Universiteit
Leiden
The Netherlands

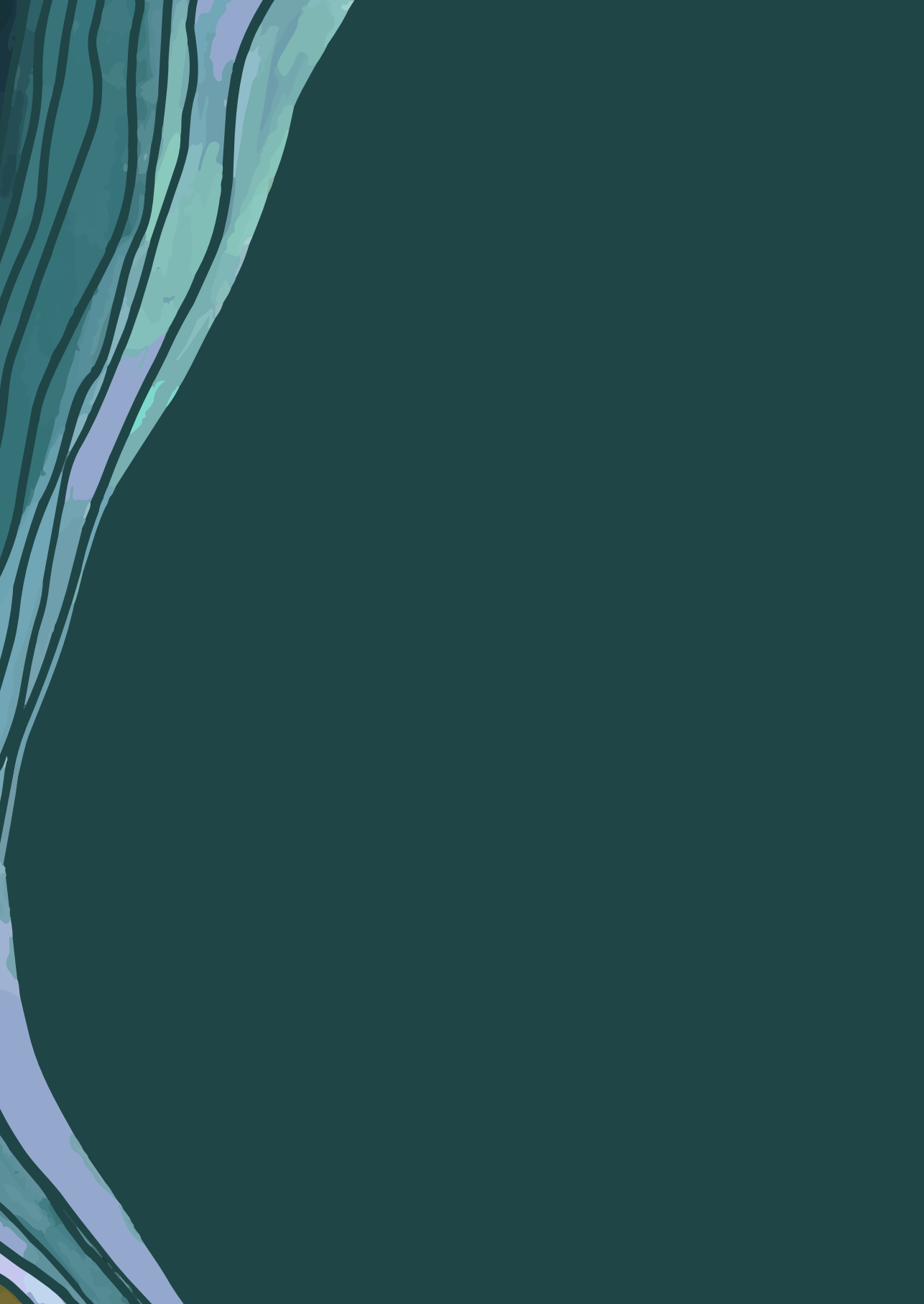
Novel risk factors for poor outcome in frail cardiac surgery patients

Arends, B.C.

Citation
Arends, B. C. (2025, May 9). *Novel risk factors for poor outcome in frail cardiac surgery patients*. Retrieved from https://hdl.handle.net/1887/4245668

Version:	Publisher's Version
License:	Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden
Downloaded from:	https://hdl.handle.net/1887/4245668

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).



Appendix

Nederlandse samenvatting

NEDERLANDSE SAMENVATTING

Innovaties in de gezondheidszorg en de toenemende gemiddelde leeftijd van de bevolking leidt tot een groter aantal oudere patiënten dat een hartoperatie ondergaat. Oudere leeftijd is geassocieerd met een hoger risico op chronische ziekten, polyfarmacie en kwetsbaarheid. Met name kwetsbare oudere patiënten lopen een verhoogd risico op complicaties en postoperatieve invaliditeit. Hierdoor kan een langere levensduur ten koste gaan van zelfredzaamheid en kwaliteit van leven. Het doel van dit proefschrift was om nieuwe risicofactoren voor postoperatieve complicaties en ongunstige functionele uitkomsten te evalueren met behulp van een systematische analyse van data verzameld met continue monitoring en farmacokinetische modellen in een chirurgische hoog risico populatie.

