

# Desmopressine preoperatief vermindert bloedverlies bij SSRI-gebruikers: gerandomiseerd, placebogecontroleerd, dubbelblind onderzoek

S.C. Marczinski, Y.G. van der Meer, M. van der Beek en A.C.G. Egberts

## Kernpunten

- Selectieve serotonineheropnameremmers zijn geassocieerd met een significant toegenomen risico op bloedingen en een verhoogde behoefte aan bloedtransfusies tijdens een operatie.
- Preoperatieve toediening van desmopressine is effectief (peri- en postoperatief bloedverlies nemen af) bij een groot scala aan afwijkingen in de primaire hemostase (door acetylsalicylzuur, heparine, uremie enzovoort).
- Dit onderzoek toont dat desmopressine preoperatief toegediend ook effectief is in het reduceren van peroperatief bloedverlies bij patiënten die tot vlak voor de operatie selectieve serotonineheropnameremmers gebruiken.

Eind jaren tachtig zijn de selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) geïntroduceerd voor de behandeling van depressie. Vanwege mildere bijwerkingen, een eenvoudiger doseringsregime en een geringere toxiciteit bij overdosering ten opzichte van de tricyclische antidepressiva, worden deze middelen tegenwoordig wereldwijd zeer frequent voorgeschreven, hoewel de effectiviteit niet beter is dan die van de tricyclische antidepressiva. Het werkingsmechanisme van SSRI's bij depressie berust mogelijk op remming van de heropname van serotonine in het centraal zenuwstelsel. Perifeer komt serotonine onder meer voor in de bloedplaatjes en speelt het een rol bij de bloedplaatjesaggregatie. Doordat SSRI's ook de heropname van serotonine in de bloedplaatjes remmen, kan het gebruik van deze middelen leiden tot verminderde trombocytanaggregatie en daarmee tot een verhoogde bloedingsneiging [1]. Deze relatie werd in een aantal epidemiologische onderzoeken bevestigd [2-5]. Recent is uit een retrospectief follow-up-onderzoek gebleken dat het gebruik van SSRI's geassocieerd is met een significant toegenomen risico op bloedingen en een verhoogde behoefte aan bloedtransfusies [6].

Desmopressine is een synthetisch vasopressinederivaat; het heeft naast een sterk en lang aanhoudend antidiuretisch effect ook invloed op de hemostase door verhoging van de spiegels van factor VIII en Von Willebrand-factor. Preoperatieve toediening van desmopressine is effectief (afname peri- en postoperatief bloedverlies) bij een groot scala aan afwijkingen in de primaire hemostase (als gevolg van acetylsalicylzuur, heparine, uremie enzovoort) [7-9]. Voor SSRI's is dit nog niet aangetoond.

Het doel van het huidige onderzoek is het effect van desmopressine op het peroperatieve bloedverlies te bepalen bij patiënten die tot vlak voor de operatie SSRI's gebruiken.

## Abstract

*Preoperative desmopressin reduces haemorrhage in SSRI utilisers; randomised, placebo-controlled, double-blind trial*

### Objective

The objective of this study was to determine whether desmopressin has the ability to reduce blood loss during surgery in patients treated with selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs). SSRIs increase the risk of bleeding and the need for blood transfusion during surgery.

### Design

A randomized, double-blind, placebo-controlled study.

### Methods

The study was conducted among patients aged over 18 who started an SSRI at least two weeks before orthopaedic, abdominal or breast surgery. 28 Patients were included. Patients were randomised to receive either desmopressin 0.3 µg/kg (n = 14) or placebo (n = 14). The blood transfusion, the fluid requirements and blood loss during surgery and drainage after surgery were assessed.

### Results

Patients treated with desmopressin lost significantly ( $p < 0.05$ ) less blood than those receiving a placebo (251 ml versus 504 ml, respectively). No significant differences in blood transfusion ( $p = 1.00$ ), fluid requirements ( $p = 0.84$ ) and drainage after surgery ( $p = 0.65$ ) were observed between the groups.

