

Effect van kortdurend postoperatief gebruik van NSAID's op bloeddruk en nierfunctie bij gelijktijdig gebruik van diuretica en/of RAAS-remmers

P. Nygård ^{a*}, R. Saleem ^b, F.G.A. Jansman ^c, W.J. Kruik-Kollöffel ^d, A.F.W. Barnaart ^e en J.R.B.J. Brouwers ^f

^a Ziekenhuisapothekeer i.o., Ziekenhuisapotheek Meppel-Hoogeveen.

^b Masterstudent farmacie, Rijksuniversiteit Groningen.

^c Ziekenhuisapothekeer-klinisch farmacoloog, Afdeling Klinische Farmacie, Deventer Ziekenhuis.

^d Ziekenhuisapothekeer, Afdeling Klinische Farmacie, Deventer Ziekenhuis.

^e Orthopedisch chirurg, Deventer Ziekenhuis.

^f Hoogleraar farmacotherapie en farmaceutische patiëntenzorg, Rijksuniversiteit Groningen.

* Correspondentie: p.nygard@zamh.nl.

Kernpunten

- Combinaties van NSAID's met diuretica en met RAAS-remmers worden bij voorkeur vermeden; de relevantie van de interactie tussen deze middelen is aangetoond bij gecombineerd gebruik langer dan twee weken.
- Dit onderzoek geeft een duidelijk beeld van het postoperatieve verloop van nierfunctie en bloeddruk bij de genoemde combinatie.
- Bij kortdurend, postoperatief, gecombineerd gebruik zijn geen aanwijzingen gevonden voor het optreden van een interactie.

Na heup- en knieervangende operaties worden NSAID's veelvuldig toegepast voor pijnbehandeling en ter preventie van periarticulaire ossificaties [1]. Bij dit type orthopedische operaties – uitgevoerd bij een oudere populatie – worden peri-operatief voorgeschreven NSAID's gecombineerd met andere middelen, waaronder diuretica en RAAS-remmers. Dit gecombineerde gebruik kan de werking van diuretica en RAAS-remmers doen verminderen. In onderzoek van Heerdink is aangetoond dat gecombineerd gebruik in de eerste tien tot dertig dagen leidt tot een tweemaal zo grote kans op een ziekenhuisopname [2]. Bij de toepassing rondom orthopedische operaties echter betreft het een kortdurend gecombineerd gebruik.

In de klinische praktijk wordt op basis van medicatiebewakingssignalen van het WINap bij gecombineerd gebruik gewaarschuwd voor een afnemende werking van de diuretica en/of de RAAS-remmers [3-4]. Onderbouwing voor de afhandeling van deze signalen bij kortdurend gecombineerd gebruik ontbreekt tot dusver. Dit onderzoek richtte zich op het effect van kortdurend gebruik van NSAID's in combinatie met diuretica en/of RAAS-remmers op de bloeddruk en de nierfunctie.

Methoden

Het onderzoek is een prospectief, observationeel cohortonderzoek.

Abstract

Effect of short-term post-operative use of NSAIDs on blood pressure and renal function when combined with diuretics and/or RAAS inhibitors

Objective

To investigate the effects on blood pressure and renal function of the short-term combined use of NSAIDs with diuretics and/or RAAS inhibitors.

Design

Prospective, observational cohort study.

Methods

Patients admitted for elective knee or hip replacement, receiving treatment with a diuretic and/or an RAAS inhibitor, and without impaired renal function, were included. Based on post-operative NSAID therapy patients with combined use were compared to patients without combined use. Primary outcome measures were blood pressure and renal function, measured on first and fourth day post-operative.

Results

In total 153 patients were included; 97 in the NSAID group and 53 in the control group. Because of missing data 3 patients were excluded in the outcome analysis. Both groups were comparable regarding demographic criteria, with an exception for the combined use of diuretics with RAAS inhibitors, which was lower in the group receiving post-operative NSAID treatment. No differences in blood pressure and renal function between the two groups were observed.

Conclusion

Short-term NSAID treatment in the post-operative period can be combined with diuretics and/or RAAS inhibitors.

