

## Valproïnezuur

### Inhoud

Algemeen.....	1
Preparaten .....	1
Synoniemen.....	1
Toxische dosis .....	1
Kinetiek .....	2
Klinisch beeld.....	2
Differentiaal diagnose .....	2
Serum-/plasma-/urine-spiegelbepaling.....	3
Overige diagnostiek .....	3
Therapie.....	3
Auteurs .....	3
Literatuur.....	5
Bijlagen .....	5
Revisie .....	7

### Algemeen

Valproïnezuur wordt voornamelijk toegepast als anticonvulsivum bij de behandeling van epilepsie. Daarnaast wordt het o.a. gebruikt als migraineproylacticum, 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, Depakine, Orfiril.

### Synoniemen

Natriumvalproaat.

### 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 pas na 18 uur na inname werd bereikt. Intoxicatieverschijnselen traden echter al eerder op.

Verdelingsvolume: 0,1-0,4 L/kg. Het verdelingsvolume van ongebonden valproïnezuur is circa 1 L/kg.

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

Eliminatie: 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.

Eliminatiehalfwaardetijd:

Volwassenen : 10-15 uur

Kinderen : 6-10 uur

Bij leverfalen : 20-30 uur

De eliminatiehalfwaardetijd kan bij overdosering toenemen tot 42 uur.

## Klinisch beeld

Er is geen eenduidige relatie tussen de totale valproïnezuurconcentratie 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.

## Differentiaal diagnose

- Intoxicatie met centraal remmende stoffen (alcohol, TCA's, fenytoïne, carbamazepine, benzodiazepinen etc.)
- Metabole stoornissen
- Hersenbloeding
- Infectie

## Serum-/plasma-/urine-spiegelbepaling

Benodigd voor het bepalen van de valproïnezuurconcentratie:

Materiaal : 0,5 mL serum/plasma

Methode : GC, immuno-assay

Bepalingsduur : ca. 20 min. (Immuno-assay) tot 1 uur (GC)

Therapeutische waarden : 50-100 mg/L

Therapeutische waarden vrije concentratie: 4-15 mg/L

Toxische waarden : groter dan 150 mg/L

Toxische waarden vrije concentratie: > 15 mg/L

Bij reguliere monitoring wordt doorgaans de totale valproïnezuurconcentratie bepaald. In gevallen als overdosering, hypoalbuminemie of bij het optreden van onverwachte toxische effecten bij therapeutische serumspiegels kan – gezien de verzadigbare plasma-eiwitbinding - het bepalen van de vrije concentratie zinvol zijn [26].

Gezien de gereguleerde afgifte en de mogelijk vertraagde en onvoorspelbare absorptie bij overdosering 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

## Therapie

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

### 1. Absorptievermindering

Maagspoelen (zinvol 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.

### 2. Eliminatieversnelling

Als gevolg van de verzadiging van de eiwitbinding zijn dialyse en/of perfusie mogelijk effectief. Goede resultaten zijn gemeld met high flux hemodialyse, maar ook conventionele hemodialyse of hemoperfusie over kool kunnen worden toegepast. Indien intermitterende hemodialyse niet mogelijk is (bijv bij hemodynamisch instabiele patiënten) kan continue venoveneuze hemodialyse of -hemo(dia)filtratie als alternatief worden ingezet.

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 serumconcentratie treedt verzadiging van de eiwitbinding op en is hemodialyse effectief. Zij raden bij voorkeur intermitterende hemodialyse aan (indien mogelijk) en noemen intermitterende hemoperfusie of CVVH/CVVHDF als acceptabel alternatief hiervoor [15].

Tabel 1. Aanbevelingen dialyse.

<b>Richtlijn voor dialyse en/of perfusie opgesteld door de EXTRIP werkgroep [15]</b>	
<i>Dialyse <u>aanbevolen</u> bij aanwezigheid van tenminste één van de volgende situaties:</i>	<i>Dialyse <u>overwogen</u> indien één van de volgende situaties zich voordoet:</i>
Valproïnezuur serumconcentratie > 1300 mg/L	Valproïnezuur serumconcentratie > 900 mg/L
Hersenoeedeem	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 is.	

### 3. Behandeling

Symptomatisch. Convulsies kunnen met lorazepam worden bestreden.

#### *Carnitine suppletie*

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].

#### *Meropenem*

Bij gelijktijdig gebruik van meropenem en valproïnezuur daalt de serumconcentratie van valproïnezuur [16]. Dit wordt vermoedelijk veroorzaakt door inhibitie van acylpeptide hydrolase waardoor de enterohepatische kringloop wordt onderbroken en er minder reabsorptie plaatsvindt van valproïnezuur-glucuronide [17]. In diverse studies naar deze interactie werd er een gemiddelde daling van de valproïnezuur serumconcentratie gezien van 60-82% [18-21]. De daling in concentratie is onafhankelijk van de meropenem dosering [18, 21]. Meerdere case reports beschrijven de toepassing van meropenem bij een valproïnezuur intoxicatie [22-24]. De in deze publicaties genoemde initiële valproïnezuur serumconcentraties van respectievelijk 396 mg/L, 278 mg/L en 224 mg/L daalden binnen 24 uur na toediening van meropenem naar concentraties binnen de therapeutische range of lager (resp. 36,5 mg/L, 12 mg/L en 90 mg/L) [22-24].