### Conclusion

Desmopressin reduces blood loss during orthopaedic, abdominal and breast surgery in patients treated with SSRIs.

*PW Wetenschappelijk Platform. 2007;1(3):60-63*

## Methoden

### Onderzoekspopulatie

De onderzoekspopulatie bestond uit patiënten uit Ziekenhuis Gelderse Vallei te Ede. Tijdens het preoperatieve spreekuur werd het onderzoek, indien de patiënt voldeed aan de inclusiecriteria, besproken met de patiënt. Geïnccludeerd werden patiënten ouder dan 18 jaar, die een serotonerg antidepressivum gebruikten, minimaal gestart twee weken voor de operatie, tot op de dag van de operatie, die mammachirurgie, een abdominale of een orthopedische operatie ondergingen. Tot de serotonerge antidepressiva werden gerekend: citalopram, clomipramine, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, sertraline en venlafaxine. Geëxcludeerd werden patiënten met een instabiele coronaire ziekte, die een laparoscopische ingreep ondergingen, met hyponatriëmie

**Tabel 1****Patiëntenkarakteristieken**

Karakteristiek	Placebo (n = 14)	Desmopressine (n = 14)
Leeftijd (jaar)	49,1 ± 12,1	54,2 ± 14,9
Geslacht, aantal (%)		
• man	2 (14,3)	0 (0)
• vrouw	12 (85,7)	14 (100)
Gewicht (kg) <sup>□</sup>	84,8 ± 19,7	76,2 ± 11,2
Type operatie, aantal (%)		
• abdominale chirurgie	8 (57,1)	8 (57,1)
• mammachirurgie	2 (14,3)	2 (14,3)
• orthopedie	4 (28,6)	4 (28,6)
Preoperatief hematocriet (l/l) <sup>□</sup>	0,42 ± 0,02	0,41 ± 0,03
Preoperatief hemoglobine (mmol/l) <sup>□</sup>	8,6 ± 0,5	8,3 ± 0,8
Preoperatief trombocyten (aantal/nl) <sup>□</sup>	283,7 ± 55,0	342,4 ± 124,9
Preoperatief natrium (mmol/l) <sup>□</sup>	138,5 ± 3,2	137,5 ± 2,6
Preoperatief ureum (mmol/l) <sup>□</sup>	4,7 ± 2,8	4,8 ± 1,4

<sup>□</sup> gemiddelde ± SD

**Tabel 2****Eindpunten**

Eindpunt	Placebo <sup>□</sup>	Desmopressine <sup>□</sup>	p
Peroperatief bloedverlies (ml)	504; 50-2100	251; 2-1330	0,05
Bloedtransfusies (ml)	0; 0-0	0; 0-0	1,00
Peroperatieve infusiebehoefte (ml)	1836; 1000-3000	1950; 0-5000	0,84
Vershil pre- en postoperatief hemoglobine (mmol/l)	1,4; 0,3-2,8	1,5; -0,1-2,7	0,68
Drainproductie (ml)	155; 0-775	138; 0-500	0,65

<sup>□</sup> gemiddelde; spreiding

(natrium < 130 mmol/l), die spinale anesthesie kregen tijdens de operatie (epidurale route was alleen toegestaan voor postoperatieve pijnbestrijding), met stoornissen in de primaire hemostase en bij gebruik van ijzer, heparine, acetylsalicylzuur, orale anticoagulantia en methotrexaat.

Het gebruik van andere geneesmiddelen die het bloedingsrisico verhogen – zoals laag-moleculair-gewicht heparines (LMWH's) en NSAID's – was toegestaan tijdens dit onderzoek, aangezien deze middelen zeer veel gebruikt worden en daardoor ongeveer gelijke aantallen in beide groepen te verwachten waren.