PW Wetenschappelijk Platform 2010;4(9):148-150

Het onderzoek is goedgekeurd door de METC van de Isala klinieken te Zwolle, een positieve lokale uitvoerbaarheidstoets is in het Deventer Ziekenhuis afgegeven.

In het onderzoek zijn van mei 2008 tot december 2009 patiënten geïncludeerd die waren aangemeld voor een primaire knie- of heupvervangende operatie in het Deventer Ziekenhuis. De te includeren patiënten dienden behandeld te worden met een diureticum en/of een RAAS-remmer en daarnaast geen NSAID te gebruiken. Alle patiënten gaven schriftelijk *informed consent*. De groepsindeling was gebaseerd op het postoperatieve NSAID-gebruik: wel (interventie) of geen (controle) gebruik.

De uitkomstmaten betroffen stijging van de systolische en de diastolische bloeddruk en daling van de nierfunctie [met de

MRDR-formule geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR)], gemeten over de eerste vier dagen postoperatief. De klinische relevantie van uitkomstmaten is op basis van literatuur gesteld op een bloeddrukstijging meer dan 5 mmHg [5] en een nierfunctiedaling op basis van een quintile-indeling [6].

De metingen zijn uitgevoerd tijdens de ochtendverzorging op dag 1 en dag 4 postoperatief. Het medicatiegebruik is in kaart gebracht op basis van voorgeschreven medicatieopdrachten uit het apotheek-informatiesysteem. De in kaart gebrachte patiëntenkarakteristieken betroffen geslacht, leeftijd, gewicht, lengte, BMI, ASA-klasse, medicatiegebruik, cardiale voorgeschiedenis, indicatie voor diuretica- en/of RAAS-remmergebruik, type ingreep, type anesthesie, vochtbalans per-operatief, complicaties peri- op postoperatief en opnameduur postoperatief.

De gegevensanalyse is uitgevoerd met SPSS 16.0. Per uitkomstmaat afzonderlijk is univariate logistische regressieanalyse uitgevoerd. Mogelijke versturende factoren op de relatie zijn per factor apart geanalyseerd. De factoren die de bèta-coëfficiënt met ten minste 10% veranderden, zijn in het multivariater regressiemodel opgenomen.

Resultaten

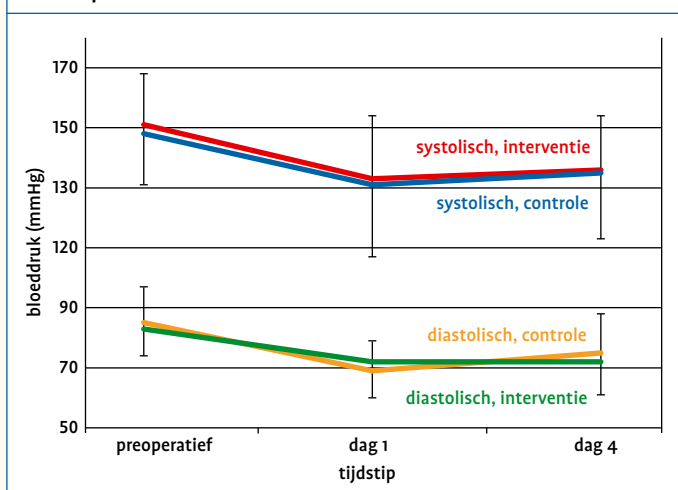
Van mei 2008 tot december 2009 werden 153 patiënten in het onderzoek geïncludeerd. 3 patiënten vielen af in verband met het ontbreken van de postoperatieve medicatiehistorie, waardoor voor hen groepsindeling niet mogelijk was. Uiteindelijk zijn van 97 patiënten in de interventiegroep en 53 patiënten in de controlegroep de patiëntenkarakteristieken vergeleken. Beide groepen waren op alle variabelen op één na niet significant verschillend. De significant verschillende variabele betrof het 'gebruik van diuretica en/of RAAS-remmers', waarbij het gecombineerde gebruik met beide middelen in de interventiegroep significant lager lag (43% versus 62%, $p = 0,046$); in de interventiegroep werd een hogere monotherapie met een RAAS-remmer gezien (20% versus 8%, $p = 0,046$).

