

# Valproïnezuur

## Synoniemen

Depakine, Orfiril, Propymal, Valproaat

Laatst bijgewerkt:

vrijdag 8 maart 2019 15:10:00

- Top
- Inleiding
- Doseringsrichtlijnen
- Referentiewaarden
- Spiegelafname
- Interpretatie resultaten
- Toxiciteit
- Achtergrondinformatie
- Interacties
- PK parameters
- Populatiemodellen
- Literatuur
- Colofon
- Bijlage
- Revisie

Geldt voor: kinderen, volwassenen met epilepsie of stemmingsstoornis (bipolaire stoornis)

Monstermateriaal: serum of plasma

Afnametijdstip: Afnametijdstip: 10 -14 uur na inname

Bewaarcondities: 48 uur kamertemperatuur, 7 dagen bij 2-8 graden celcius, 3 maanden bij -20 graden celcius

Interpretatie: Totale concentratie valproïnezuur  
Epilepsie 50-100 mg/l  
Stemmingsstabilisator: acute episode 80-120 mg/l, onderhoudsfase 60-80 mg/l  
Toxische concentratie > 150 mg/l  
  
Vrije concentratie valproïnezuur:  
Epilepsie 4-15 mg/l

Evidence level: Evidence level 2

## Inleiding

Valproïnezuur wordt toegepast bij primair gegeneraliseerde epilepsie (absences, myoclonieën, tonisch clonische aanvallen), secundair gegeneraliseerde epilepsie en diverse vormen van partiële epilepsie. Daarnaast wordt het toegepast als stemmingsstabilisator bij de behandeling en profylaxe van bipolaire stoornissen indien lithium niet kan worden gebruikt.

De werking berust mogelijk op verhoging van de concentratie gamma-aminohydroxyboterzuur (GABA) in de synaptische spleet, door verhoging van de synthese en remming van de afbraak. Tevens heeft valproïnezuur een mogelijk effect op spanningsafhankelijke natrium- en kaliumkanalen (1).

## Doseringsrichtlijnen

### Oraal:

Volwassenen:

Startdosering: 10-20 mg/kg/dag in 2 of meer doses. De dosis wekelijks verhogen met 5-10 mg/kg/dag tot het gewenste effect eventueel op geleide van spiegels.(1)

### Intraveneus, intraveneus als infusie:

Dezelfde dosering als oraal aanhouden bij mensen die al oraal behandeld worden.

Bij overige volwassenen: 400-800 mg, tot 10 mg/kg iv in 3-5 minuten gevolgd door continue of herhaalde infusie van 1-2 mg/kg /uur tot maximaal 2500 mg per dag.

Bij nierfunctiestoornis kan een lagere dosering nodig zijn.

Contra-indicaties van valproïnezuur: lever- of pancreasfunctiestoornis, hemorragische diathese, acute porfyrie, overgevoeligheid, leverbeschadiging door valproïnezuur in de familie anamnese en ureumcyclusstoornissen (4).

Voor uitgebreidere dosisinformatie zie referentie 1. Voor kinderdoseringen zie referentie 7.

## Referentiewaarden

Totale concentratie valproïnezuur

Epilepsie 50-100 mg/l (15)

Stemmingsstabilisator: acute episode 80-120 mg/l, onderhoudsfase 60-80 mg/l (1,4)

Toxische concentratie > 150 mg/l (5,13)

Vrije concentratie valproïnezuur:

Epilepsie 4-15 mg/l (8)

## Spiegelafname

Bloedafname dient plaats te vinden 10-14 uur na inname. Het is belangrijk om bij een patiënt steeds op hetzelfde tijdstip bloed af te nemen i.v.m. variatie van de valproïnezuur concentratie gedurende de dag (de absorptie en klaring variëren gedurende de dag en vrije vetzuren verdringen valproïnezuur van albumine) (2). De steady state concentratie wordt bereikt na ca. 5-7 dagen bij een constante dosering. Bepaling vindt plaats in serum of plasma (3,4).