Het onderzoeksprotocol werd goedgekeurd door de Medisch Ethische Commissie van het Universitair Medisch Centrum Utrecht. Na het tekenen van het toestemmingsformulier werd de patiënt gerandomiseerd voor de placebo- (natriumchloride 0,9 %) of de desmopressinebehandeling, met behulp van vooraf gemaakte randomisatielijsten. Er werd gestratificeerd voor het type operatie. Desmopressine werd gedoseerd op basis van het lichaamsgewicht. De patiënten kregen standaard 30 µg desmopressine. Bij een lichaamsgewicht minder dan 50 kg werd 15 µg gegeven en bij meer dan 100 kg 45 µg. Een dag voor de operatie werd de onderzoeks-

medicatie afgeleverd in de vorm van een of twee ampullen. Zowel de placebo- als de desmopressineampullen werden geproduceerd door de productieafdeling van de ziekenhuisapotheek en voorzien van eenzelfde etiket. Hierdoor wist niemand op de operatieafdeling of de patiënt gerandomiseerd was voor een behandeling met placebo of met desmopressine.

### Eindpunten

Het primaire eindpunt was het peroperatieve bloedverlies. Dit werd vastgesteld door de anesthesiemedewerker door het wegen van de gazen, de hoeveelheid bloed in de zuigers en het geschatte overige bloedverlies. Secundaire eindpunten waren het aantal bloedtransfusies (aantal packed red cells en autoloog bloed), de infusiebehoefte tijdens de operatie (natriumchloride 0,9 % en hydroxyethylzetmeel 6 %), het verschil tussen de hemoglobinewaarde pre- en postoperatief en de drainproductie tot 48 uur na start van de operatie [6].

### Analyse

Bij de berekening van het beoogde aantal patiënten die geïnccludeerd dienden te worden, werden de volgende aannames gedaan, gebaseerd op het onderzoek van Movig e.a. [6]:

- een verschil van gemiddeld 400 ml peroperatief bloedverlies tussen beide groepen werd gedefinieerd als klinisch significant;
- een standaarddeviatie voor het peroperatieve bloedverlies van 1200 ml;
- een power van 80 % en  $\alpha = 0,05$ .

In totaal dienden 300 patiënten geïnccludeerd te worden; 150 patiënten per groep.

De relatie tussen de determinant variabele (desmopressine of placebo) en de eindpunten werd niet-parametrisch getoetst met behulp van de Mann-Whitney-U-test. De statistische analyses werden uitgevoerd met het programma SPSS (versie 13.0).

### Resultaten

Het onderzoek liep van april 2005 t/m november 2006. Deze rapportage betreft de eerste 28 geïnccludeerde patiënten. In tabel 1 zijn de patiëntenkarakteristieken weergegeven. Er waren geen significante verschillen tussen beide groepen. Slechts 2 van de 28 patiënten waren van het mannelijke geslacht. Meer dan 50 % van de patiënten onderging een abdominale operatie; vaak een abdominale uterus-extirpatie.

In tabel 2 staan de primaire en secundaire eindpunten vermeld van desmopressine- en placebogroep. Het gemiddelde peroperatieve bloedverlies in de placebogroep was 504 ml versus 251 ml in de desmopressinegroep ( $p = 0,05$ ).

In beide groepen werden geen bloedtransfusies (packed red cells en autoloog bloed) gegeven. De gemiddelde hoeveelheid vloeistof die toegediend werd in de placebogroep was 1836 ml, versus 1950 ml in de desmopressinegroep. Het verschil tussen de hemoglobinewaarde

pre- en postoperatief was in de placebogroep 1,4 mmol/l, versus 1,5 mmol/l in de desmopressinegroep. De gemiddelde drainproductie tot 48 uur na start van de operatie was in de placebogroep 155 ml, versus 138 ml in de desmopressinegroep. De verschillen in de secundaire eindpunten zijn niet statistisch significant.

### Beschouwing en conclusie

Uit dit onderzoek blijkt dat desmopressine effectief is in het reduceren van het peroperatief bloedverlies bij patiënten die tot vlak voor de operatie SSRI's gebruiken.