Bloeddruk

Voor de uitkomstmaat bloeddruk waren gegevens van 109 patiënten evalueerbaar. In figuur 1 is op basis van weergegeven gemiddelde bloeddrukwaarden en bijbehorende standaarddeviaties geen verschil zichtbaar in verloop van bloeddruk tussen interventie- en controlegroep. Wel is te zien dat het verloop van de diastolische bloeddruk in de controlegroep meer schommelingen vertoont dan dat in de interventiegroep.

De resultaten van de logistische regressieanalyse van de uitkomstmaten op klinisch relevante uitkomsten liet voor de bloeddruk zien dat de patiënten in de interventiegroep voor zowel de systolische als de diastolische bloeddruk een kleinere kans hadden op een klinisch relevante bloeddrukstijging dan de patiënten in de controlegroep: systole 42% versus 57% ($p = 0,30$), diastole 38% versus 58% ($p = 0,047$).

Figuur 1
Verloop van de bloeddrukwaarden



In de multivariate analyse had alleen de variabele 'gebruik van diuretica en/of RAAS-remmers' voldoende invloed op het voor diastolische bloeddruk berekende model om de bèta-coëfficiënt met meer dan 10% te beïnvloeden. Op basis van de gecorrigeerde modellen betroffen de oddsratio's (OR's) voor systolische respectievelijk diastolische bloeddruk: $OR_{syst} 0,66$ [95%-betrouwbaarheidsinterval (BI95) 0,3-1,5] en $OR_{diast} 0,45$ (BI95 0,2-1,1).

Nierfunctie

Voor de uitkomstmaat nierfunctie waren 126 patiënten evalueerbaar. In het verloop van de gemiddelde gemeten waarden werd geen verschil gezien tussen de interventie- en de controlegroep. Wat de absolute daling van nierfunctie betreft is bij 4 patiënten op dag 4 een eGFR van minder dan 52 ml/min gemeten: 3 patiënten in de interventiegroep en 1 patiënt in de controlegroep.

Bij vergelijking van de uitkomstmaat klinisch relevante nierfunctiedaling is te zien dat in de interventiegroep significant meer patiënten een klinisch relevante daling van de nierfunctie doormaken dan in de controlegroep (57% versus 35%, $p = 0,021$).

In de multivariate analyse had geen van de variabelen voldoende invloed op verandering van de bèta-coëfficiënt om opname als corrigerende factor te rechtvaardigen. Op basis van logistische regressieanalyse was de berekende oddsratio $OR_{GFR} 2,44$ (BI95 1,1-5,2).

Beschouwing

Doel van deze studie was het effect op de bloeddruk en de nierfunctie te onderzoeken van kortdurend gecombineerd gebruik van NSAID's met diuretica en/of RAAS-remmers. Uit de vergelijking van de patiëntenkarakteristieken blijkt een significant verschil in het

gebruik van diuretica en/of RAAS-remmers ($p = 0,046$). Dit verschil duidt op een mogelijk opgetreden selectiebias, ontstaan door het ontbreken van randomisatie. Toedeling van de interventie – het postoperatieve gebruik van een NSAID – werd daardoor afhankelijk van geldende protocollering, en de keus van de voorschrijvend arts. In de uitkomstmaten van het onderzoek was in het verloop van de gemiddelde waarden van systolische en diastolische bloeddruk geen verschil tussen de groepen zichtbaar. Wel laten de gemiddelde gemeten waarden voor de diastolische bloeddruk iets meer schommelingen zien. Vanwege de grote standaarddeviaties in gemeten waarden zijn hieraan geen conclusies te verbinden; wel kan dit verschil mogelijk duiden op een grotere cardiovasculaire kwetsbaarheid van de controlegroep, mogelijk opgetreden door selectiebias.

