

Hyperammoniëmisches encefalopathie door valproïnezuur bij een patiënt op de geheugenpolikliniek

J. Woudstra^{ab*}, T. Schuur^a, W.J. Meijler^b, en E.N. van Roon^b

^a Afdeling Geriatrie, Medisch Centrum Leeuwarden.

^b Afdeling Klinische Farmacie en Farmacologie, Medisch Centrum Leeuwarden.

* Correspondentie: judithwoudstra@hotmail.com.

Geen belangenverstrengeling gemeld.

Citeer als: Woudstra J, Schuur T, Meijler WJ, van Roon EN. Hyperammoniëmisches encefalopathie door valproïnezuur bij een patiënt op de geheugenpolikliniek. Nederlands Platform voor Farmaceutisch Onderzoek. 2021;6:a1736.

KERNPUNTEN

- Een valproïnezuurgemedieerde hyperammoniëmie komt naar schatting voor bij 35% van de gebruikers en verloopt vaak mild en asymptomatisch.
- Bij een klein deel van de gebruikers (< 2,5%) ontstaat echter encefalopathie met hoge morbiditeit.
- Bij een patiënt die zich presenteert met cognitieve en/of motorische achteruitgang – en zeker indien er ook traagheid of verandering in het bewustzijn is – dient valproïnezuurgebruik een alarmbel te zijn voor hyperammoniëmisches encefalopathie.

INLEIDING

Een 57-jarige man presenteerde zich op onze geheugenpolikliniek met traagheid, initiatiefverlies en geheugenproblemen. De klachten bleken uiteindelijk veroorzaakt te worden door hyperammoniëmisches encefalopathie toegeschreven aan valproïnezuur.

In de literatuur worden hoge prevalentiecijfers van hyperammoniëmie bij valproïnezuur beschreven. Het ontwikkelen van encefalopathie is zeldzamer, maar het herkennen van deze bijwerking is belangrijk. In dit artikel willen wij u informeren over het vóórkomen, de verschillende symptomen en behandeling van valproïnezuurgemedieerde hyperammoniëmie.

ABSTRACT

Hyperammonemic encephalopathy due to valproic acid in a patient visiting the memory clinic

Introduction

Hyperammonemia is not uncommon in patients receiving valproic acid. Few patients develop hyperammonemic encephalopathy but recognition of this side-effect is important since encephalopathy can present with a range of burdensome symptoms.

Description

A 57-year old male, with a history of brain injury and epilepsy after a motorcycle accident, was seen at our memory clinic with mental slowness, and initiative and memory loss. He was first diagnosed with cognitive impairment after brain injury and progression due to aging and stress. After a year, symptoms had worsened and also somnolence and balance disorders had developed. An elevated blood ammonia level of 174 $\mu\text{mol/L}$ (reference = < 30 $\mu\text{mol/L}$) was found and attributed to valproic acid use. Valproic acid blood level was normal and there was no liver failure. Valproic acid was discontinued, the ammonia level normalized, and symptoms disappeared.

Discussion

Literature study shows that hyperammonemia is described in approximately 35% of valproic acid users. Hyperammonemia is mild and asymptomatic in most cases. The prevalence of hyperammonemic encephalopathy is low and varies from 0.1 to 2.5% of valproic acid users in large observational studies. Consciousness disturbance is an important symptom but encephalopathy can also present with cognitive, psychiatric, neuromotor and gastro-intestinal symptoms. The exact mechanism of valproic acid-induced hyperammonemia is unclear but carnitine depletion seems to play an essential role. In patients with encephalopathy, valproic acid should be discontinued if possible. Other treatment options described in case-series include lactulose and levocarnitine.

Conclusion

In a patient presenting with cognitive and/or neuromotor symptoms, valproic acid use should raise suspicion for hyperammonemic encephalopathy.

