

Bariatrische chirurgie: valproïnezuur

BC, bariatrische chirurgie; BMI, body mass index, Cpost-BC, concentratie na bariatrische chirurgie; CPre-BC, concentratie voor bariatrische chirurgie; Ctot, totale valproïnezuurconcentratie; Cvrij, vrije valproïnezuurconcentratie; GS, gastric sleeve; MGA, met gereguleerde afgifte; PD, farmacodynamie; PK, farmacokinetiek; T, tijd

Conclusie

Er zijn onvoldoende gegevens over de toepassing van oraal valproïnezuur bij patiënten die bariatrische chirurgie hebben ondergaan. Vanwege het gebrek aan informatie over de invloed van bariatrische chirurgie op de farmacokinetiek van valproïnezuur, wordt aanbevolen om in het eerste jaar na de operatie de klinische effectiviteit, bijwerkingen en valproïnezuurconcentraties te monitoren. Hoewel standaard monitoring van valproïnezuurspiegels bij epilepsie en doseringen lager dan 35 mg/kg niet gebruikelijk is, adviseert de Federatie Medisch Specialisten serumspiegels te controleren bij doseringsaanpassingen tijdens perioden met verhoogde farmacokinetische variabiliteit, zoals na bariatrische chirurgie. Bij de behandeling van bipolaire stoornissen met valproïnezuur wordt standaard geadviseerd om op geleide van serumspiegels te doseren.

Voor patiënten waarbij de bariatrische ingreep langer dan 12 maanden geleden is uitgevoerd, is geen aanvullende actie nodig bij het starten van valproïnezuur. De onderhoudsbehandeling kan zoals gebruikelijk worden aangepast op basis van het effect en bijwerkingen.

Bij parenterale en rectale toediening van valproïnezuur wordt theoretisch geen invloed van bariatrische chirurgie verwacht. Deze aanname wordt door de werkgroep gehanteerd, hoewel er beperkte literatuur beschikbaar is die deze aanname onderbouwt of tegensprekt.

Aanvullende opmerkingen

Er zijn slechts 4 artikelen die de invloed van bariatrische chirurgie op oraal toegepast valproïnezuur voor de behandeling epilepsie beschrijven. Bij deze patiënten zijn valproïnezuurspiegels van zowel vóór als na bariatrische chirurgie gemeten. In 3 van de 4 artikelen is een afname van de valproïnezuurconcentratie gezien. In één artikel leek de valproïnezuurspiegel onveranderd, maar leek er wel sprake te zijn van interindividuele variatie. Bij 2 patiënten is de dosering van valproïnezuur uiteindelijk verhoogd, ondanks gewichtsafname.

In 2 artikelen is gekeken naar parenterale toediening van valproïnezuur voor de behandeling van bipolaire stoornis na bariatrische chirurgie. Bij deze patiënten lijkt de valproïnezuurconcentratie niet af te wijken dan verwacht wordt bij de gegeven dosering.

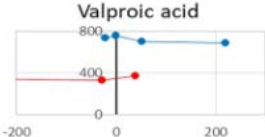
	Wijziging PK/PD?	Actie	Datum
Beslissing werkgroep oraal	Onbekend	Ja	23-09-2024
Beslissing werkgroep parenteraal/rectaal	Onbekend	Nee	23-09-2024

Literatuur

Onderbouwend

Bron	BMI/kg	Resultaten	Opmerkingen
Triplett JD, Simpson HD,	RYGB en/of	Resultaten In deze studie is gedurende gemiddeld	Bij patiënt 1 was het aantal epileptische

