

Obesitas met BMI ≥ 40 kg/m²: Valproïnezuur

BMI, Body Mass Index; IBW, Ideal Body Weight; PD, farmacodynamie; PK, farmacokinetiek; TBW, Total Body Weight.

Conclusie

Op basis van de beperkte literatuur zijn er geen aanwijzingen gevonden dat de farmacokinetiek van oraal valproïnezuur is gewijzigd bij patiënten met obesitas met BMI ≥ 40 kg/m². Er is geen literatuur beschikbaar naar de invloed van obesitas met BMI ≥ 40 kg/m² op de farmacokinetiek van rectaal en parenteraal valproïnezuur.

Over het algemeen wordt valproïnezuur gedoseerd op geleide van effecten en bijwerkingen en spiegelbepaling (voor de indicatie epilepsie enkel bij doseringen vanaf 35 mg/kg lichaamsgewicht; voor de indicatie bipolaire stoornis routinematig [1]). Dit is bij obesitas met BMI ≥ 40 kg/m² niet anders. Daarom wordt besloten dat er geen actie nodig is.

[1] TDM Monografie Valproïnezuur. Beschikbaar via: [Valproïnezuur \(tdm-monografie.org\)](https://tdm-monografie.org). Laatst geraadpleegd 16 juli 2024.

Beslissing werkgroep	Wijziging PK/PD?	Actie	Datum
Oraal	Onbekend	Nee	23-09-2024
Parenteraal	Onbekend	Nee	23-09-2024
Rectaal	Onbekend	Nee	23-09-2024

Literatuur

Onderbouwend

Bron	BMI/kg	Resultaten	Opmerkingen
-			

Overig

Bron	BMI/kg	Resultaten	Opmerkingen
Suemaru K, Kawasaki H, Yasuhara K, Yao K, Furuno K, Kawakami Y, et al. Steady-state serum concentrations of carbamazepine and valproic acid in obese and lean patients with epilepsy. Okayama University. 1998. Volume 52, issue 3.	BMI-gemiddel de per groep (bij de valproïne zuur groep): Groep laag gewicht (lean) (n=6): 17.6±0.6 kg/m ²	In deze studie is de relatie tussen BMI en serumconcentraties van valproïnezuur onderzocht. Patiënten werden op basis van BMI ingedeeld in één van de drie groepen: laag gewicht (BMI < 20 kg/m ²), normaal gewicht (BMI 20-25 kg/m ²), en obesitas (BMI > 25 kg/m ²). Patiënten kregen gedurende vier weken valproïnezuur 800 mg per dag. De patiënten (n=17) waren gediagnosticeerd met gegeneraliseerde epilepsie. Resultaten Valproïnezuur topspiegels waren significant gecorreleerd met <i>ideal body weight</i> (IBW) (R=0.643, P<0.05), maar niet	In deze studie worden ook kinderen/jongvolwassenen meegenomen (leeftijd 15-29 jaar). Gemiddeld waren de patiënten in de valproïnezuurgroep echter volwassen (20,5 jaar). In deze studie is IBW berekend met de formule: IBW = 22 x hoogte ² (kg). Patiënten met een BMI 25 > kg/m ² werden gecategoriseerd tot de obesitasgroep. Volgens de