CASUSBESCHRIJVING

Een man van 57 jaar, sinds 16-jarige leeftijd bekend met epilepsie door hersenletsel na een bromfietsongeval en bekend met hypercholesterolemie, werd gezien op de geheugenpolikliniek vanwege cognitieve achteruitgang. Zijn medicatielijst vermeldde valproïnezuur 4 dd 300 mg, oxcarbazepine 4 dd 600 mg, clobazam 1 dd 10 mg, simvastatine 1 dd 80 mg en ciprofibrat 1 dd 100 mg. Hij gebruikte de combinatie van anti-epileptica in deze doseringen al tenminste vier jaar.

Zijn leidinggevende van de sociale werkplaats en echtgenote was het opgevallen dat hij sinds enkele maanden steeds trager werd, weinig initiatief nam en geheugenproblemen had. Daarnaast noemde echtgenote dat er zorgen waren over haar ouders met dementie.

Tijdens een oriënterend psychiatrisch onderzoek waren er stoornissen in het kortetermijngeheugen en een vertraagd denktempo. De Mini Mental State Examination (MMSE)-score was 22/30 (score ≤ 24 is indicatief voor cognitieve stoornissen).

Ter uitsluiting van een directe anti-epileptica-intoxicatie werden de valproïnezuur-, oxcarbazepine- en clobazamspiegels bepaald, welke normaal waren. Een MRI van de hersenen liet een oud infarct rechts frontaal zien, geduid als gevolg van het bromfietsongeval. Er was geen opvallende atrofie of nieuwe vasculaire schade.

Bij neuropsychologisch onderzoek stond mentale traagheid op de voorgrond en werden een beperkte capaciteit van het werkgeheugen en stoornissen in de uitvoerende functies gevonden. Na multidisciplinair overleg werd de werkdiagnose 'cognitieve stoornissen bij pre-existent hersenletsel met toename bij veroudering en stress'. Daarnaast werd gedacht aan een neurocognitief effect van langdurig anti-epilepticagebruik.

Bij controle een jaar later waren de klachten toegenomen. Patiënt bemerkte nu ook balansproblemen. Hij was voor onderzoek in het slaapcentrum geweest, omdat hij tijdens gesprekken in slaap viel. Een toxisch-medicamenteuze oorzaak werd opnieuw overwogen. Medicatiespiegels werden herhaald en ook ammoniak werd nu bepaald; arterieel ammoniak bleek fors verhoogd, 174 $\mu\text{mol/L}$ (referentiewaarde laboratorium $< 30 \mu\text{mol/L}$). Medicatiespiegels waren opnieuw normaal. Er waren geen aanwijzingen voor leverfalen als verklaring voor de hyperammoniëmie; leverenzymen waren $\leq 1,5$ maal de normaalwaarde en

echografie van de lever toonde geen structurele afwijkingen.

Er werd gestart met lactulose en valproïnezuur werd door de behandelend neuroloog in zes maanden afgebouwd. Na zes maanden was het ammoniaklevel genormaliseerd (veneus = 37 $\mu\text{mol/L}$, referentiewaarde laboratorium 10 - 45 $\mu\text{mol/L}$) en werd lactulose gestopt. De klachten waren verdwenen (met nu een MMSE-score van 28/30) en bleven weg gedurende negen maanden follow-up.

BESCHOUWING

In deze casus werd hyperammoniëmie geconstateerd bij valproïnezuurgebruik. De Naranjo-score – voor het beoordelen van een oorzakelijk verband tussen geneesmiddel en bijwerking – is gescoord op een waarschijnlijk verband (tabel 1) [1].