Clemmons RS, Cascino GD. The effect of weight reduction surgery on the efficacy and tolerability of epilepsy pharmacotherapy. <i>Epilepsy Behav.</i> 2021 Sep 29;124:108307. (Retrospectieve) observationele studie Bewijs 2	gastric sleeve Voor BC Gewicht 120.75 (71-230) kg, BMI 44.4 (34-77.6) kg/m² Na BC (6 maanden) Gewicht 89.5 (58.2-202) kg, BMI 34.2 (24.5-61.9) kg/m² Gewicht + BMI als mediaan (range)	60 maanden (range 9-220 maanden) de invloed van bariatrische chirurgie (BC) op de farmacokinetiek van anti-epileptica onderzocht bij volwassen patiënten met een geschiedenis van epilepsie (n=44) of eenmalige epileptische aanvallen (n=2) die bariatrische chirurgie ondergingen (Roux-en-Y gastric bypass (RYGB), n=40; gastric sleeve (GS), n=6). In totaal werden 33 patiënten tijdens de ingreep behandeld met anti-epileptica (gemiddeld 1 anti-epilepticum per patiënt, max. 3). Hiervan gebruikten 7 patiënten valproïnezuur tabletten met verlengde afgifte. Bij 3 patiënten zijn pre-BC- en post-BC-valproïnezuurspiegels gemeten. <i>Uitkomsten bij patiënten met valproïnezuur:</i> In onderstaande tabel staan de gegevens van de 3 patiënten met gemeten valproïnezuurconcentraties in mg/L weergegeven. <table border="1" data-bbox="539 1099 962 1384"> <thead> <tr> <th></th><th>1</th><th>2</th><th>3</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Dosis</td><td>1000 mg</td><td>1000 mg</td><td>3000 mg</td></tr> <tr> <td>C_{pre-BC}</td><td>80</td><td>82</td><td>54</td></tr> <tr> <td>C_{post-BC}</td><td>28</td><td>71</td><td>50</td></tr> <tr> <td>Vershil (%)</td><td>-65</td><td>-13</td><td>-9</td></tr> <tr> <td>Weken na BC</td><td>57</td><td>1</td><td>6</td></tr> </tbody> </table> Opmerkingen auteurs Monitoring van de serumanti-epilepticaconcentraties wordt geadviseerd in de periode vóór de bariatrische ingreep, in de eerste 2-4 weken en vervolgens 3 en 6 maanden na de ingreep.		1	2	3	Dosis	1000 mg	1000 mg	3000 mg	C _{pre-BC}	80	82	54	C _{post-BC}	28	71	50	Vershil (%)	-65	-13	-9	Weken na BC	57	1	6	aanvallen verhoogd en is de dosering aangepast naar 2000mg binnen 6 maanden na de ingreep. Patiënt 3 heeft ondanks een hoge dosering valproïnezuur zowel pre-BC als post-BC een relatief lage serum concentratie, maar vooralsnog binnen de referentiewaardes 50-120mg/L. Deze patiënt gebruikte zowel valproïnezuur als fenytoïne. De valproïnezuurconcentratie kan dalen ten gevolge van enzyminductie.
	1	2	3																								
Dosis	1000 mg	1000 mg	3000 mg																								
C _{pre-BC}	80	82	54																								
C _{post-BC}	28	71	50																								
Vershil (%)	-65	-13	-9																								
Weken na BC	57	1	6																								
Wallerstedt, S.M., Nylén, K. & Axelsson, M.A.B. Serum concentrations of antidepressants, antipsychotics, and antiepileptics over the bariatric surgery procedure. <i>Eur J</i>	Voor BC BMI 42 (40-45) kg/m² Na BC BMI 30 (27-33) kg/m²	In deze studie zijn 85 patiënten geïnccludeerd die antidepressiva, antipsychotica en/of anti-epileptica gebruikten en een bariatrische ingreep ondergingen. Van deze patiënten gebruikten er 19 anti-epileptica, waarvan 2 valproïnezuur. De bloedconcentraties van deze patiënten zijn gemeten vóór de ingreep, en op 8 weken, 6 maanden en 1 jaar na de ingreep.	- Er is prospectief informatie verzameld over de dosis en therapietrouw. - Er werd gestreefd naar een bloedafname voor de lunchtijd en participanten werden gevraagd de ochtendgift niet in te nemen.																								

