

Niet routinematig staken vóór de operatie

Valproïnezuur en bloedingen bij (neuro)chirurgische ingrepen

Geeft het gebruik van valproïnezuur aanleiding tot een verhoogde kans op bloedingscomplicaties bij (neuro)chirurgische ingrepen?

P.M.L.A. van den Bemt,
ziekenhuisapotheker,
Ziekenhuisapothek Midden-Brabant
TweeSteden ziekenhuis en
St. Elisabeth Ziekenhuis, Tilburg
C.C. Tijssen, neuroloog,
St. Elisabeth Ziekenhuis, Tilburg

Valproïnezuur is een breed inzetbaar anti-epilepticum dat bij verschillende vormen van epilepsie (primair gegeneraliseerde en partiële aanvallen) tot de middelen van eerste keus behoort. Het exacte werkingsmechanisme is onbekend. Vermoedelijk wordt de cerebrale en cerebellaire concentratie van de neurotransmitter gamma-aminoboterzuur (GABA) verhoogd door remming van de afbraak of door beïnvloeding van de GABA-receptor. De belangrijkste bijwerkingen zijn maagdarfstoornissen, tremor, gewichtstoename, haaruitval, ovariumcysten en leverfunctiestoornissen. Daarnaast kan valproïnezuur de bloedingstijd verlengen door beïnvloeding van de trombocyten-aggregatie, alsmede door het veroorzaken van trombocytopenie. Deze laatste bijwerking roept de vraag op of gebruik van valproïnezuur rondom (neuro)chirurgische ingrepen aanleiding geeft tot een verhoogde kans op bloedingscomplicaties. In dit artikel wordt gepoogd aan de hand van een systematisch literatuuroverzicht deze vraag te beantwoorden. Daarbij zal tevens ingegaan worden op de

consequenties voor het anti-epileptica beleid rondom (neuro)chirurgische ingrepen: wel of niet overzetten van valproïnezuur op een anti-epilepticum dat geen invloed heeft op de bloedstolling.

Methode

Er is naar literatuur gezocht met behulp van de PubMed-service MeSH (zoektermen: 'valproic acid' and 'hemorrhage'). Van de gevonden artikelen zijn handmatig de referenties doorzocht op bruikbare artikelen. Alleen Engelstalige artikelen zijn meegenomen. Alleen gecontroleerde klinische onderzoeken, (prospectieve of retrospectieve) cohortonderzoeken en 'case-control'-onderzoeken werden geïncludeerd.

Resultaat

Er werden vier retrospectieve cohortonderzoeken gevonden [1-4] en zes 'case-reports' [5-10]. Op de case-reports zal niet nader worden ingegaan. In tabel 1 staan de onderzoeken samengevat. Omdat geen gecontroleerde klinische onderzoeken zijn gevonden, ligt de mate van bewijs op niveau 2 (tabel 2). →

Tabel 2

NIVEAU EN MATE VAN BEWIJS

Niveau van bewijs	Mate van bewijs
1	1 systematisch review of ten minste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde gerandomiseerde, dubbelblind gecontroleerde, klinische onderzoeken van voldoende omvang en consistentie
2	ten minste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde gerandomiseerde, klinische onderzoeken van matige kwaliteit of onvoldoende omvang of ander vergelijkend onderzoek (niet-gerandomiseerd, vergelijkend cohortonderzoek, 'case-control'-onderzoek)
3	niet-vergelijkend onderzoek
4	mening van deskundigen

