

# Valproïnezuur

## Algemeen:

Valproïnezuur wordt voornamelijk toegepast als anticonvulsivum bij de behandeling van epilepsie. Daarnaast wordt het o.a. gebruikt als migraineprofylicicum, als stemmingsstabilisator bij depressie en bij bipolaire stoornis (m.n. rapid cycling). De werking is gebaseerd op verhoging van de concentratie gamma-aminoboterzuur in de synaptische spleet. Daarnaast heeft het mogelijk ook effect op de natrium- en kalium kanalen.

## Preparaten:

Valproïnezuur, natriumvalproaat, Depakine, Orfiril.

## Toxische dosis

Toxische effecten zijn te verwachten bij een acute inname van meer dan 3 gram; bij kinderen bij doses groter dan 100 mg/kg. Coma treedt gewoonlijk op bij doses groter dan 200 mg/kg.

## Kinetiek

**Absorptie:** Valproïnezuur wordt binnen 1-3 uur (bij preparaten met maagsap resistente coating 3-5 uur en bij preparaten met gereguleerde afgifte 6-10 uur) vrijwel volledig geabsorbeerd (100%) na orale toediening. De rectale absorptie is vergelijkbaar met die na orale toediening. Bij ernstige intoxicaties zijn vertragingen in de absorptie gedocumenteerd waarbij de maximale serumconcentratie tot 18 uur na inname werd bereikt. Intoxicatieverschijnselen traden echter al eerder op.

**Verdelingsvolume:** 0,1-0,4 l/kg

**Eiwitbinding:** De plasma-eiwitbinding bedraagt ongeveer 90% en is verzadigbaar. Bij een plasma concentratie hoger dan 80-85 mg/l neemt de vrije fractie toe. Bij concentraties >300 mg/l kan de eiwitbinding zijn afgenomen tot 30%.

**Aliminatie:** Ongeveer 80% van een dosis wordt als glucuronide uitgescheiden. Minder dan 3% wordt onveranderd met de urine uitgescheiden. Carnitine is een co-factor bij het metabolisme.

**Halfwaardetijd:**

Volwassenen	: 10-15 uur
Kinderen	: 6-10 uur
Bij leverfalen	: 20-30 uur

De eliminatiehalfwaardetijd kan zijn toegenomen bij overdosering.

## Klinisch beeld

Er is geen eenduidige relatie tussen de serumconcentratie en de neurologische effecten. Een intoxicatie met valproïnezuur wordt gekenmerkt door depressie van het centrale zenuwstelsel. Lethargie, verminderd bewustzijnsniveau, tachycardie, depressie van de ademhaling, hypotensie, hyporeflexie en hypotonie worden het meest waargenomen. Voorts kunnen verwarring, hallucinaties, duizeligheid, ataxie, miosis en nystagmus optreden. Daarnaast kan metabole acidose optreden. In ernstige gevallen (inname groter dan 200 mg/kg of bij serumconcentraties groter dan 800 mg/l) treedt coma op.

Gemelde complicaties bij een ernstige intoxicatie zijn onder andere nier- en leverfunctiestoornissen, beenmergdepressie met pancytopenie en hersenoedeem met hoge mortaliteit. De laatste twee treden in het algemeen enkele dagen na ingestie op. Hyperammoniëmie kan bij elke serumconcentratie optreden.

## Differentiaaldiagnose

- Intoxicatie met centraal remmende stoffen (alcohol, TCA's, fenytoïne, carbamazepine,

- benzodiazepinen etc.)
- Metabole stoornissen
- Hersenbloeding
- Infectie

### Bloedspiegelbepaling

Benodigd voor het bepalen van de valproïnezuurconcentratie:

Materiaal	:	0,5 ml serum
Methode	:	GC, immuno-assay
Bepalingsduur	:	ca. 20 min. (Immuno-assay) tot 1 uur (GC)
Therapeutische waarden	:	50-100 mg/l
Toxische waarden	:	groter dan 150 mg/l

Gezien de gereguleerde afgifte en de vertraging welke op kan treden bij het bereiken van de maximale concentratie is het aan te bevelen om 3-4 uur na het eerste monster een tweede monster af te nemen en te analyseren.