Clin Pharmacol 2021;77: 1875–1885. Prospectieve case series Bewijs 2	BMI als mediaan (range)	Om interindividuele vergelijkingen te maken, werden de serumconcentraties vermenigvuldigd met de 'daily defined dose' (DDD) en gedeeld door de huidige dosis. De resultaten van 2 patiënten worden hieronder weergegeven, met op de y-as de valproïnezuurconcentratie in nmol/L en op de x-as de tijd in dagen vóór en na de bariatrische ingreep. De mediane serumspiegel was 533 μmol/L vóór de operatie en 529 μmol/L na de operatie.  Conclusie auteurs De serumconcentraties van psychofarmaca en anti-epileptica zijn moeilijk te voorspellen bij patiënten na een bariatrische ingreep, waarbij inter- en intra-individuele variaties een grote rol spelen. Daarom is het belangrijk om spiegelbepalingen uit te voeren bij patiënten die een bariatrische ingreep ondergaan.	- Voor de operatie moesten patiënten zich houden aan een laagcalorisch dieet om gewichtsverlies te bewerkstelligen. - Er zijn maar van 2 patiënten die valproïnezuur gebruiken resultaten verwerkt in de figuren. Onbekend is welke dosering en vorm van valproïnezuur (directe afgifte of MGA) zij gebruikten. - Er is geen statistische toets uitgevoerd, vanwege de kleine groepsgrootte.																												
Brown CS et al. Antiseizure medication use in gastric bypass patients and other post-surgical malabsorptive states. Epilepsy & Behavior Reports 2021;16:100439. Case-report Bewijs 2	RYGB Voor BC Gewicht 156 kg BMI 58 kg/m² Na BC (1,5 jaar) Gewicht 87 kg BMI 32,4 kg/m²	Een 38-jarige vrouw was voorafgaand een Roux-en-Y gastric bypass (RYGB) ingesteld op valproïnezuur tabletten met gereguleerde afgifte (MGA) 1500 mg 2x daags en fenytoïne capsules MGA 2x daags 200 mg. Ze was al 8 jaar vrij van epileptische aanvallen. Voorafgaand aan de ingreep werd ze omgezet naar preparaten met directe afgifte: valproïnezuur 3x daags 1000 mg en fenytoïne 2x daags 200 mg. Hieronder staat het verloop van de (vrije) valproïnezuur-concentratie in mcg/ml na RYGB weergegeven: <table border="1" data-bbox="539 1612 970 1946"> <thead> <tr> <th>T</th><th>Dosis (mg)</th><th>C_{tot}</th><th>C_{vrij}</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Pre-BC</td><td>3dd 1000</td><td>83</td><td>9</td></tr> <tr> <td>2*</td><td>3dd 1000</td><td>66</td><td>15</td></tr> <tr> <td>5*</td><td>3dd 1000</td><td>82</td><td>13</td></tr> <tr> <td>9**</td><td>3dd 1000</td><td>26</td><td>4</td></tr> <tr> <td>10**</td><td>3dd 1500</td><td>39</td><td>3</td></tr> <tr> <td>11**</td><td>3dd 1750</td><td>42</td><td>4</td></tr> </tbody> </table>	T	Dosis (mg)	C _{tot}	C _{vrij}	Pre-BC	3dd 1000	83	9	2*	3dd 1000	66	15	5*	3dd 1000	82	13	9**	3dd 1000	26	4	10**	3dd 1500	39	3	11**	3dd 1750	42	4	- Deze patiënte gebruikte zowel valproïnezuur als fenytoïne. De valproïnezuurconcentratie kan dalen ten gevolge van enzyminductie. Doordat de dosering van beide geneesmiddelen werd aangepast na de ingreep, is niet duidelijk wat de invloed van RYGB op de valproïnezuurconcentratie was. - De auteurs adviseren om MGA-preparaten om te zetten naar preparaten met directe afgifte. Dit kan voor valproïnezuur echter niet worden onderbouwd met de beschikbare literatuur.
T	Dosis (mg)	C _{tot}	C _{vrij}																												
Pre-BC	3dd 1000	83	9																												
2*	3dd 1000	66	15																												
5*	3dd 1000	82	13																												
9**	3dd 1000	26	4																												
10**	3dd 1500	39	3																												
11**	3dd 1750	42	4																												

