-ziekenhuis Eindhoven.  
J.P.A.M. Schönberger, Afdeling Cardiothoracale Chirurgie, Catharina-ziekenhuis Eindhoven.  
A. de Boer, Disciplinarygroep Farmaco-epidemiologie en Farmacotherapie, Universiteit Utrecht.  
H.G.M. Leuffkens, Disciplinarygroep Farmaco-epidemiologie en Farmacotherapie, Universiteit Utrecht.  
Dit artikel is gebaseerd op de registratielezing van drs. C.I. Vader. Correspondentie kan worden gericht aan drs. C.I. Vader, Ziekenhuisapotheek, St. Anna Zorggroep, Postbus 90, 5660 AB Geldrop. Dit onderzoek is mede mogelijk gemaakt door ondersteuning van wetenschappelijk fonds van het Catharina-ziekenhuis, Eindhoven, en het Utrecht Institute for Pharmaceutical Sciences (UIPS), Universiteit Utrecht.

### LITERATUUR

- 1 Zaman AG, Archbold RA, Helft G, et al. Atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery: a model for preoperative risk stratification. *Circulation*. 2000;101:1403-8.
- 2 Cagli K, Gol MK, Keles T, et al. Risk factors associated with development of atrial fibrillation early after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol*. 2000;85:1259-61.
- 3 Chung MK. Cardiac surgery: postoperative arrhythmias. *Crit Care Med*. 2000;28:N136-N144.
- 4 Parsonnet V, Dean D, Bernstein AD. A method of uniform stratification of risk for evaluating the results of surgery in acquired adult heart disease. *Circulation*. 1989;79:13-12.
- 5 Rossinen J, Partanen J, Stenius-Aarniala B, et al. Salbutamol inhalation has no effect on myocardial ischaemia, arrhythmias and heart-rate variability in patients with coronary artery disease plus asthma or chronic obstructive pulmonary disease. *J Intern Med*. 1998;243:361-6.
- 6 Maesen FP, Costongs R, Smeets JJ, et al. The effect of maximal doses of formoterol and salbutamol from a metered dose inhaler on pulse rates, ECG, and serum potassium concentrations. *Chest*. 1991;99:1367-73.
- 7 Hall IP, Woodhead MA, Johnston ID. Effect of high-dose salbutamol on cardiac rhythm in severe chronic airflow obstruction: a controlled study. *Respiration* 1994;61:214-8.
- 8 Breeden CC, Safirstein BH. Albuterol and spacer-induced atrial fibrillation. *Chest*. 1990;98:762-3.
- 9 Crawford SM, Miles DW. Salbutamol and cardiac arrhythmias. *Curr Med Res Opin*. 1981;7:410-5.

## In memoriam J.F. Kok

Op 25 februari 2005 overleed Jan Kok, ziekenhuisapotheker, 96 jaar oud. Hij groeide op in Leiden en hij studeerde er farmacie. In 1937 werd Kok tweede apotheker van de Gemeente-apotheek te Den Haag en een jaar later al werd hij benoemd tot directeur. Daarmee werd hij tevens adviseur van het Nederlandse Rode Kruis en zo raakte hij betrokken bij Rode-Kruis-zendingen naar kampen en noodhospitalen; na de oorlog bleven de banden met het Rode Kruis bestaan. De Gemeente-apotheek distribueerde de schaarse geneesmiddelen en vrijwel alle Haagse zieken- en verpleeghuizen sloten zich bij deze apotheek aan. In 1948 was het personeelsbestand gekomen op 70, van wie 4 apothekers. Kok had de algehele leiding en daarnaast hechtte hij veel belang aan de farmacotherapie, met name de indeling en beschrijving van geneesmiddelen.

Vlak na de oorlog begon hij met een kaartstelsel; per stof vermeldde hij indicatie, bijwerking, toediening enzovoort. In 1947 vond hij dat dit stelsel ten dienste moest komen van alle apothekers. In 1949 werd bij de KNMP de Documentatiedienst opgericht en binnen 10 jaar werden alle apotheken voorzien van circa 7500 kaarten. Later werd het kaartstelsel omgezet in het *Informatorium Medicamentorum*. Kok bleef 16 jaar voorzitter van de Documentatiecommissie. Tegelijkertijd schreef hij met collega Van Marle van de Documentatiedienst en de internist Kalsbeek het boek *Materia Medica Selecta*.

Voor al deze inspanningen ontving Kok in 1965 de gouden KNMP-penning uit handen van KNMP-voorzitter en studievriend Joep Winters. In internationaal verband waren Winters en Kok gedurende 10 jaar president respectievelijk secretary general van de FIP.

In 1965 werd Kok voorzitter van de Groep Ziekenhuisapothekers – thans NVZA – waarbij hij zich met name inzette voor de opleiding tot ziekenhuisapotheker. Bij zijn afscheid in 1970 werd Kok door de NVZA tot erelid benoemd.

Eind 1971 werd de Gemeente-apotheek – nu als Apotheek Haagse Ziekenhuizen – gehuisvest bij het Ziekenhuis Leyenburg, waar hij met gepaste trots Koningin Juliana rondleidde bij de officiële opening in mei 1972. In november 1999 kwam hij nog eenmaal naar Den Haag. De apotheek bestond 250 jaar en Kok wilde 'zijn farmaceutische eeuw' goed afsluiten.

Op 3 maart namen wij afscheid van Kok. Hij had tevoren duidelijk gemaakt dat er niet zou worden gesproken. "Wie iets over me wil weten, die zoekt het maar op, want alles is goed gedocumenteerd", zo moet hij hebben gedacht. Bovendien lag er een dik pak sneeuw, de straten waren glad en de NS reed onregelmatig. Alsof Kok het zo besteld had.

I.C. Dijkhuis