Valproïnezuur is een frequent voorgeschreven anti-epilepticum en is ook geïndiceerd als stemmingsstabilisator. Het is bekend dat valproïnezuur hepatotoxisch kan zijn, maar ook zonder leverfalen kan leiden tot hyperammoniëmie [2]. Hoe hyperammoniëmie door valproïnezuur ontstaat is nog niet volledig opgehelderd. Het aminozuur carnitine speelt in ieder geval een rol. Valproïnezuur remt de synthese van carnitine, terwijl carnitine een belangrijke cofactor is in het transport van vetzuren als valproïnezuur over de mitochondriale membraan. Er vindt een verschuiving plaats in het metabolisme van valproïnezuur van bèta-oxidatie in de mitochondriën naar omega-oxidatie in het cytosol. Bij omega-oxidatie wordt een hogere valproïnezuurfractie omgezet in toxische metabolieten. De toxische metabolieten en valproïnezuur zelf zouden de productie van N-acetylglutamaat en het enzym carbamoylfosfaatsynthetase in de ureumcyclus remmen. Hierdoor wordt minder ammoniak omgezet in ureum [2].

VOÓRKOMEN VAN HYPERAMMONIËMIE

Na overleg met Lareb bleek dat daar 22 meldingen van hyperammoniëmie in samenhang met valproïnezuur zijn binnengekomen. In VigiBase zijn 1476 meldingen opgenomen. De *reporting odds ratio* (ROR) is 245,3 en statistisch significant [3].

Chicharro et al. publiceerden in 2007 een review naar de prevalentie van hyperammoniëmie bij valproïnezuur-

TABEL 1 NARANJO-SCORE VOOR BEOORDELING OORZAKELIJK VERBAND TUSSEN VALPROÏNEZUUR EN HYPERAMMONIËMIE

criterium	Ja	Nee	Weet niet
Zijn eerder overtuigende rapporten gepubliceerd over deze reactie?	+ 1	0	0
Trad de reactie op nadat het verdachte geneesmiddel was toegediend?	+ 2	- 1	0 *
Verbeterde de reactie nadat het gebruik van het geneesmiddel was gestaakt of een specifieke antagonist was toegediend? (<i>dechallenge</i>)	+ 1	0	0
Kwam de reactie weer terug nadat het geneesmiddel opnieuw was toegediend? (<i>rechallenge</i>)	+ 2	- 1	0
Zijn er andere oorzaken dan het geneesmiddel die op zichzelf de reactie kunnen hebben veroorzaakt?	- 1	+ 2 †	0
Kwam de reactie weer terug nadat een placebo was toegediend?	- 1	+ 1	0
Werd het geneesmiddel aangetroffen in het bloed (of andere lichaamsvloeistoffen) in concentraties waarvan bekend is dat ze toxisch zijn?	+ 1	0	0
Was de reactie ernstiger als de dosis werd verhoogd of minder ernstig als de dosis werd verlaagd?	+ 1	0	0
Had de patiënt een overeenkomstige reactie op hetzelfde of gelijkende geneesmiddel(en) bij eerdere blootstellingen?	+ 1	0	0
Kon de reactie worden bevestigd door enig objectief bewijs?	+ 1	0	0
Totaalscore	6		

Scores en categorie zijn aangegeven in oranje.

* Tijdsrelatie niet te beoordelen.

† Geen andere oorzaak gevonden. Er was geen leverfalen en geen andere verklarende medicatie. Aanwezigheid van een erfelijk ureumcyclusdefect is niet onderzocht, maar dit presenteert zich veelal op jongere leeftijd.

Categorisering reactie	Naranjo-score
Zeker	≥ 9
Waarschijnlijk	5 - 8
Mogelijk	1 - 4
Twijfelachtig	≤ 0

gebruik en vonden gemiddelde prevalenties van 48 en 90%, gebaseerd op respectievelijk 14 cross-sectionele en 3 prospectieve studies [4].

In de PubMed-database werd gezocht naar studies die

vanaf 2006 zijn verschenen – bij tenminste tien gebruikers van oraal valproïnezuur van 16 jaar of ouder – en niet zijn meegenomen in de genoemde review. Deze studies zijn weergegeven in tabel 2 [5-14].