### Overige diagnostiek

- Serum elektrolyten, glucose, creatinine, ammoniak
- Bloedgasen en pH
- Compleet bloedbeeld
- Leverfuncties
- Stolling
- CT hoofd (i.v.m. mogelijk hersenoedeem)

### Therapie

#### 1. Absorptievermindering

Bewaking van de respiratoire functie is gewenst. Let op tekenen van hersenoedeem (papiloedeem)

#### 2. Eliminatieversnelling

Maagspoelen (zinnig tot ca. 2 uur na ingestie) gevolgd door herhaaldelijk toedienen van actieve kool en laxeren met natriumsulfaat (tabel 1.). Bij sufheid, cave aspiratie, eerst intuberen. Herhaaldelijk toedienen van actieve kool is effectief.

Gezien de vertraging welke kan optreden bij absorptie indien een preparaat met vertraagde afgifte is ingenomen, dient totale darmlavage overwogen te worden.

Er zijn weinig gegevens over de effecten van dialyse/perfusie. Als gevolg van de verzadiging van de eiwitbinding zijn dialyse en/of perfusie mogelijk effectief. De hoogste efficiëntie is beschreven met hemoperfusie of de combinatie hemodialyse – hemoperfusie, tevens zijn goede resultaten gemeld met hoge flux hemodialyse. Eliminatieversnelling kan worden overwogen bij zeer ernstige valproïnezuurintoxicaties (serumconcentraties groter dan 800 mg/l) wegens de kans op mortaliteit of blijvende neurologische schade, bij ernstige hemodynamische instabiliteit en bij ernstige vormen van metabole acidose. Er zijn aanwijzingen dat de dialyse in die gevallen vroeg dient te worden gestart. Peritoneaal dialyse en geforceerde diurese zijn niet effectief.

De EXTRIP werkgroep heeft na literatuuronderzoek in 2015 vastgesteld dat dialyse en/of perfusie gematigd effectief is. Bij een hoge serum concentratie treedt verzadiging van de eiwitbinding op en is hemodialyse effectief. Zij raden bij voorkeur afwisselende haemodialyse aan (indien mogelijk) en noemen afwisselende haemoperfusie of CCRT als acceptabel alternatief hiervoor [15].

Tabel 1. Aanbevelingen dialyse.

Richtlijn voor dialyse en/of perfusie opgesteld door de EXTRIP werkgroep in 2015 [15]	
Aanbevolen indien:	Overwogen indien een van de volgende situaties

	<i>zich voordoet:</i>
Ernstige intoxicatie > 1300 mg/L (9000 µmol/L) gemeten in serum	Intoxicatie > 900 mg/L (6250 µmol/L) gemeten in serum
Hersenoedeem	Coma
Shock	Ademhalingsdepressie die mechanische ventilatie vereist
	Acute hyperammoniëmie
	Acidose (pH ≤ 7,10)
Dialyse en/of perfusie kan gestaakt worden indien er klinische verbetering waargenomen wordt en/of de valproïnezuur concentratie tussen 50 en 100 mg/L (350-700µmol/L) is.	

#### 4. Behandeling

Symptomatisch. Convulsies kunnen met lorazepam worden bestreden.

##### *Carnitine suppletie*

Een recent review artikel beoordeelt het effect van carnitine bij valproïnezuur intoxicaties. Valproïnezuur ondergaat beta- (mitochondriaal) en omega- (microsomaal) oxidatie. Carnitine is betrokken bij de intracellulaire opname van valproïnezuur voor de mitochondriale oxidatie. Tijdens overdosering met valproïnezuur treedt er depletie op van de carnitine voorraad en een shift naar omega-oxidatie. Deze metabolieten zijn neurotoxisch. Daarnaast is carnitine van belang voor de opname van ammonia in de ureum cyclus. Door depletie van carnitine treedt hyperammoniëmie op. Er zijn anekdotische gegevens dat suppletie van carnitine de toxische effecten van een valproïnezuur intoxicatie beperkt [5-14]. De volgende dosering is veilig gebleken: 100 mg/kg oplaaddosis gevolgd door 50 mg/kg (max 3 g/dosis) iedere 8 uur tot de ammonia concentratie daalt tot < 50 µmol/l. (max 4 dagen) [14].

