



Ziekte van Parkinson: Valproïnezuur

DaT: dopamine transporter; DBS: 'Deep Brain Stimulation'; DDS: dopamine disregulatie syndroom; ICD: 'impulse-control disorders'; FTM-TRS: 'Fahn-Tolosa-Marin Tremor Rating Scale'; GABA: gamma-aminoboterzuur; UPDRS-III: 'Unified Parkinson's Disease Rating Scale part III' (een meetinstrument om motorische en gedragsmatige aspecten van de ziekte van Parkinson in kaart te brengen, deel III kijkt naar een motorisch onderzoek)

Datum literatuursearch: 26-01-2022

CONCLUSIE

Bewaken. Het gebruik van valproïnezuur bij de ziekte van Parkinson dient vermeden te worden indien mogelijk.

Het gebruik van valproïnezuur bij de ziekte van Parkinson brengt risico's met zich mee. Zo is in de studies van Baizabal-Carvallo et al (2021) en van Easterford et al (2004) aangetoond dat er een verhoogd risico is op het ontstaan van tremor (en parkinsonisme) bij gebruik van valproïnezuur. Tevens is in de case serie van Silver et al (2013) valproïnezuur-geïnduceerd parkinsonisme beschreven in vijf casus waarbij verbetering optrad na staken van valproïnezuur.

Op basis van bovenstaande overwegingen en praktijkervaring moet valproïnezuur worden vermeden bij patiënten met de ziekte van Parkinson. Wanneer er indicatie is voor het gebruik van valproïnezuur bij de ziekte van Parkinson kan dit met voorzichtigheid gebruikt worden. In dergelijke situaties moet de ernst van de symptomen door zowel de voorschrijver als de patiënt in de gaten gehouden worden.

AANVULLENDE OPMERKINGEN

Het mechanisme achter een eventueel door valproïnezuur-geïnduceerde tremor is niet geheel bekend. Vermoedelijk heeft dit te maken met een dysfunctie in het gamma-aminoboterzuur (GABA)-systeem; valproïnezuur verhoogt transmissie [Baizabal-Carvallo, 2021].

OPMERKINGEN EXPERTPANEL

Volgens een neuroloog bij Punt voor Parkinson Groningen wordt in de praktijk voorschrijven van valproïnezuur bij patiënten met de ziekte van Parkinson het liefst vermeden wegens de verhoogde kans op het ontstaan/verergeren van parkinsonisme. Als het vermijden van dit middel niet mogelijk is, zou zowel de patiënt als de behandelaar geïnformeerd moeten worden over de potentiële bijwerkingen en zou de patiënt gemonitord moeten worden op verergering van symptomen. Een praktijkvoorbeeld van het potentiële valproïnezuur-geïnduceerde parkinsonisme is de casus van een andere neuroloog bij Punt voor Parkinson. Een nieuwe patiënt presenteerde zich bij Punt voor Parkinson wegens het vermoeden op de ziekte van Parkinson. De patiënt gebruikte 1d 2750 mg valproïnezuur. Na het maken van een dopamine transporter (DaT) scan, bleek het presynaptische beeld volkomen normaal en was er dus geen sprake van de ziekte van Parkinson. Het parkinsonisme wat de patiënt vertoonde was geneesmiddel-geïnduceerd.

In de nieuwste landelijke richtlijn van de ziekte van Parkinson wordt de overweging genoemd van valproïnezuur bij de behandeling van het dopamine disregulatie syndroom (DDS). In de case series van Sriram et al (2013) en Hicks et al (2011) lijkt valproïnezuur het gedrag van patiënten met DDS en impulse-control disorders (ICD) bij de ziekte van Parkinson te verbeteren. Dit zijn slechts enkele voorbeelden en hiermee is het bewijs voor effectiviteit beperkt. Bij Punt voor Parkinson Groningen wordt valproïnezuur anno 2023 niet ingezet voor deze indicatie.