Klinische relevantie

Uit de vergelijking van de klinisch relevante uitkomstmaten bleken wel verschillen. Te zien was dat zich in de interventiegroep significant meer klinisch relevante dalingen van de nierfunctie voordeden: 57% versus 35% ($p = 0,021$), OR 2,44 (BI95 1,1-5,2); maar daarbij ook significant minder klinisch relevante stijgingen van de diastolische bloeddruk: 38% versus 58% ($p = 0,047$), OR 0,5 (BI95 0,2-1,1). De gevonden uitkomsten zijn strijdig met elkaar, en voor de stijging van de diastolische bloeddruk ook strijdig met de verwachting vooraf dat deze stijging zich in de interventiegroep zou voordoen. Correctie van de analyse met multivariate regressie leverde alleen voor de factor ‘gebruik van diuretica en/of RAAS-remmers’ voldoende invloed op om het voor de diastolische bloeddruk ontwikkelde model ermee te corrigeren.

Bij de nierfunctie dient te worden opgemerkt dat volgens de gehanteerde definitie ook in de controlegroep bij 35% van de patiënten een klinisch relevante daling optrad. In de klinische praktijk echter worden pas bij matig verminderde nierfuncties (GFR <50 ml/min) dosisverlagingen of alternatieve behandelingen geadviseerd. In de onderzochte populatie werd bij 4 patiënten (3 in de interventiegroep, 1 in de controlegroep) na een doorgemaakte nierfunctiedaling een GFR van minder dan 50 ml/min gemeten. De klinische relevantie voor de dagelijkse praktijk lijkt daarmee minder groot, maar bij deze patiënten dienen wel op basis van de vastgestelde nierfunctie het medicatiegebruik te worden geëvalueerd en mogelijke dosisverlagingen te worden doorgevoerd.

Beperkingen

Naast het eerder genoemde ontbreken van randomisatie betreft een tweede beperking van dit onderzoek de classificatie van het NSAID-gebruik. De gebruiksclassificatie is op basis van voorgeschreven medicatieopdrachten uitgevoerd, waarbij alle zo-nodig-giften als toegediend zijn beschouwd. Hierdoor kan mogelijk een overschatting van de mate van blootstelling aan NSAID's zijn opgetreden. Deze overschatting kan mogelijk tot een onderschatting van

de gemeten uitkomsten hebben geleid, waardoor aantonen van een effect van de interactie lastiger wordt.

Conclusies

Op basis van dit onderzoek is een duidelijk beeld verkregen van het postoperatieve verloop van nierfunctie en bloeddruk bij de onderzochte populatie. De resultaten geven geen aanwijzingen voor het optreden van een interactie bij kortdurend postoperatief gecombineerd gebruik van diuretica en/of RAAS-remmers met NSAID's. De toepassing van NSAID's voor postoperatieve pijnbestrijding bij deze populatie kan kortdurend zonder bezwaar worden gecombineerd met diuretica en/of RAAS-remmers.

Gebaseerd op het registratieonderzoek van P. Nygård.

De uitvoering van het onderzoek was niet mogelijk geweest zonder de medewerking van orthopedisch chirurgen en anesthesiologen, medewerkers van bureau opname en afdeling preoperatieve screening, apothekersassistenten van het Apotheek Service Punt, verpleegkundig team van de afdeling orthopedie D2, Kees Struik, afdeling OK, Ingrid Wippert, coördinator Snel Herstel, Wil van de Zwet en Maurits Arbouw.

LITERATUUR

- 1 Fijn R, Koorevaar RT, Brouwers JRB. Prevention of heterotopic ossification after total hip replacement with NSAID's. *Pharm World Sci* 2003;25(4):138-45.
- 2 Heerdink ER, Leufkens HG, Herings RM, et al. NSAID's associated with increased risk of congestive heart failure in elderly patients taking diuretics. *Arch Intern Med* 1998;158:1108-12.
- 3 G-Standaard interactie 0027; RAAS-remmers + NSAID's. <http://kennisbank.knmp.nl>. Geraadpleegd 30 januari 2010.
- 4 G-Standaard interactie 1155; Diuretica + NSAID's. <http://kennisbank.knmp.nl>. Geraadpleegd 30 januari 2010.
- 5 Morgan TO, Anderson A, Bertram D. Effect of indomethacin on blood pressure in elderly people with essential hypertension well controlled on amlodipine or enalapril. *Am J Hypertens* 2000;13(11):1161-7.
- 6 Shlipak MD, Sarnak MJ, Katz R. Cystatin C and the risk of death and cardiovascular events among elderly persons. *N Engl J Med* 2005;352(20):2049-60.