Tabel 1

ONDERZOEKEN NAAR BLOEDVERLIES BIJ CHIRURGISCHE INGEPEN TEN GEVOLGE VAN VALPROÏNEZUUR

Referentie	Type onderzoek en patiëntenkenmerken	Aantal patiënten	Resultaten	Significantie	Aanbevelingen auteurs
1	retrospectief statusonderzoek chirurgie voor epilepsie; gemiddelde leeftijd 29 jaar; 45% man; dosis van alle anti-epileptica verlaagd tot helft op dag voor operatie	87	<i>geschat bloedverlies</i> : 352 ml in valproïnezuurgroep, 315 ml in controlegroep <i>berekend bloedverlies</i> : 413 ml in valproïnezuurgroep, 344 ml in controlegroep <i>postoperatief aantal transfusies</i> : 4 in valproïnezuurgroep, 2 in controlegroep	NS NS NS	valproïnezuur niet staken voor ingreep
	retrospectief statusonderzoek chirurgische correctie van neuromusculaire scoliose; gemiddelde leeftijd 13,9 jaar; 56% man; 16% valproïnezuurgebruikers	139	<i>postoperatief bloedverlies</i> : 358 ml/10 kg in valproïnezuurgroep, 287 ml/10 kg in controlegroep <i>hoeveelheid toegediende bloedproducten op eerste dag postoperatief</i> : 0,5 in valproïnezuurgroep, 0,2 in controlegroep; <i>hoeveelheid toegediend bloedproduct op dag ingreep</i> : 0,7 in valproïnezuurgroep, 0,4 in controlegroep <i>'packed cells' postoperatief</i> : 86 ml/10 kg in valproïnezuurgroep, 2,7 ml/10 kg in controlegroep N.B. bij logistische regressie bleek intraoperatief bloedverlies gecorreleerd te zijn met instrumenten, chirurg en trombocytenaantal en bleek postoperatief bloedverlies gecorreleerd te zijn met de diagnose 'cerebral palsy'. Het aantal bloedproducten was gecorreleerd met intraoperatief bloedverlies en met valproïnezuurgebruik	p = 0,078 p = 0,076 p = 0,04 p = 0,031	valproïnezuur alleen preoperatief staken indien indien stollingsstatus afwijkingen vertoont
3	retrospectief statusonderzoek corticale resectie in verband met epilepsie of tumor; allemaal anti-epilepticagebruikers; 1 neurochirurg; gemiddelde leeftijd 30 jaar; 50% man	313 (111 valproïnezuurgebruikers)	<i>intraoperatief bloedverlies</i> : 250 ml in valproïnezuurgroep, 336 ml in controlegroep (respectievelijk 319 ml en 346 ml in polytherapiegroepen) <i>kleine hoeveelheden postoperatief bloedverlies</i> : bij 23% in valproïnezuurgroep, bij 30% in controlegroep <i>couperen bloedverlies</i> : 1511 ml kristalloïden in valproïnezuurgroep, 1842 ml in controlegroep (respectievelijk 1858 ml en 1751 ml in polytherapiegroepen) <i>postoperatieve transfusies</i> : 2 in valproïnezuurgroep, 0 in controlegroep	NS NS p = 0,125	valproïnezuur niet staken voor ingreep
4	retrospectief statusonderzoek spinale fusie in verband met scoliose bij 'cerebral palsy'; gemiddelde leeftijd 14 jaar; 38% man	114 (73 zonder anti-epileptica, 23 met polytherapie (2 valproïnezuurgebruikers) en 18 met valproïnezuur als monotherapie)	<i>bloedverlies</i> : 38,6 ml/kg in valproïnezuurgroep, 30,0 ml in polytherapiegroep, 22,8 ml in controlegroep <i>transfusies</i> : 5,5 eenheden in valproïnezuurgroep, 3,9 in polytherapiegroep, 2,8 in controlegroep preoperatief gemeten bloedingstijd voorspelde toegenomen bloedverlies bij 44% van de patiënten	significant onbekend	vooraf bloedingstijd, protrombinetijd en partiële tromboplastinetijd bepalen; indien mogelijk valproïnezuur 1 maand voor OK vervangen door ander anti-epilepticum



PIJNSTILLER

Tramadoltabletten die één keer per dag worden ingenomen zijn even effectief als tabletten die men twee keer per dag moet gebruiken. Dit meldde persbureau Reuters op 22 januari 2003. Een Europees fase-III-onderzoek vergeleek de beide toedieningsvormen bij 431 patiënten van 40 tot 75 jaar met matige tot ernstige pijn bij osteoarthritis. De eenmaal daagse toedieningsvorm stilde 24 uur lang de pijn, met minder bijwerkingen dan de andere vorm. De fabrikant wil deze tabletten in het eerste kwartaal van 2003 in Europa laten registreren. Ook in de Verenigde Staten is een onderzoek van start gegaan naar de eenmaal daagse variant. Hier hoopt men op registratie in het einde van 2003. In Taiwan blijkt tramadol populair te zijn bij drugsgebruikers, deelde Reuters Health op dezelfde dag mee. In 2001 onderschepte men in Taiwan slechts 240 gram, in 2002 werd 140 kilogram in beslag genomen. Voor een deel is de tramadol afkomstig uit China, waar het zonder recept te verkrijgen is.