## Interpretatie resultaten

Er is een zwakke relatie tussen dosis, concentratie en effect. Het optreden van sommige bijwerkingen is wel concentratie afhankelijk. Routinematige spiegelbepalingen worden bij epilepsie niet aangeraden (12). Echter bij doses van 35 mg/kg lich.gewicht per dag of meer wordt wel aangeraden de concentratie te bepalen (1) en Patsalos et al. (15) adviseren daarentegen wel TDM van anti-epileptica om de volgende redenen:

- Plasma concentraties correleren beter met klinisch effect dan dosis
- Bepalen of er voldoende klinisch effect is is lastig op basis van klinische aspecten alleen omdat de therapie vaak profylactisch is en het optreden van insulten niet te voorspellen is. Het is dus moeilijk te voorspellen op klinische aspecten alleen of de dosis voldoende is voor lange termijn insulten controle
- Het is niet altijd mogelijk om toxiciteitsymptomen te herkennen op basis van kliniek alleen
- Er is sprake van grote interindividuele farmacokinetische variabiliteit

Voor epilepsie worden referentiewaarden aangehouden van 50-100 mg/l (15).

Bij bipolaire stoornis wordt wel routinematig TDM gedaan. De effectieve concentratie is in de acute fase 80-120 mg/l en bij de onderhoudsbehandeling 60-80 mg/l. Bij geen effect wordt gestreefd naar een concentratie van 80-120 mg/l en bij slechte tolerantie naar 40-60 mg/l. Bij kinderen is de effectieve concentratie 50-125 mg/l (1,4).

Spiegelbepaling kan zinvol zijn bij (12):

- Uitblijven klinisch effect
- Optreden bijwerkingen
- Controle therapietrouw
- Interacterende comedicaatie
- Nierfunctiestoornis
- Leverfunctiestoornis
- Intoxicatie

In de meeste gevallen kan er volstaan worden met de bepaling van de totale serumconcentratie valproïnezuur. Valproïnezuur is hoog eiwitgebonden (>90%). De eiwitbinding hangt af van zowel de albumine concentratie als de valproïnezuur concentratie. In enkele gevallen kan het van belang zijn om de vrije concentratie valproïnezuur in serum te bepalen in plaats van de totale concentratie (14, 18). Uitgaande van gangbare concentraties van 50-100mg/l zijn normaalwaarden voor de vrije concentratie valproïnezuur 4-15 mg/l. Dit is gebaseerd op toename van de vrije fractie bij hogere concentraties (7% vrij bij 50mg/l en 15% vrij bij 100 mg/l) (8).

Redenen om de vrije plasmaconcentratie te bepalen zijn (2,9,10,14, 15, 16, 18):

- Onverwachte toxische effecten, terwijl de totaal concentratie valproïnezuur binnen de therapeutische referentiewaarden valt.
- hypo-albuminemie (serum albuminegehalte lager dan 30 g/L)
- Co-medicatie waarvan bekend is dat het aan albumine bindt (bijv. Fenytoïne)
- Nierfunctiestoornis
- Patiënten met chronische leverziekten
- Oudere patiënt
- Zwangere patiënt
- Neonaat

Wanneer het niet mogelijk is om de vrije valproïnezuur concentraties te meten in een patiënt met hypoalbuminemie kan de genormaliseerde totale valproïnezuur concentratie geschat worden. Hiervoor wordt verwezen naar de studie van Hermida et al. (18).

## Toxiciteit

Het risico op bijwerkingen neemt toe bij concentraties groter dan 120 mg/l. Toxiciteit treedt op bij concentraties >150mg/l.

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 verwardheid, hallucinaties, duizeligheid, ataxie, miosis en nystagmus optreden. Daarnaast kan metabole acidose optreden. In ernstige gevallen, bij acute intoxicaties, treedt coma op (inname > 200 mg/kg of topspiegels >850 mg/l) (17).

