

LET OP!

Van de Stichting Lareb kregen wij deze maand de volgende informatie over bijwerkingen.

Natriumvalproaat en acute encefalopathie

Het anti-epilepticum natriumvalproaat (merkloos, Convulex[®], Depakine[®], Propymal[®]) is in Nederland sinds 1971 geregistreerd voor de behandeling van verschillende vormen van epilepsie. Recent ontving de Stichting Lareb een melding van encefalopathie tijdens het gebruik van Depakine[®].

Een 43-jarige man was sinds ruim één jaar ingesteld op natriumvalproaat 2 dd 1000 mg en carbamazepine 700 mg/dag vanwege secundair gegeneraliseerde epilepsie. De patiënt werd opgenomen wegens progressieve sufheid, wisselende verwardheid, dementie en insulten. Bij opname werd een ammoniakserumconcentratie van 207 mg/l (normaal: <140 mg/l) geconstateerd. Wat de ureumserumconcentratie, lever- en nierfunctie, echografie van de bovenbuik en een MRI-scan van de hersenen betrof, werden geen afwijkingen waargenomen. Binnen een week na het stoppen met natriumvalproaat verdwenen alle verschijnselen volledig. Hierna werd gabapentine 3 dd 800 mg toegevoegd aan de behandeling met carbamazepine. De klachten keerden niet terug.

In de literatuur zijn verschillende gevallen van acute encefalopathie met hyperammoniëmie tijdens het gebruik van natriumvalproaat beschreven.¹ De hyperammoniëmie treedt al dan niet op in combinatie met een leverfunctiestoornis,^{2 3} nierfunctiestoornis of enzymdeficiëntie, met name van de ureumcyclus.⁴ Hyperammonemische encefalopathie begint met sufheid en wordt gevolgd door een afname van cognitieve functies.⁵ In een later stadium kunnen stupor en coma optreden. De symptomen treden meestal binnen 48 uur na de start van het gebruik of na een dosisverhoging op, met volledig herstel binnen enkele weken na het stoppen met de medicatie. De hier beschreven patiënt vormt hierop een uitzondering, gezien de lange duur van het gebruik.

Omdat klachten van sufheid en cognitieve achteruitgang langzaam progressief kunnen zijn en ook kunnen worden toegeschreven aan een suboptimale instelling met anti-epileptica, wordt de relatie tussen deze symptomen en het ontstaan van encefalopathie niet gemakkelijk gelegd. Een toenemende sufheid en cognitieve achteruitgang tijdens het gebruik van natriumvalproaat of bij dosisveranderingen kunnen duiden op encefalopathie op basis van een verhoogde ammoniakserumconcentratie.

Laboratoriumdiagnostiek, in de vorm van leverenzym-, ureum- en ammoniakbepalingen, is dan geïndiceerd. Bij hyperammoniëmie dient de behandeling met natriumvalproaat,

zoals vermeld in de IB-tekst, direct te worden gestopt.

1. Zaccara G, et al. Hyperammonemia and valproate-induced alterations of the state of consciousness. A report of 8 cases. *Eur Neurol* 1984; 23: 104-112. **2.** Zaret BS, et al. Sodium valproate-induced hyperammonemia without clinical hepatic dysfunction. *Neurology* 1982; 32: 206-208. **3.** Kuy A van der (red). *Farmacotherapeutisch Kompas*. Amstelveen: College voor Zorgverzekeringen, 2000/2001: 151-152. **4.** Blans MJ, et al. Coma in a young anorexic woman. *Lancet* 2001; 357: 1944. **5.** Dukes MN, et al. *Meyler's side effects of drugs*, 14th ed., Amsterdam: Elsevier, 2000: 182-183.

Men wordt verzocht bijwerkingen te melden aan de Stichting Lareb. Meldingsformulieren kunt u vinden in het *Farmacotherapeutisch Kompas* en op www.lareb.nl.