Hoofdstuk 2 en hoofdstuk 3 richten zich op de relatie tussen kwetsbaarheid en functionele uitkomst na hartchirurgie in een retrospectief cohort van kwetsbare oudere patiënten. Gezien het feit dat de bevolking veroudert en het aantal ouderen dat hartchirurgie nodig heeft toeneemt, wordt het identificeren van preoperatieve risicofactoren belangrijker in een poging om ongunstige functionele uitkomsten te verminderen. **Hoofdstuk 2** onderzoekt de associatie tussen het gebruik van preoperatieve medicatie en functionele achteruitgang bij oudere patiënten die hartchirurgie ondergaan en vergelijkt polyfarmacie als een preoperatief screeningsinstrument met een uitgebreide klinische kwetsbaarheidsbeoordeling. Polyfarmacie bleek geassocieerd te zijn met functionele achteruitgang, gedefinieerd als een slechtere kwaliteit van leven of invaliditeit een jaar na de operatie (aRR 1.57, 95% CI 1.23 – 1.98). Bovendien verbeterde een model met polyfarmacie de preoperatieve risicoclassificatie (NRI: 17%, 95% CI 0.06 – 0.27). Dit hoofdstuk benadrukt het potentieel van het gebruik van een medicatiebeoordeling als een eenvoudig en nuttig instrument om oudere patiënten met een verhoogd risico op postoperatieve ongunstige uitkomsten na hartchirurgie al preoperatief te identificeren. **Hoofdstuk 3** van dit proefschrift evalueert welke kwetsbaarheidsdomeinen geassocieerd zijn met chronische pijn na hartchirurgie in oudere patiënten. Hoewel een preoperatieve beoordeling routinematig risicostratificatie voor hart- of longcomplicaties omvat, is gestandaardiseerd screenen op het risico om chronische pijn te ontwikkelen na de operatie minder gebruikelijk. Gezien de negatieve effecten van pijn op postoperatieve uitkomsten en functioneren is het essentieel dat risicofactoren voor postoperatieve pijn worden geïdentificeerd om preventieve strategieën te initiëren. Pijn werd beoordeeld vóór en één jaar na de operatie met behulp van de Short-Form 36 vragenlijst. Chronische pijn na hartchirurgie werd gemeld bij 182 van de 518 kwetsbare oudere patiënten (35%). De volgende risicofactoren waren geassocieerd met postoperatieve chronische pijn:

medicatiegebruik, alleenwonend, verminderde mobiliteit, verminderde lichamelijke functie en verminderde preoperatieve HRQL (gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven). Patiënten mét postoperatieve chronische pijn bleken een slechtere fysieke HRQL te hebben in vergelijking met patiënten zónder chronische pijn (β 10.37, 99% CI −12.57 – −8.17). De resultaten van hoofdstuk 2 en 3 pleiten ervoor dat een preoperatieve screening op specifieke kwetsbaarheidsparameters kan worden gebruikt om oudere patiënten te identificeren die een verhoogd risico lopen op ongunstige postoperatieve functionele uitkomsten, waaronder chronische pijn.

Voor de analyses van **hoofdstuk 4 en hoofdstuk 5** is een prospectieve studie opgezet waarbij trends in vitale functies na ontslag van de intensive care werden geanalyseerd in relatie tot het optreden van klinische verslechtering en bijwerkingen van medicatie met een hoog risico medicament (HRM) in kwetsbare oudere patiënten na hartchirurgie. De afgelopen jaren zijn draadloze apparaten beschikbaar gekomen die continu hartslag (HR), ademhalingsfrequentie (RR) en zuurstofsaturatie (SpO_2) kunnen monitoren. **Hoofdstuk 4** analyseert de continue HR, RR en SpO_2 data voorafgaand aan klinische verslechtering bij kwetsbare hartchirurgische patiënten in de vroege postoperatieve fase op de verpleegafdeling. Het primaire eindpunt was klinische verslechtering, gedefinieerd als een Modified Early Warning Score (MEWS) ≥ 5 gemeten door de verpleegkundige. HR, RR en SpO_2 werden continu gemonitord gedurende 72 uur. Vooraf bepaalde drempels werden gebruikt om abnormale HR, RR en SpO_2 te definiëren in de 4 uur voorafgaand aan klinische verslechtering en deze data werd vergeleken met controle patiënten (zonder klinische verslechtering). De duur en ernst van de afwijkende vitale functies werd bepaald om de associatie met klinische verslechtering te onderzoeken. In totaal namen 70 patiënten deel aan dit onderzoek, waarvan er in 22 patiënten klinische verslechtering optrad (31%). RR was gedurende 70% van de tijd abnormaal, maar niet verschillend tussen patiënten mét en zónder klinische verslechtering (71% vs. 68%, P=0.60). De ernst van een abnormale RR was wel geassocieerd met klinische verslechtering (OR 2.54, 95% CI 1.05 – 6.47). Hiernaast kwamen bij patiënten met klinische verslechtering het gebruik van zuurstof >5L O_2/min en hartritmestoornissen gediagnosticeerd door de verpleegkundige vaker voor (77% vs. 54% bij controles, P<0.001 en 31% vs. 11% bij controles, P<0.01, respectievelijk). Afwijkingen in SpO_2 en HR met behulp van continue monitoring waren echter niet geassocieerd met klinische verslechtering. Gezien oudere patiënten vaak afwijkingen vertonen in ademhalingsfrequentie na hartchirurgie, kan continue RR-bewaking nuttig zijn om klinische verslechtering vroegtijdig op te sporen. Voordat implementatie plaatsvindt, zijn echter voldoende grote gerandomiseerde onderzoeken nodig om de effectiviteit ervan bij het voorkomen van klinische verslechtering en ongunstige uitkomsten aan te tonen. **Hoofdstuk 5** beschrijft de effecten van