FARMACOTHERAPIE HIV-PATIËNTEN AFGENOMEN

Monique de Maat beschrijft in haar proefschrift "Pharmacotherapy and clinical pharmacology of antiretroviral drugs in HIV-infected patients" de farmacotherapie van poliklinische en klinische HIV-patiënten. En ook heeft zij onderzoek gedaan naar het veelgebruikte antiretrovirale middel nevirapine. De farmacokinetiek van de non-nucleoside reversetranscriptaseremmer nevirapine is beschreven inclusief de factoren die deze beïnvloeden evenals de relaties tussen de blootstelling aan nevirapine en andere patiëntkarakteristieken en de geobserveerde toxiciteit. Zij concludeert dat de laatste jaren twee- en drievoudige antiretrovirale therapie is afgenomen en veranderd in viervoudige of zelfs complexere therapie. Ook vond zij dat volledig inzicht in het geneesmiddelgebruik door de behandelend huisarts en specialist heel belangrijk is bij de behandeling van HIV-geïnfecteerde patiënten. Door informatie-uitwisseling tussen de openbare apotheek en de behandelend internist nam het aantal subtherapeutische concentraties af en ook het aantal geneesmiddelinteracties. Nevirapine is vrij nieuw op de Nederlandse markt en er is een aanzienlijke kans op geneesmiddelinteracties. Belangrijkste bijwerkingen zijn huiduitslag en levertoxiciteit in de vorm van stijging in de (concentraties van de) transaminasen ASAT en ALAT.

De Maat promoveerde op 12 december 2002 aan de faculteit Farmacie van de Universiteit Utrecht. Haar promotors waren prof. dr. J.H. Beijnen en prof. dr. A. de Boer.

De resultaten van de onderzoeken zijn verdeeld: twee onderzoeken laten geen invloed van valproïnezuur zien [1,3], één onderzoek laat wel invloed op bepaalde eindpunten zien en op andere eindpunten niet [2] en één onderzoek laat zien dat valproïnezuur meer bloedverlies veroorzaakt [4].

Conclusie

De resultaten overwegende, wordt aanbevolen valproïnezuur niet routinematig te staken voor (neuro)chirurgische ingrepen. Wel is het belangrijk vooraf de stollingsstatus (trombocytenaantal, protrombinetijd, APTT en bloedingstijd) te bepalen en bij patiënten met stollingsstoornissen zo mogelijk valproïnezuur te vervangen door een ander anti-epilepticum. Volgens sommigen dient dit minimaal 1 maand voor een geplande ingreep te gebeuren [2, 4]. Vermoedelijk hangt deze aanbeveling samen met een benodigd herstel van de plaatjesfunctie [1]. Omtrent de tijdsduur die hiervoor nodig is, is in de literatuur verder geen onderbouwing terug te vinden •

LITERATUUR

- 1 Ward MM, Barbaro NM, Laxer KD, et al. Preoperative valproate administration does not increase blood loss during temporal lobectomy. *Epilepsia* 1996;37:98-101.
- 2 Winter SL, Kriel RL, Navacheck TF, et al. Perioperative blood loss: the effect of valproate. *Pediatr Neurol* 1996;15:19-22.
- 3 Anderson GD, Lin YX, Berge C, et al. Absence of bleeding complications in patients undergoing cortical surgery while receiving valproate treatment. *J Neurosurg* 1997;87:252-6.
- 4 Chambers HG, Weinstein CH, Mubarak SJ, et al. The effect of valproic acid on blood loss in patients with cerebral palsy. *J Pediatr Orthopaed* 1999;19:792-5.
- 5 Raghuvver TS, Srinivasa R, Chandrasekhara MK. Valproate induced bleeding. *Ind Pediatr* 1989;26:596-7.
- 6 Rangathan C, Verma NP, Diaz FC. Valproate and epilepsy surgery. *J Epilepsy* 1993;6:142-4.
- 7 Tam DA, Myer EC. Vitamin K-dependent coagulopathy in a child receiving anticonvulsant therapy. *J Child Neurol* 1996;11:244-6.
- 8 Gil-Fernández JJ. Analysis of surgical blood loss and number of blood transfusions after temporal lobe resection performed in adults with epilepsy receiving valproate (VPA) in the immediate preoperative period. *Epilepsia* 1997;38:1257-8.
- 9 Proulle V, Masnou P, Cartron J, Kaplan C, Ajzenberg N, Tchernia G, Dreyfus M. GPIIb/IIIa as a candidate target for anti-platelet autoantibody occurring during valproate therapy and associated with perioperative bleeding. *Thromb Haemost* 2000;83:175-6.
- 10 Sleiman C, Raffy O, Roué C, et al. Fatal pulmonary hemorrhage during high-dose valproate monotherapy. *Chest* 2000;117:613.