Aanleiding voor ons onderzoek was het retrospectieve follow-up-onderzoek van Movig e.a. dat liet zien dat het peroperatieve gebruik van een SSRI geassocieerd is met een significant toegenomen hoeveelheid bloedverlies en behoefte aan bloedtransfusies [6]. In de psychiatrie worden SSRI's veel voorgeschreven bij angststoornissen en depressieve stoornissen. Psychiaters achten het tijdelijk stoppen van een SSRI ongewenst in verband met de kans op ontwenningssverschijnselen en de noodzaak een patiënt daarna opnieuw te moeten instellen. In Ziekenhuis Gelderse Vallei wordt profylactisch desmopressine gegeven aan patiënten bij wie de operateur niet onder acetylsalicylzuur wil opereren in verband met het risico op te veel bloedverlies. Uit een aantal onderzoeken is namelijk gebleken dat preoperatief toegediend desmopressine aan patiënten die acetylsalicylzuur hadden gebruikt, effectief is in het reduceren van het aantal bloedtransfusies en het bloedverlies pre- en postoperatief [8, 9]. Voor SSRI's was dit tot heden nog niet uitgezocht.

Het exacte mechanisme van het effect van desmopressine bij patiënten met een defect in de primaire hemostase is nog niet volledig opgehelderd. Deze patiënten hebben een defect in de primaire hemostase en normale spiegels van de stollingsfactoren en Von Willebrand-factor. Toch blijkt extra verhoging van Von Willebrand-factor te leiden tot normalisatie van de stolling. Een aantal factoren speelt hier mogelijk een rol: sterk verbeterde adhesie van de bloedplaatjes aan de vaatwand onder invloed van lokale (sub)endotheliale vrijmaking van Von Willebrand-factor en het verschijnen van zeer grote multimeren van Von Willebrand-factor die hemodynamisch stabiel zijn [10].

Desmopressine blijkt effectief in het reduceren van het peroperatieve bloedverlies bij patiënten die een SSRI gebruiken. De peroperatieve hoeveelheid vocht die nodig was, verschilde niet in beide groepen. In het onderzoek van Movig e.a. werd ook geen onderscheid waargenomen in de peroperatieve vochtbehoefte tussen patiënten die een serotonerg antidepressivum en die geen antidepressivum gebruikten [6]. Uit dat onderzoek bleek wel dat patiënten die een serotonerg antidepressivum gebruikten, significant vaker een bloedtransfusie kregen. In ons onderzoek kreeg niemand een bloedtransfusie.

Een sterk punt van ons onderzoek is de gekozen onderzoeksopzet: een gerandomiseerd, placebo-gecontroleerd, dubbelblind onderzoek.

Een ander sterk punt is de objectieve wijze waarop de eindpunten vastgesteld zijn. Alleen bij het peroperatieve bloedverlies heeft de anesthesiemedewerker het overige bloedverlies moeten schatten. De bijdrage daarvan aan het totale bloedverlies was echter minimaal, één patiënt uitgezonderd. Een beperking van dit onderzoek is het kleine aantal patiënten dat geïnccludeerd is. Op basis van deze interim-analyse is besloten het onderzoek voort te zetten en door te gaan met de inclusie totdat in totaal circa 50 patiënten geïnccludeerd zijn.

S.C. Marczynski, ziekenhuisapotheker in opleiding; Y.G. van der Meer, ziekenhuisapotheker: Apotheek Ziekenhuis Gelderse Vallei, Ede. M. van der Beek, anesthesioloog: Ziekenhuis Gelderse Vallei, Ede. A.C.G. Egberts, ziekenhuisapotheker en hoogleraar klinische farmacie: Universiteit Utrecht/Apotheek Universitair Medisch Centrum Utrecht.

Gebaseerd op de registratielezing van S.C. Marczynski.

Correspondentie: S.C. Marczynski, marczynskis@zgv.nl.

#### LITERATUUR

1 Skop BP, Brown TM. Potential vascular and bleeding complications of treatment with selective serotonin reuptake inhibitors. *Psychosomatics*. 1996;37(1):12-6.