		<table border="1"> <tr> <td>12**</td><td>4dd 1500</td><td>54</td><td>5</td></tr> <tr> <td>18**</td><td>4dd 1500</td><td>62</td><td>5</td></tr> </table> * weken, ** maanden Conclusies auteurs Het is belangrijk om anti-epileptica goed te monitoren o.b.v. serumconcentratie na een bariatrische ingreep. De auteurs adviseren wekelijks spiegels te bepalen in de eerste 4 weken en vervolgens maandelijks voor de volgende 3 maanden.	12**	4dd 1500	54	5	18**	4dd 1500	62	5	
12**	4dd 1500	54	5								
18**	4dd 1500	62	5								
Wolter, S et al. Valproic acid dosage in the post bariatric surgery patient. Obes Surg 2012;22:1315-1419. Conference abstract Bewijs 0	RYGB Voor BC 54kg/m² Na BC -	Een 44-jarige vrouw met epilepsie werd behandeld met valproïnezuur 300mg 2x daags en zo nodig benzodiazepinen. Voorafgaand aan een Roux-Y Gastric Bypass en 3 dagen na de operatie zijn er valproïnezuurspiegels bepaald. De resultaten toonden een significante verlaging van de valproïnezuurspiegels, van 41,9 mg/L vóór de operatie naar 31,6 mg/L na de operatie (p<0,05). Opmerkingen auteurs De auteurs suggereerden op basis van deze bevindingen dat patiënten die een bariatrische ingreep ondergaan, gemonitord moeten worden.	- Betreft een conference abstract. - BMI en/of gewicht voor en na BC zijn niet vermeld. - Onbekend is welke vorm van valproïnezuur (directe afgifte of MGA) zij gebruikten.								
Kaltsounis J, Ovido A. Intravenous Valproate Treatment of Severe Manic Symptoms After Gastric Bypass Surgery: A Case Report. Psychosomatics 2000;41:454-456. Case report Bewijs 2	Gastric bypass Voor BC 280kg Na BC -	Een 27-jarige man met een bipolaire schizoaffectieve stoornis was goed ingesteld op clozapine 125mg 2x daags. Twee dagen vóór de bariatrische chirurgie werd clozapine gestaakt en op dag 4 na de operatie weer herstart. Hierop verslechterde zijn gedrag drastisch. Op dag 13 na de operatie werd hij behandeld met intraveneus valproïnezuur 1000mg/12 uur. In de volgende 3 dagen werd de dosis verhoogd naar 2000mg/12uur en werd een spiegel van 77,4 µg/mL gemeten. Op dag 17 na de operatie werd valproïnezuur omgezet naar orale drank. In de daaropvolgende 4 dagen werd de dosering hiervan verhoogd naar 2500mg 2x daags en werd er een spiegel van 118,1 µg/mL gemeten.	- Betreft een relatief oud artikel uit het jaar 2000, mogelijk is in de tussen tijd de methode van chirurgie veranderd. - BMI en/of gewicht voor en na BC niet vermeld. - Alleen data van na de operatie beschikbaar. Mogelijk was bij het meten van de serumconcentraties na orale toediening nog geen steady state concentraties bereikt. Dit duurt gemiddeld 5-7 dagen. - Onbekend is welke vorm van valproïnezuur (directe afgifte of MGA) hij gebruikte.								