PICO

P(atient)	Ziekte van Parkinson
I(ntervention)	Valproïnezuur
C(omparison / Control)	Placebo
O(utcome)	Verergering van Ziekte van Parkinson

Zoektermen:

PUBMED: ((valproate[Title/Abstract]) OR (valproic acid[Title/Abstract])) AND ((parkinsonism[MeSH Terms]) OR (parkinson's disease[MeSH Terms]))

Filter applied: Human, Dutch, English

EMBASE: 'valproic acid':ab,ti AND ('parkinson disease'/exp OR 'parkinson disease' OR 'parkinsonism'/exp OR 'parkinsonism')

OVERIG- voldoet niet aan PICO

Er werden geen studies gevonden die voldeden aan de PICO. Hieronder zijn studies opgenomen naar de invloed van valproïnezuur op het ontstaan of verergeren van parkinsonisme. Ook zijn twee studies opgenomen naar de effectiviteit van valproïnezuur bij DDS.

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Baizabal-Carvallo JF, Alonso-Juarez M. Valproate-induced rest tremor and parkinsonism. Acta Neurol Belg. 2021 Apr;121(2):515-519 Prospectieve cohortstudie	Resultaten - In dit onderzoek werden patiënten die tenminste 3 maanden valproïnezuur gebruikten geïnccludeerd. Ze werden onderworpen aan de Fahn-Tolosa-Marin Tremor Rating Scale (FTM-TRS) om te bezien of rusttremor geassocieerd is met parkinsonisme. In totaal deden 125 patiënten mee aan het onderzoek. - In totaal waren er 14 patiënten (11,2%) met een rusttremor, bij 10 patiënten was deze bilateraal en bij 4 patiënten unilateraal. Patiënten met een rusttremor hadden een hogere score op de FTM-TRS dan patiënten zonder rusttremor en hadden vaker behandeling nodig (64,3% t.o.v. 18%). en deze patiënten hadden een significant hogere FTM-TRS score. Slechts één hiervan is gediagnostiseerd met parkinsonisme. - In beide groepen was er 1 patiënt met parkinsonisme. In de groep met de rusttremor was deze patiënt gediagnostiseerd met de ziekte van Parkinson en werd behandeld met dopaminerge middelen. 14,3% van de patiënten met een rusttremor gebruikten ook andere medicijnen die een tremor kunnen veroorzaken/verergeren. In de patiëntgroep zonder rusttremor was dit 4,5%. Opmerkingen auteurs - In deze studie was rusttremor niet geassocieerd met parkinsonisme. Opmerkingen KNMP - In deze studie werden patiënten met een bestaand tremorsyndroom geëxcludeerd. Er is dus niet onderzocht of valproïnezuur bestaande tremor verergert. - Parkinsonisme was gedefinieerd als de aanwezigheid van tenminste twee van de volgende symptomen: rusttremor, bradykinesie, rigiditeit, houdinginstabiliteit en parkinsongang.
Easterford K, Clough P, Kellett M, Fallon K, Duncan S. Reversible parkinsonism with normal beta-CIT-SPECT in patients exposed to	Resultaten In dit onderzoek werden epilepsiepatiënten geïnccludeerd die valproïnezuur (n = 50) of carbamazepine (n = 20) gebruikten gedurende tenminste 1 jaar. Patiënten werden geëxcludeerd als ze in de afgelopen 6 maanden een antidepressivum, antipsychoticum of anti-emeticum hadden gebruikt. De patiënten ondergingen