opioïden en benzodiazepinen, d.w.z. hoog risico medicatie (HRM) op postoperatieve hypoxemie bij kwetsbare oudere hartchirurgiepatiënten. Opioïden en benzodiazepinen worden veel gebruikt om postoperatieve pijn en angst op de algemene afdeling te behandelen, maar oudere patiënten zijn vaak gevoeliger voor de depressieve effecten op ademhaling en saturatie. Het primaire eindpunt van dit onderzoek was hypoxemie, gedefinieerd als SpO_2 <90% gedurende ≥10 minuten. HRM werden toegediend aan 51/71 (73%) patiënten en postoperatieve hypoxemie trad op bij 56 (80%) patiënten. In de periode vanaf de gift van het geneesmiddel tot aan de gemiddelde tijd die het geneesmiddel nodig heeft om de maximale plasmaconcentratie te bereiken (Tmax) trad hypoxemie niet vaker op (aRR 1.21, 95% CI 0.74 – 2.01, P=0.47). Echter, bleken patiënten met HRM wel vaker een episode van hypoxemie te ervaren (336 versus 126 voor patiënten zonder HRM, P <0.001) en brachten zij meer tijd door met abnormale SpO_2-levels. Zorgvuldige monitoring is daarom essentieel bij het gebruik van HRM voor pijn en angst bij kwetsbare oudere patiënten in de vroege postoperatieve fase.

Gezien postoperatieve pijn nog vaak voorkomt en nog niet optimaal behandeld wordt door onder andere de angst bij zorgpersoneel voor overdosering met opiaten, hebben we geprobeerd strategieën te identificeren voor veiliger medicijngebruik. In **hoofdstuk 6** rapporteren we de prospectieve analyse van de farmacokinetiek (PK) en de analgetische respons van morfinebehandeling bij kwetsbare oudere patiënten na hartchirurgie. We hebben een eerder gepubliceerd model gebruikt om verschillen in PK te onderzoeken bij kwetsbare oudere patiënten in vergelijking met algemene intensive care (IC)-patiënten. Om de analgetische respons te bestuderen, werden postoperatief klinisch gestuurde dosisaanpassingen, morfine- en M3G-concentraties en bijwerkingen van morfinebehandeling geanalyseerd in de kwetsbare oudere populatie. In totaal werden 252 morfine- en M3G-concentraties verkregen van 22 kwetsbare oudere patiënten na hartchirurgie. Morfine glucuronidatie bleef ongewijzigd, terwijl kwetsbare oudere patiënten een afname van 39% vertoonden in morfineklaring via andere routes en voor M3G-eliminatie een toename van 43% in vergelijking met IC-patiënten. Over het algemeen had dit minimale invloed op concentratie-tijdprofielen bij bolusdoses, terwijl bij continue infusie dit resulteerde in een 20% verschil in steady-state concentratie. Dit lijkt in onze populatie klinisch van belang te zijn, gezien slechts 18% een adequate analgetische respons liet zien, terwijl er in 82% van de patiënten sprake was van oversedatie en in 50% van de patiënten van ernstige pijn. Een gestandaardiseerd postoperatief pijn protocol leidt dus tot een grote variatie in analgetische respons bij kwetsbare ouderen. Desondanks konden wij geen significant verschil aantonen tussen de correlatie van morfine of M3G concentraties en NRS scores. In toekomstige klinische onderzoeken moeten PKPD-simulaties met verschillende doseringsintervallen worden geëvalueerd om de blootstelling,

werkzaamheid en veiligheid van morfinedosering bij het starten van opioïd therapie bij kwetsbare oudere patiënten goed vast te kunnen stellen.

Samenvattend biedt dit proefschrift inzicht in nieuwe risicofactoren voor postoperatieve complicaties en functionele achteruitgang bij kwetsbare oudere patiënten na hartchirurgie. Om de bevindingen van het onderzoek dat in dit proefschrift wordt gepresenteerd in een breder perspectief te plaatsen, biedt **hoofdstuk 7** een reflectie op onze resultaten en aanbevelingen voor klinische zorg en vervolgonderzoek.