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. Hyperammoniemie kan bij elke serumconcentratie optreden. Er zijn weinig gegevens bekend over dialyse/hemoperfusie in de behandeling van een valproïnezuur intoxicatie. Mogelijk zijn hemodialyse en of hemoperfusie effectief. Dit dient overwogen te worden bij zeer ernstige valproïnezuurintoxicaties. (5,13, 17)

## Achtergrondinformatie

De biologische beschikbaarheid na orale toediening is 100%. De maximale spiegel wordt na 1-3 uur bereikt met een gewoon preparaat, na 3-5 uur met een maagsapresistente coating en na 6-10 uur met een gereguleerde afgifte preparaat. De plasma eiwitbinding is ca. 90% en is verzadigbaar. Bij een plasmaconcentratie hoger dan 100 mg/l neemt de vrije fractie toe. Bij een concentratie van 50 mg/l is de vrije fractie ca. 7%, bij 100 mg/l 15%, bij 125 mg/l 22% en bij 150 mg/l 30% (8). Bij concentraties >300 mg/l kan de eiwitbinding zijn afgenomen tot 30%. Vrij valproïnezuur wordt sneller afgebroken dan gebonden valproïnezuur waardoor de totale concentratie niet evenredig toeneemt met de dosis (11).

In de lever wordt 10% gemetaboliseerd via CYP2C9, CYP2C19 en CYP2A6, ongeveer 50% wordt gegluconideerd en ongeveer 40% wordt via bèta-oxidatie gemetaboliseerd (6). De metabolieten worden voornamelijk met de urine uitgescheiden. De eliminatie halfwaardetijd bedraagt bij volwassenen 10-15 uur en bij kinderen (2-10 jaar) 6-10 uur. De werking treedt in na enkele dagen tot meer dan een week na start van de behandeling.

Voor aanvang van de behandeling en gedurende de eerste 6 maanden wordt aangeraden de leverfunctie te controleren. Tevens wordt aangeraden om drie maanden na het begin van de behandeling en vervolgens jaarlijks het lichaamsgewicht, het bloedbeeld (Hb, Ht leuko's en trombocyten), elektrolyten (Na, K en Ca) en lever-, nier- en schildklierfuncties te bepalen (3). De fabrikanten raden aan het bloedbeeld, inclusief het trombocytenaantal, en de stollingstijd te controleren en stollingstests uit te voeren voor de aanvang van de behandeling, voor operatieve of tandheelkundige ingrepen en in geval van spontane bloeding (1).

## Interacties

Valproïnezuur remt CYP2C9 en wordt deels gemetaboliseerd door CYP2C9.

*Afname valproïnezuur:* het effect kan worden verminderd door carbamazepine. Het effect van valproïnezuur op de carbamazepine concentratie is onvoorspelbaar, deze kan stijgen of dalen of gelijk blijven.

Het effect kan worden verminderd door fenytoïne. Het effect van valproïnezuur op fenytoïne is onvoorspelbaar: de fenytoïne concentratie kan stijgen ten gevolge van enzymremming of dalen door verdringing van de eiwitbindingsplaatsen.

Het effect kan worden verminderd door rifampicine, efavirenz, lopinavir, nevirapine en ritonavir.

De plasmaconcentratie kan sterk dalen door ertapenem, imipenem en meropenem; dit effect treedt vaak binnen 24 uur op.

De instelling op valproïnezuur kan tijdelijk worden beïnvloed tijdens behandeling met bleomycine, cisplatine, cyclofosfamide, cytarabine, doxorubicine, etoposide, ifosfamide, methotrexaat en paclitaxel, met als mogelijk gevolg een te lage valproïnezuur concentratie.

*Valproïnezuur remt het metabolisme van:* fenobarbital, waardoor het effect kan toenemen; dit geldt niet voor andere barbituraten.

Valproïnezuur remt het metabolisme van lamotrigine; de combinatie verhoogt het risico op huid-uitslag. Bij toevoeging van lamotrigine aan valproïnezuur moet de begin dosering van lamotrigine worden verlaagd. Bij toevoeging van valproïnezuur aan lamotrigine wordt aanbevolen de lamotrigine dosering met 25-50% te verlagen en vervolgens op geleide van de lamotrigine concentratie bij te stellen.

De AUC van zidovudine kan toenemen, waarschijnlijk doordat het de glucuronidering van zidovudine remt. Hierdoor kan de toxiciteit van zidovudine toenemen.