De gemiddelde prevalentie vanuit vier prospectieve studies met in totaal 352 patiënten is 34,9% (spreiding = 25,4 - 55,3%) [5-8]. In zes retrospectieve studies varieert de gevonden frequentie sterk, van 11 - 83,3% (gemiddeld 43,5%, waarbij [11] niet is meegenomen), alsmede het aantal geïncludeerde patiënten (N =12 - 2724) [9-14]. De referentiewaarde van hyperammonieëmie varieert met name bij de retrospectieve studies en de resultaten van deze studies moeten voorzigtiger geïnterpreteerd worden, omdat het niet altijd duidelijk is bij welke valproïnezuurgebruikers ammoniak is bepaald en waarom.

Er is slechts één studie gevonden waarin wordt vergeleken met niet-valproïnezuurgebruikers [12].

Er zijn diverse risicofactoren geïdentificeerd voor het ontwikkelen van hyperammonieëmie bij valproïnezuur, waaronder dosering [6,8,10], co-gebruik van topiramaat [10,15] en leverenzyminducerende anti-epileptica zoals fenytoïne, fenobarbital, carbamazepine en oxcarbazepine [4-6,8,10,11]. Door de introductie van anti-epileptica als levetiracetam en het afnemen van het voorschrijven van enzyminducerende anti-epileptica over de jaren, is het vermoeden dat hyperammonieëmie bij valproïnezuurgebruik afneemt [11].

KLINISCHE PRESENTATIE

Hyperammonieëmie kan leiden tot encefalopathie. Daling van het bewustzijn is een bekend symptoom bij een matige tot ernstige encefalopathie. Daarnaast zijn cognitieve (traagheid, geheugenproblemen), psychiatrische (hallucinaties, agitatie), motorische (*flapping tremor*, ataxie, vallen) en/of gastro-intestinale (misselijkheid) symptomen mogelijk [3].

Hyperammonieëmie bij valproïnezuurgebruik komt dus vaak voor, maar het ontwikkelen van encefalopathie is zeldzamer. In drie gevonden studies wordt encefalopathie beschreven bij 0,6 - 1.1% van de valproïnezuurgebruikers

TABEL 2 LITERATUUR OVER DE FREQUENTIE VAN HYPERAMMONIEËMIE BIJ VALPROÏNEZUURGEBRUIK

Studie	Setting	Prevalentie HA (%)	Referentiewaarde (µmol/L) *	Prevalentie encefalopathie (%)
Prospectief, prevalentie				
Rousseau et al., 2009 [5]	klinische patiënten met cerebrale parese en verstandelijke beperking, 16-60 jaar	16/63 (25,4)	> 65	-
Tseng et al., 2014 [6]	poliklinische patiënten met epilepsie, 18-88 jaar	• 44/158 (27,8) • ernstig: 8/158 (5,1)	• > 55 • > 88	1/158 (0,6)
Ando et al., 2017 [7]	klinische patiënten met schizofrenie, 37-77 jaar	11/37 (30)	> 53	-
Duman et al., 2019 [8]	poliklinische patiënten met epilepsie of stemmingsstoornis, 18-64 jaar	52/94 (55,3)	> 52	1/94 (1,1)
Retrospectief, prevalentie/incidentie				
Holroyd et al., 2012 [9]	klinische patiënten met dementie, ≥ 65 jaar	10/12 (83,3)	-	-
Yamamoto et al., 2012 [10] ‡	patiënten met epilepsie, 16-76 jaar	• 1171/2724 (43) • ernstig: 81/2724 (3)	• > 45 • > 117	30/2724 (1,1)
Yamamoto et al., 2015 [11] ‡	patiënten met epilepsie, ≥ 16 jaar	224/2029 (11)	> 59	-
Adler et al., 2015 [12]	klinische patiënten met psychiatrisch ziektebeeld, ≥ 50 jaar	29/40 (72,5)	> 34	-
Tesen et al., 2017 [13]	klinische patiënten met psychiatrisch ziektebeeld, 13-55 jaar	84/139 (60,4)	> 32	-
Baddour et al., 2018 [14]	klinische patiënten met psychiatrisch ziektebeeld, 18-97 jaar	125/347 (36%)	> 47	-

HA: hyperammonieëmie, -: niet gerapporteerd.