sodium valproate. Neurology. 2004 Apr 27;62(8):1435-7 Prospectief cohortstudie	allemaal een Mini-Mental State Examination (MMSE). Patiënten met tremor, bradykinesie, rigiditeit of houdinginstabiliteit ondergingen het Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS) onderzoek, deel I-III. • De MMSE verschildte niet tussen beide groepen. Het gemiddelde was voor beide groepen 28, met een 95% betrouwbaarheidsinterval van 27-29. • In de valproïnezuurgroep, voldeden 3 patiënten aan de diagnostische criteria voor parkinsonisme. Er waren daarnaast 2 patiënten met tremor en bradykinesie en 6 patiënten met tremor. In de carbamazepinegroep was er slechts 1 patiënt met tremor. • Van de 3 patiënten met parkinsonisme, stopten er 2 met valproïnezuur. De UPDRS(I-III)-score een jaar na de stop daalde van 38 naar 7 in de ene patiënt en van 51 naar 20. Beide patiënten hadden na een jaar nog tremor en 1 van hen had nog enige bradykinesie en houdinginstabiliteit. De derde patiënt verlaagde de dosering van valproïnezuur, maar de UPDRS(I-III)-score was een jaar later niet verbeterd (van 34 naar 40). • Om bestaande ziekte van Parkinson uit te sluiten bij deze 3 patiënten, ondergingen 2 van hen (de derde wilde niet) een β-CIT-SPECT scan. De resultaten hiervan waren negatief. Opmerkingen auteurs • Vanwege de negatieve β-CIT-SPECT scan, is het onwaarschijnlijk dat deze patiënten de ziekte van Parkinson of atypisch parkinsonisme hadden.
Silver M, Factor SA. Valproic acid-induced parkinsonism: levodopa responsiveness with dyskinesia. Parkinsonism Relat Disord. 2013 Aug;19(8):758-60 Case series	Resultaten • Een serie van 5 cases is gerapporteerd waarbij patiënten ten minste enkele maanden valproïnezuur gebruikten en daarna parkinsonisme ontwikkelden. • Casus 1 is een casus van een 44-jarige vrouw, die 7 maanden na start van valproïnezuur (250 mg/dag) acathisie en hypokinetische symptomen ontwikkelden. Levodopa/carbidopa werd gestart en opgebouwd tot 6x per dag 100/25 mg, zonder enige verbetering. Haar score op UPDRS motorscore was 12 en verergerde een maand na stoppen van valproïnezuur en levodopa/carbidopa naar 21. Levodopa/carbidopa werd herstart en gedurende 2 jaar verbeterde haar parkinsonisme langzaam. Uiteindelijk werd ze omgezet van levodopa/carbidopa naar pramipexol. Toen ook pramipexol werd gestart, verdween de parkinsonisme volledig. • Casus 2 betrof een 72-jarige vrouw die startte met 1000 mg valproïnezuur per dag voor depressie. Na anderhalf jaar kreeg ze problemen met haar balans en viel ze achterover. Levodopa/carbidopa 100/25 (4,5 tabletten per dag) werd gestart vanwege parkinsonisme, maar had zelfs na toevoeging van entacapon geen effect. De parkinsonmedicatie werd gestaakt. Haar motorische klachten verergerden en de patiënt kon niet meer lopen. Haar UPDRS motorscore was 31. Levodopa/carbidopa werd herstart. Tijdens een stop van valproïnezuur gedurende 3 dagen verbeterde haar symptomen en deze verergerden weer na herstart. De patiënte staakte valproïnezuur en kon weer lopen. Uiteindelijk kreeg ze 4 jaar later de diagnose idiopathische ziekte van Parkinson. • Casus 3 betrof een vrouw met bestaande tremor waarbij valproïnezuur 1000 mg per dag werd gestart wegens myoclonie. Hierop verergerde haar actietremor en ontwikkelde ze ook een rusttremor. De UPDRS motorscore was 13. Valproïnezuur werd gestaakt en 7 maanden later was de parkinsonisme verdwenen en de actietremor aanzienlijk verbeterd.