Farmacokinetische (PK) studie. Oraal	Groep normaal gewicht (normal) (n=6): 21.4±0.8 kg/m ² Groep obesitas (obese) (n=5): 26.6±0.8 kg/m ²	met <i>total body weight</i> (TBW) (R=0.448, P=niet significant) of BMI (R=0.404, P=niet significant). Er werden geen significante verschillen in valproïnezuur serumconcentraties gevonden tussen de drie groepen (normal: 79.3±2.5 µg/ml; obese: 79.3±5.1 µg/ml; lean: 78.3±6.6 µg/ml). Alle concentraties bevonden zich binnen de therapeutische range van 50-100 microgram/ml. Opmerkingen auteurs De resultaten suggereren dat valproïnezuur gedoseerd moet worden op basis van IBW. Bij obese patiënten dient valproïnezuur gemonitord te worden.	huidige normen valt deze BMI echter onder de categorie overgewicht, en niet onder obesitas. Het is onduidelijk of er obese patiënten met BMI ≥ 40 kg/m ² in de obese groep zaten; gezien het gemiddelde en SD is dat niet waarschijnlijk. Het ontbreken van een effect van BMI in deze studie zegt hierdoor weinig over het al dan niet aanwezig zijn van een effect van obesitas met BMI ≥ 40 kg/m ² .
Kuranari M, Chiba S, Ashikari Y, Kodama Y, Sakata T, Takeyama M. Clearance of phenytoin and valproic acid is affected by a small body weight reduction in an epileptic obese patient: a case study. J Clin Pharm Ther. 1996 Apr;21(2):83-7. Case study Oraal	BMI: 36,3 kg/m ² Lichaamsgewicht: 93 kg	Een 19-jarige vrouw werd opgenomen voor een obesitasbehandeling. Haar medicamenteuze behandeling (al vijf maanden gaande) bestond uit fenobarbital 100 mg/dag, fenytoïne 350 mg/dag, valproïnezuur 800 mg/dag en carbamazepine 800 mg/dag (allen oraal). Op vijf verschillende tijdstippen, verspreid over een periode van 40 dagen, werden bloedmonsters afgenomen om de serumconcentraties van alle anti-epileptica te meten. Tijdens de opname viel de patiënte 7 kg af. Resultaten Voor fenytoïne en valproïnezuur werd een relatie gevonden tussen klaring en lichaamsgewicht (valproïnezuur, R=0.785). Daarnaast werd voor valproïnezuur een positieve relatie vastgesteld tussen klaring en het verdelingsvolume (R=0.831). Opmerkingen auteurs Het is mogelijk dat (lichte) gewichtsafname invloed kan hebben op de farmacokinetiek van valproïnezuur.	BMI van de patiënt is kleiner dan 40 kg/m ² . Het is onduidelijk of er ook een correlatie is tussen BMI en farmacokinetische parameters van valproïnezuur. Valproïnezuur heeft een interactie met zowel fenytoïne als carbamazepine. Onbekend in welke mate dit invloed had op elkaar tijdens de gewichtsafname.
SmPC Depakine chrono(sphere) tabletten*		Geen informatie over obesitas met BMI ≥ 40 kg/m ²	
<u>Valproïnezuur</u> (tdm-monografie.org), 8-3-2019		Geen informatie over obesitas met BMI ≥ 40 kg/m ²	

*Idem voor SmPC Natriumvalproaat chrono tabletten (Aurobindo, CF, Sandoz, Teva)

PICO

P(atient)	Patiënten met obesitas met BMI ≥ 40 kg/m ²
I(ntervention)	Valproïnezuur
C(omparison / Control)	Patiënten zonder obesitas (BMI 18,5-25 kg/m ²)
O(utcome)	Farmacokinetische en farmacodynamische parameters

In- en exclusiecriteria

Inclusie:

- Voldoet aan PICO

Exclusie:

- Dierstudies
- In vitro studies

Zoektermen

Pubmed

Datum: 05-07-2024

Search #	Zoektermen
#1	("valproic acid" OR "sodium valproate" OR "valproate sodium" OR valproate) AND (obes* OR "extrem* obes*" OR "morbid* obes*" OR overweight* OR "overweight " [MeSH] OR "extremely overweight")

Embase

Datum: 05-07-2024

Search #	Zoektermen
#1	('valproic acid'/exp OR valproic acid OR 'valproate'/exp OR valproate OR 'valproate sodium'/exp OR 'valproate sodium' OR 'sodium valproate'/exp OR 'sodium valproate') AND (obes* OR 'obesity'/exp OR 'extreme obesity'/exp OR 'extrem* obes*' OR 'morbid obesity'/exp OR 'morbid* obes*' OR 'overweight'/exp OR overweight* OR 'extremely overweight')