- 2 De Abajo FJ, Rodríguez LAG, Montero D. Association between selective serotonin reuptake inhibitors and upper gastrointestinal bleeding: population based case-control study. *BMJ*. 1999;319:1106-9.
- 3 Van Walraven C, Mamdani MM, Wells PS, et al. Inhibition of serotonin reuptake by antidepressants and upper gastrointestinal bleeding in elderly patients: retrospective cohort study. *BMJ*. 2001;323:1-6.
- 4 Dalton SO, Johansen C, Møllekjær L, et al. Use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of upper gastrointestinal tract bleeding. A population-based cohort study. *Arch Intern Med*. 2003;163:59-64.
- 5 Meijer WE, Heerdink ER, Nolen WA, et al. Association of risk of abnormal bleeding with degree of serotonin reuptake inhibition by antidepressants. *Arch Intern Med*. 2004;164:2367-70.
- 6 Movig KLL, Janssen WHE, de Waal Malefijt J, et al. Relationship of serotonergic antidepressants and need for blood transfusion in orthopedic surgical patients. *Arch Intern Med*. 2003;163:2354-8.
- 7 Mannucci M. Desmopressin (DDAVP) in the treatment of bleeding disorders: the first 20 years. *Blood*. 1997;90(7):2515-21.
- 8 Sheridan DP, Card RT, Pinilla JC, et al. Use of desmopressin acetate to reduce blood transfusion requirements during cardiac surgery in patients with acetylsalicylic-acid-induced platelet dysfunction. *Can J Surg*. 1994;37(1):33-6.
- 9 Gratz I, Koehler J, Olsen D, et al. The effect of desmopressin acetate on postoperative hemorrhage in patients receiving aspirin therapy before coronary artery bypass operations. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1992;104(2):1417-22.
- 10 Levi M, Koopman MMW, Briët E. Farmacotherapeutische mogelijkheden voor correctie van stoornissen in de primaire hemostase. *Ned Tijdschr Geneesk*. 1999;143(7):347-51.

## NEDERLANDS FARMACEUTISCH ONDERZOEK IN DE INTERNATIONALE LITERATUUR

# Farmaco-economie en farmacogenetica bij ACE-remmers

Maarten Postma

Het onderzoek van de farmaco-economie bij farmacogenetische tests om de behandelingsrespons te kunnen voorspellen, staat nog in de kinderschoenen. De literatuur op dit gebied is nog bijna op de vingers van twee handen te tellen.

Samen met onder andere drie Nederlandse co-auteurs onderzocht Costa-Scharplatz de kosteneffectiviteit van farmacogenetische tests om de respons op ACE-remmertherapie te voorspellen. Daartoe werd een subanalyse verricht op de reeds bestaande klinische studie Ramipril Efficacy in Nephropathy (REIN). De REIN-studie werd destijds opgezet door het Mario Negri Instituut in Italië om de werkzaamheid van ramipril bij niet-diabetische nefropathie te vergelijken met standaard bloeddrukverlagende therapie. Systematische reviews suggereerden reeds eerder dat het I/D-polymorfisme van het angiotensine-converterend enzym (ACE) mogelijk het effect modificeert van de specifieke nierbescherming door een ACE-remmer. Deze modificatie bleek ook uit de REIN-studie.

In de nu gepubliceerde substudie van REIN werd onderzocht of het kosteneffectief is te testen op I/D-polymorfisme alvorens de therapie in te zetten. In het bijzonder zouden dragers van DD en DI met een ACE-remmer behandeld kunnen worden, terwijl II-dragers als alternatief beter af zouden zijn met een duurdere remmer van angiotensine II. In het ontwikkelde farmaco-economische model wordt overigens verondersteld dat bij prikkelhoest altijd de ACE-remmerbehandeling wordt omgezet in behandeling met angiotensine II. Uit de analyses bleek dat genotypering de dominante strategie is: ten opzichte van geen genotypering (en iedereen met een ACE-remmer behandelen) wordt door te typeren zowel kostenbesparing als gezondheidswinst bereikt, met name door uitstel van dialyse en transplantatie.

Costa-Scharplatz M, van Asselt ADI, Bachmann LM, Kessels AGH, Severens JL. Cost-effectiveness of pharmacogenetic testing to predict treatment response to angiotensin-converting enzyme inhibitor. *Pharmacogenet Genomics*. 2007;17:359-68.