		Hierna knapte hij geleidelijk op en werd hij op dat 36 ontslagen met 2500mg 2x daags valproïnezuur (spiegel 123 µg/mL) en 325mg clozapine.	
Semion K, Dorsey J, Bourgeois J. Intravenous valproate use in bipolar II disorder after gastric bypass surgery. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 2005 Summer;17(3):427-9. Case report Bewijs 2	Gastric bypass Voor BC - Na BC -	Een 24-jarige vrouw met een bipolaire stoornis (type 2) onderging een gastric bypass operatie, waarna ze vanwege anastomose en maaglekkage gedurende een maand geen orale medicatie mocht innemen. Voor de ingreep was ze ingesteld op bupropion 200mg/dag verlengde afgifte, paroxetine 40mg 4xdaags, valproïnezuur 500mg (ochtend) en 250mg, topiramaat 100mg, zolpidem 10mg en alprazolam 0,25-0,5 mg elke 6 uur. Haar laatste episode was 2 jaar voor de ziekenhuisopname. Twee dagen na het eerste consult namen haar stemmingsklachten toe, waarna gestart werd met intraveneus valproïnezuur 250 mg 3x daags. Binnen 3 dagen vertoonde ze minder labiliteit. 5 dagen na het starten werd een valproïnezuurspiegel van 34 µg/dL gemeten.	- BMI en/of gewicht voor en na BC niet vermeld. - Complexe casus met veel medicatie - Omgerekend komt 34 µg/dL overeen met 0,34 mg/L. Mogelijk is de eenheid fout genoteerd. Een serumconcentratie van 0,34mg/L is subtherapeutisch voor zowel vrije fractie als totale fractie valproïnezuur. - Verwacht wordt dat valproïnezuur een directe afgifte preparaat betreft, omdat niet is beschreven dat het een MGA-preparaat is.

Overig

Bron	BMI/kg	Resultaten	Opmerkingen
SPC Depakine Enteric, maagsapresistente tabletten (28-05-2024)*		Geen informatie over bariatrische chirurgie.	De fabrikanten adviseren om valproïnezuurspiegels te bepalen bij een dosering vanaf 35 mg/kg.
Federatie Medisch Specialisten Richtlijnendatabas e Epilepsie		Geen informatie over bariatrische chirurgie.	Het routinematig bepalen van serumspiegels van anti-epileptica wordt niet standaard aanbevolen. Wel wordt aanbevolen serumspiegels te monitoren wanneer potentieel belangrijke veranderingen in farmacokinetiek te verwachten zijn.

* Hetzelfde geldt voor SPC Depakine SPC chronosphere granulaat met gereguleerde afgifte, Depakine poeder voor injectie, Depakine suikervrije stroop.

PICO

P(atient)	Patiënten die een bariatrische ingreep hebben gehad
I(ntervention)	Valproïnezuur
C(omparison / Control)	Patiënten zonder bariatrische ingreep
O(utcome)	Farmacokinetische en farmacodynamische parameters

In- en exclusiecriteria

Inclusie:

- Voldoet aan PICO
- Voldoet aan PICO op de controlegroep na

Exclusie:

- Dierstudies
- In vitro studies

Zoektermen**Pubmed**

Datum: 29-05-2024

Search #	Zoektermen
#1	(valproic acid OR valproate) AND (bariatric surgery OR gastric sleeve OR gastric banding OR gastric bypass OR jejunioleal bypass OR biliopancreatic bypass)

Embase

Datum: 29-05-2024

Search #	Zoektermen
#1	('valproic acid'/exp OR valproic acid) AND ('bariatric surgery'/exp OR bariatric surgery OR 'gastric sleeve'/exp OR gastric sleeve OR 'gastric banding'/exp OR gastric banding OR 'gastric bypass'/exp OR gastric bypass OR 'jejunoileal bypass'/exp OR jejunoileal bypass OR 'biliopancreatic bypass'/exp OR biliopancreatic bypass)