*Naloxon is niet werkzaam.*

Tabel 2. Doseerschema geneesmiddelen

Geneesmiddel	Leeftijd (in jaren)	Dosering	Bijzonderheden
Actieve kool (Carbomix)	> 12	50 g (1 flacon)	Evt. om de 6 uur 20 g
	< 12	25 g (½ flacon)	
	< 4	12,5 g (¼ flacon)	
Natrium sulfaat	> 12	30 g	Concentratie drank 1 g = 10 ml
	< 12	1 g per levensjaar	
lorazepam	> 16	2-4 mg i.v. of i.m.	Evt. herhalen

#### **Auteurs**

D.J. Touw, ziekenhuisapotheker – klinisch farmacoloog, Apotheek Haagse Ziekenhuizen, Den Haag

R.J.B.J. Gemke, kinderintensivist, VU medisch centrum, Amsterdam

#### **Literatuur**

- 1 Ellenhorn MJ. Medical Toxicology. 2 ed. Baltimore: Williams & Wilkins 1997: 609-10.
- 2 Meulenbelt J, de Vries I, Joore JCA. Behandeling van acute vergiftigingen. 1 ed. Houten/Diegem: Bohn Stafleu Van Loghum, 1996.
- 3 WINAp. Informatorium Medicamentorum 1999. Den Haag: KNMP, 1998: 186-7.
- 4 Andersen GO, Ritland S. Life threatening intoxication with sodium valproate. J Toxicol Clin Toxicol 1995; 33: 279-84.

- 5 Murakami K, Sugimoto T, Woo M, Nishida N, Muro H. Effect of L-carnitine supplementation on acute valproate intoxication. *Epilepsia* 1996; 37: 687-9.
- 6 Khoo SH, Leyland MJ. Cerebral edema following acute sodium valproate overdose. *J Toxicol Clin Toxicol* 1992; 30: 209-14.
- 7 Franssen EJJ, Van Essen GG, Portman AT, De Jong J, Go G, Stegeman CA, Uges DRA. Valproic acid toxicokinetics: serial hemodialysis and hemoperfusion. *Ther Drug Monit* 1999; 21: 289-92.
- 8 Matsumoto J, Ogawa H, Maeyama R, Okudaira K, Shinka T, Kuhara T, Matsumoto I. Successful treatment by direct hemoperfusion of coma possibly resulting from mitochondrial dysfunction in acute valproate intoxication. *Epilepsia* 1997; 38: 950-3.
- 9 Johnson LZ, Martinez I, Fernandez MC, Davis CP, Kasinath BS. Successful treatment of valproic acid overdose with hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 786-9.
- 10 Dupuis RE, Lichtman SN, Pollack GM. Acute valproic acid overdose. *Drug Safety* 1990; 5: 65-71.
- 11 Spiller HA, Krenzelok EP, Klein-Schwartz W, Winter ML, Weber JA, Sollee DR, Bangh SA. Multicenter case series of valproic acid ingestion: serum concentrations and toxicity. *J Toxicol Clin Toxicol* 2000; 38: 755-60.
- 12 Sztajnkrzyer MD. Valproic acid toxicity: Overview and management. *J Toxicol Clin Toxicol* 2002; 40: 789-801.
- 13 College voor Zorgverzekeringen. Diagnostisch Kompas 2003.
- 14 Perrott J, Murphy NG, Zed PJ. L-Carnitine for Acute Valproic Acid Overdose: A Systematic Review of Published Cases. *Ann Pharmacother* 2010; 44: 1287-93.
- 15 Ghannoum M, Laliberté M, Nolin TD, MacTier R, Lavergne V, Hoffman RS, Gosselin S, on behalf of the EXTRIP Workgroup 2015. Extracorporeal treatment of valproic acid poisoning: Systematic review and recommendations from the EXTRIP workgroup. *Clinical Toxicology*; 53 (5): 454-465.

### **Bijlagen**

Geen bijlagen.

### **Revisie**

Versie 2, september 2011: bloedspiegelbepaling.

Versie 3, maart 2013: bloedspiegelbepaling.

Versie 4, maart 2017: aanbevelingen dialyse en behandeling met carnitine.