*Overig effect:* de valproïnezuur concentratie kan stijgen door stiripentol, bovendien kan de stiri-pentol concentratie dalen door valproïnezuur(1).

## PK parameters

Valproïnezuur	F (%)	Cl (ml/kg/min)	V (l/kg)	T 1/2 (uur)	% eiwit
Volwassenen (5,6)	>90	0.1-0.6	0.1-0.4	10-15	90

- T<sub>max</sub> is afhankelijk van het soort afgifte preparaat

- % eiwitbinding neemt af bij hogere concentraties (verzadiging)

## Populatiemodellen

-

## Literatuur

1. Informatarium Medicamentorum 2018, geraadpleegd op 08-03-2018

2. Dasgupta A. *Clin Chim Acta.* (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17026974>) 2007;377(1-2):1-13
3. Guder WG, da Fonseca-Wolheim F, Heil, et al. Maximum permissible transport and storage times for analysis of blood (serum, plasma) urine and cerebrospinal fluid. *DG Klinische Chemie Mitteilungen* 1995; 26: 205-224
4. Richtlijn bipolaire stoornissen, 3<sup>e</sup> herziene versie 2015. Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie
5. [www.toxicologie.org](http://www.toxicologie.org) (<http://www.toxicologie.org/>), geraadpleegd op 15-03-2018
6. Sriboonruang T, Panomvana D, Chamchitchun S, Silpakit O. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2011;31(1): 115-119
7. Nederlands Kenniscentrum Farmacotherapie bij Kinderen [www.kinderformularium.nl](http://www.kinderformularium.nl) (<http://www.kinderformularium.nl/>)
8. Haymond J, Ensom MHH. *Ther Drug Monit* 2010; 32(1): 19-29
9. Warner A, Privitera M, Bates D. *Clinical Chemistry* 1998; 44(5): 1085-1095
10. Stephen LJ. *Drugs Aging* 2003; 20 (2): 141-152
11. *Praktische Psychofarmacologie*. Prof Dr. P. Moleman. 2009; 5<sup>e</sup> ed: 151
12. *Epilepsie: Richtlijnen voor diagnostiek en behandeling*. NVN 2013
13. 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.
14. Wallenburg E, Klok B, de Jong K et al. Monitoring protein-unbound valproic acid serum concentrations in clinical practice. *Ther Drug Monit* 2017; 39: 269-272
15. Patsalos PN, Spencer EP, Berry DJ. Therapeutic Drug Monitoring of antiepileptic drugs in epilepsy: a 2018 update. *Ther Drug Monit* 2018; 40(5): 526-548
16. Ruitter-Visser R, Dols A, Smulders YM, Jacobs GE, Nauta KJ. Valproïnezuur intoxicatie door misinterpretatie van plasmaspiegel. *NTvG* 2018; 35: 34-38
17. [www.vergiftigingen.info](http://www.vergiftigingen.info), geraadpleegd op 15-03-2018
18. Hermida J, Tutor JC. A theoretical method for normalizing total serum valproic acid concentration in hypoalbuminemic patients. *J Pharmacol Sci* 2005; 97: 489-493

## Colofon

### Initiele versie 7 december 2005

Aan de totstandkoming van deze richtlijn hebben meegewerkt: I.R.F. van Berlo, ziekenhuisapotheker. Onder auspiciën van de Commissie Analyse en Toxicologie van de Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers, juli 2005.

### Revisie 22 oktober 2012

Aan de totstandkoming van deze richtlijn hebben meegewerkt: G. Mensink, student Farmacie en I.R.F. van Berlo, ziekenhuisapotheker. Onder auspiciën van de Commissie Analyse & Toxicologie van de Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers, oktober 2012.

### Revisie november 2018

Aan de totstandkoming van deze richtlijn hebben meegewerkt: I. Can, ziekenhuisapotheker in opleiding en I.R.F. van Berlo, ziekenhuisapotheker. Onder auspiciën van Werkgroep TDM, Toxicologie en Farmacogenetica van de Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers, nov 2018.

## Bijlage

## Revisie