* Waarden die in de studies zijn gerapporteerd in µg/dL zijn omgerekend naar µmol/L.

† Waarden zijn gerapporteerd als gemiddelde ± standaarddeviatie (SD) in µmol/L, behalve bij [5] (gemiddelde + spreiding) en [7] (mediaan ± interkwartielafstand)

‡ Studies onder waarschijnlijk (groten)deels dezelfde populatie. Uit [11] is de incidentie over het jaar 2013 gerapporteerd.

[6,8,10] (tabel 2). In twee andere grote retrospectieve studies werd bij 11/9608 (0,1%) en bij 20/793 (2,5%) valproïnezuurgebruikers encefalopathie vastgesteld [15,16]. In de meeste studies is de gevonden hyperammonieëmie mild [8,9,12]. Symptomen kunnen subtiel zijn waardoor de hyperammonieëmie niet wordt herkend. Daarnaast kunnen symptomen worden aangezien voor bijwerkingen van valproïnezuur zelf of aspecifiek zijn. Baddour et al. vonden bij valproïnezuurgebruikers zonder hyperammonieëmie meer ervaren symptomen dan bij gebruikers met hyperammonieëmie (64,9 ten opzichte van 43,2%) [14].

In deze casus was sprake van langer gebruik van valproïnezuur, ook jaren zonder klachten. Cognitieve problemen vielen als eerste op, maar er werd niet gedacht aan hyperammonieëmie. In de loop van het jaar ontstond uiteindelijk ook somnolentie overdag, waarschijnlijk door verdere stijging van het ammoniak. Hyperammonieëmie is beschreven na een enkele dosis [4,17], maar in de gevonden literatuur betreft het veelal chronisch gebruikers, met beschreven gemiddelde behandelduren van 1,5 tot 19 jaar [5,6,8,9]. Hypothese bij het verloop in deze casus is dat er al langer een mildere hyperammonieëmie was, en dat deze is toegenomen door veranderingen in het metabolisme door carnitinedepletie en veroudering.

BEHANDELING

De Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie (KNMP) schrijft dat valproïnezuur direct gestaakt moet worden bij hyperammonieëmie met neurologische symptomen, zoals braken, ataxie en verminderd bewustzijn [18]. Bij symptomen van lichtere aard en indien andere anti-epileptica een optie zijn, kan worden afgebouwd en geswicht. Succesvolle behandeling van hyperammonieëmie encefalopathie met lactulose [14,19] en/of het suppleren van levocarnitine [2,14,20] is daarnaast beschreven in casuïstische mededelingen.

CONCLUSIE

Hyperammonieëmie bij gebruik van valproïnezuur komt naar schatting voor bij 35% van de gebruikers. Routine-matige controle van het plasma-ammoniak is volgens ons niet zinvol, omdat de hyperammonieëmie vaak mild en asymptomatisch verloopt en eventuele klachten alsnog op elk moment kunnen ontstaan, zoals in deze casus na jarenlang gebruik. Hyperammonieëmie encefalopathie is zeldzamer maar een gevaarlijke bijwerking. Ondanks de geschreven literatuur is deze bijwerking in onze ervaring bij veel klinici onbekend. Bij cognitieve en/of motorische achteruitgang dient men hierop alert te zijn en het ammoniaklevel te controleren. ■

[NH₃] μmol/L *†

totale groep	HA-groep	controlegroep
-	79,4 (66-117)	-
-	-	-
37,6 ± 11,2	-	-
55,8 ± 14,4	66,1 ± 10,1	43,1 ± 6,7
-	53,8 ± 17,1	26,8 ± 61,6
47,4 ± 0,6	-	-
-	-	-
-	40,5 (19)	-
36,6 ± 15,3	-	-
-	-	-