

LET OP!

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

Valproïnezuur en enuresis

Valproïnezuur is een anti-epilepticum dat sinds 1971 in Nederland in de handel is voor de behandeling van primair en secundair gegeneraliseerde epilepsie en voor diverse vormen van partiële epilepsie.¹ De meest voorkomende bijwerkingen zijn misselijkheid, braken, hoofdpijn, sufheid, slaperigheid, apathie en ataxie. Verder kunnen levertoxiciteit, bloedbeeldafwijkingen, overgevoelighedsreacties en menstratiestoornissen voorkomen.²

De Stichting Lareb heeft de afgelopen drie jaar drie meldingen ontvangen van enuresis nocturna bij gebruik van valproïnezuur.

Patiënt A, een 71-jarige vrouw, gebruikte valproïnezuur 3 dd 300 mg ter ondersteuning van de behandeling van een depressie. Tevens gebruikte zij dagelijks tranylcypromine 60 mg, lormetazepam 2 mg en lithium 400 mg. Drie dagen na de start van de behandeling met valproïnezuur ontwikkelde zij nachtelijk urineverlies, hetgeen ophield na het halveren van de avonddosis.

Patiënt B, een 9-jarige jongen, gebruikte carbamazepine 3-5 dd 200 mg voor niet nader gespecificeerde epilepsie. Vervolgens werd hij ingesteld op valproïnezuur 500 mg per dag en ontwikkelde vier maanden na de omzetting enuresis nocturna. Hierna werd de medicatie gestaakt en werd de behandeling met carbamazepine hervat. De enuresis hield hierna op.

Patiënt C, een 9-jarig meisje, gebruikte voor niet nader gespecificeerde epilepsie valproïnezuur 1 dd 500 mg. Binnen één maand kreeg de patiënt last van enuresis. Zij gebruikte geen andere medicatie. De behandeling werd gecontinueerd. Na twee jaar is de patiënt nog niet hersteld. Het staken van de medicatie wordt niet overwogen.

Het optreden van enuresis als mogelijke bijwerking van valproïnezuur wordt in de literatuur beschreven. Uit verschillende onderzoeken naar valproïnezuur bij kinderen blijkt dat enuresis in een frequentie van 1-7% voorkomt.³ Ook zijn gevallen beschreven van twee Griekse kinderen van resp. drie en zes jaar, waarvan er één opnieuw een positieve reactie kreeg bij herhaalde blootstelling, nadat het gebruik enige tijd was gestaakt (positieve 'dechallenge' en 'rechallenge').¹⁴ De nachtelijke enuresis die bij deze twee kinderen optrad, wordt toegeschreven aan valproïnezuur. De klachten begonnen bij beiden twee tot drie dagen na de start, in een aanvalsvrije periode, en verdwenen na het staken resp. verminderen van de dosering.

Het mechanisme van deze mogelijke bijwerking is niet bekend. Mogelijk bestaat er een verband van nachtelijke enuresis met een verminderd vermogen om wakker te worden, een verminderde ADH-secretie tijdens de slaap, of een verminderd functioneren van de blaascapaciteit 's nachts.⁵ Een diepere slaap zou het gevolg kunnen zijn van de centrale effecten van valproïnezuur. Het middel zou ook via een effect op het dorstcentrum polydipsie kunnen veroorzaken. Hiervan lijkt bij bovenstaande patiënten geen sprake te zijn. Toename van dorst is in een aantal publicaties echter wel beschreven.³

Nachtelijke enuresis wordt niet in de Nederlandse IB-tekst, maar wel in de Amerikaanse productinformatie, beschreven. Het optreden van nachtelijke enuresis ten gevolge van valproïnezuur wordt ondersteund door de literatuur^{3 4} en de bovenstaande meldingen. De dosisafhankelijkheid en de 'dechallenge' en 'rechallenge', suggereren een causale relatie. Het is belangrijk dat behandelaars nachtelijke enuresis als mogelijke bijwerking van valproïnezuur, naast de mogelijkheid van ongewild urineverlies tijdens nachtelijke convulsies, onderkennen. Hierdoor zou het onnodig verhogen van de dosis kunnen worden voorkomen.

1. IB-tekst Depakine. www.cbg-meb.nl/IB-teksten/07055-07405-07476-11775-13157-17569-18153.pdf.
2. WINAp/KNMP. Informatorium Medicamentorum 2000: 195.
3. Choonara IA. Sodium valproate and enuresis. Lancet 1985; 1: 1276.
4. Panayiotopoulos CP. Nocturnal enuresis associated with sodium valproate. Lancet 1985; 1: 980-981.
5. Harari MD, et al. Nocturnal enuresis: What is happening? J. Peadiatr Child Health 2000; 36: 78-81.

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