# TOXICOLOGIE.ORG

De meeste publicaties beschrijven het effect van meropenem op de serumconcentraties van valproïnezuur. Er is evidence dat de andere carbapenems (ertapenem en imipenem) in vergelijkbare doseringen, een soortgelijk effect hebben op de valproïnezuurconcentratie [19, 20].

Dosering meropenem:

- Start met een eenmalige gift van 1000 mg meropenem intraveneus. Monitor de valproïnezuur concentratie goed. Gezien de mogelijk vertraagde absorptie bij ernstige intoxicaties: monitor de valproïnezuur serumconcentratie tot ongeveer 18 uur na inname. Bij een vertraagde Tmax kan een vervolggift meropenem geïndiceerd zijn.

Aandachtspunten:

- Toediening van meropenem vóór hemodialyse is niet/minder effectief omdat meropenem ook wordt geëlimineerd door hemodialyse.
- Meropenem kan de anti-epileptische werking van valproïnezuur voor langere periode (tot 7 dagen) teniet doen.
- L-carnitine kan gelijktijdig worden toegediend

Toediening van naloxon is niet effectief.

Tabel 2 Doseerschema geneesmiddelen

Geneesmiddel	Leeftijd (jaren)	Dosering	Bijzonderheden
Actieve kool	> 12	50 g (1 flacon)	Evt. Om de 6 uur 20 g
	< 12	25 g (0,5 flacon)	
	< 4	12,5 g (0,25 flacon)	
Natriumsulfaat	>12	30 g	Concentratie drank 1 g = 10 mL
	<12	1 g per levensjaar	
Lorazepam	> 16	2-4 mg iv of im	Evt. herhalen
Meropenem		1000 mg iv	Evt. herhalen
L-carnitine		100 mg/kg oplaad gevolgd door 50 mg/kg (max 3 g/dosis)	Evt. om de 8 uur 50 mg/kg

## Auteurs

D.J. Touw, ziekenhuisapotheker – klinisch farmacoloog, UMCG, Groningen  
R.J.B.J. Gemke, kinderarts AUMC, Amsterdam

Revisie 5 uitgevoerd door Inger van Heijl, AIOS ziekenhuisfarmacie, Anne-Fleur Lobbezoo, AIOS ziekenhuisfarmacie, Ankie Harmsze, ziekenhuisapotheker – klinisch farmacoloog, allen Sint Antonius Ziekenhuis Nieuwegein

## 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 EJF, 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, Laverne 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.
16. Carnovale C, Pozzi M, Mazhar F, Mosini G, Gentili M, Peeters GGAM, Clementi E, Radice S. Interactions Between Antiepileptic and Antibiotic Drugs: A Systematic Review and Meta-Analysis with Dosing Implications. *Clin Pharmacokinet*. 2019;58(7):875-886.
17. Suzuki E, Nakai D, Ikenaga H, Fusegawa K, Goda R, Kobayashi N, Kuga H, Izumi T. In vivo inhibition of acylpeptide hydrolase by carbapenem antibiotics causes the decrease of plasma concentration of valproic acid in dogs. *Xenobiotica*. 2016;46(2):126-31.
18. Haroutiunian S, Ratz Y, Rabinovich B, Adam M, Hoffman A. Valproic acid plasma concentration decreases in a dose-independent manner following administration of meropenem: a retrospective study. *J Clin Pharmacol*. 2009;49(11):1363-9.
19. Huang CR, Lin CH, Hsiao SC, Chen NC, Tsai WC, Chen SD, Lu YT, Chuang YC. Drug interaction between valproic acid and carbapenems in patients with epileptic seizures. *Kaohsiung J Med Sci*. 2017;33(3):130-136.
20. Wu CC, Pai TY, Hsiao FY, Shen LJ, Wu FL. The Effect of Different Carbapenem Antibiotics (Ertapenem, Imipenem/Cilastatin, and Meropenem) on Serum Valproic Acid Concentrations. *Ther Drug Monit*. 2016;38(5):587-92.
21. Wen ZP, Fan SS, Du C, Yin T, Zhou BT, Peng ZF, Xie YY, Zhang W, Chen Y, Xiao J, Chen XP. Drug-drug interaction between valproic acid and meropenem: a retrospective analysis of electronic medical records from neurosurgery inpatients. *J Clin Pharm Ther*. 2017;42(2):221-227
22. Khojasteh MA, Dudley SW, Huckleberry YC, Kopp BJ, Biggs AD, French RNE, Shirazi FM, Erstad BL. Intentional use of carbapenem antibiotics for valproic acid toxicity: A case report. *J Clin Pharm Ther*. 2018;43(5):723-725

23. Dreucean D, Beres K, McNierney-Moore A, Gravino D. Use of meropenem to treat valproic acid overdose. *Am J Emerg Med.* 2019;37(11):2120.e5-2120
24. Thomas C, Priano J, Smith TL. Meropenem as an antidote for intentional valproic acid overdose. *Am J Emerg Med.* 2020;38(3):690.e1-690
25. Smits JEMP, Wallenburg E, van Spanje A, van Luin M, Marijnissen RM. Valproate intoxication in a patient with blood valproate levels within therapeutic range. *J Clin Psychiatry.* 2017;78:e413-4.

## Bijlagen

Geen

## Revisie

Versie 2, september 2011: bloedspiegelbepaling.

Versie 3, maart 2013: bloedspiegelbepaling.

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

Versie 5, september 2022: behandeling met meropenem toegevoegd.