	• Casus 4 is een casus van een 74-jarige man die valproïnezuur 1500 mg/dag gebruikte voor bipolaire stoornis. Na drie jaar ontwikkelde hij parkinsonisme, waarvoor hij werd behandeld met lage doseringen levodopa/carbidopa, later ook met entacapon. Dit leverde geen verbetering op en de medicatie werd gestaakt. De UPDRS motorscore was 20. Aangezien de man niet wilde stoppen met valproïnezuur, werden 6 tabletten levodopa/carbidopa 100/25 per dag gestart. De UPDRS verbeterde naar 13. Uiteindelijk stopte de man met valproïnezuur en 4 maanden later waren alle symptomen van parkinsonisme verdwenen. • Casus 5 betrof een 65-jarige man bij wie drie jaar na start van valproïnezuur 1250 mg/dag de tremor in zijn hand aanzienlijk verslechterde. Vier jaar na start van valproïnezuur werd dit omgezet naar lamotrigine. Binnen een maand trad verbetering op van parkinsonisme en binnen 4 maanden was er substantiële verbetering. Opmerkingen auteurs • Valproïnezuur heeft als zeldzame bijwerking het ontstaan van parkinsonisme. • Wanneer het middel niet gestaakt kan worden, wordt het gebruik van levodopa aanbevolen.
Sriram A, Ward HE, Hassan A, Iyer S, Foote KD, Rodriguez RL, McFarland NR, Okun MS. Valproate as a treatment for dopamine dysregulation syndrome (DDS) in Parkinson's disease. J Neurol. 2013 Feb;260(2):521-7 Case serie	Resultaten • 4 cases zijn beschreven van patiënten met de ziekte van Parkinson met dopamine disregulatie syndroom (DDS). • Casus 1 betrof een 47-jarige vrouw met DDS, waarvoor valproïnezuur met verlengde afgifte in een dosering van 500 mg/dag werd gestart. Hierdoor verdween haar verlangen naar levodopa en zoetigheid, maar haar dwangstoornis bleef deels aanwezig. Valproïnezuur werd verhoogd naar 1000 mg/dag, waarna ook haar dwangmatige gedrag onder controle was. UPDRS motor score voor valproïnezuur was 41 en 5 maanden na valproïnezuur 43 (dus geen verschil). • Casus 2 betrof een 81-jarige man met DDS, waarvoor valproïnezuur met verlengde afgifte 250 mg/dag werd gestart. Hierdoor verdween de DDS volledig. UPDRS motorscore was 52 voor behandeling met valproïnezuur en 6 maanden na start was dit 49. • Casus 3 betrof een 72-jarige man met DDS, waarvoor valproïnezuur met verlengde afgifte 250 mg/dag werd gestart. Bij de controle 2 maanden later, waren er niet langer klachten van DDS en dit bleef zo gedurende de 6 maanden follow-up. UPDRS motorscore was 44 voor behandeling met valproïnezuur en 6 maanden na start was dit 46. • Casus 4 betrof een 49-jarige vrouw met DDS, waarvoor valproïnezuur met verlengde afgifte 250 mg/dag werd gestart. Binnen twee weken verminderde haar verlangen naar levodopa. De dosering valproïnezuur werd verhoogd naar 750 mg/dag. Tijdens de follow-up van 3 maanden bleef ze in remissie. UPDRS motorscore was 19 voor behandeling met valproïnezuur en 3 maanden na start was dit 11. Opmerkingen auteurs • Drie van de vier patiënten ondergingen deep brain stimulation (DBS). Dit zou van invloed kunnen zijn op de DDS symptomen, hoewel deze in alle patiënten al voor de operatie aanwezig waren. • Geen van de patiënten had verergering van motorische symptomen bij gebruik van valproïnezuur voor DDS. Opmerkingen KNMP

	De follow-up van deze patiënten is slechts een aantal maanden na start van valproïnezuur. In andere case-reports is beschreven dat parkinsonisme pas na enkele jaren tot uiting kwam.
Hicks CW, Pandya MM, Itin I, Fernandez HH. Valproate for the treatment of medication-induced impulse-control disorders in three patients with Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord. 2011 Jun;17(5):379-81 Case serie	Resultaten 3 cases zijn beschreven van patiënten met de ziekte van Parkinson met impulscontrolestoornissen (ICD). - Casus 1 betrof een 57-jarige man met excessieve inname van levodopa (>2500 mg/dag) ondanks beperkte motorische klachten (UPDRS motorscore 9) en hyperseksualiteit. Valproïnezuur 125 mg 2dd werd gestart en opgehoogd naar 750 mg 2dd. Levodopa werd verlaagd naar 500 mg. Drie jaar later was de levodopa dosering 800 mg/dag, en waren de ICD-klachten veel milder en minder frequent. Valproïnezuur werd uiteindelijk gestaakt omdat de vrouw van de patiënt vermoedde dat dit gezorgd had voor verergering van zijn motorische klachten. Na staken van valproïnezuur, verergerde de klachten van ICD. - Casus 2 betrof een 55-jarige man met gokproblemen, hyperseksualiteit en obsessief gedrag. Valproïnezuur 250 mg dd werd gestart en dit verbeterde de gokproblemen en hyperseksualiteit, maar niet het compulsieve gedrag. De dosering werd verhoogd naar 750 mg/dag, waarna de klachten verdwenen. Er werd geen toename van motorische symptomen gezien, ook niet na verlaging van de levodopa dosering van 1400 naar 1000 mg/dag. - Casus 3 betrof een 44-jarige man waarbij gokproblemen en overmatig gebruik van parkinsonmedicatie tot uiting kwamen na DBS. Valproïnezuur 500 mg/dag werd gestart, waarna de klachten verbeterden en de parkinsonmedicatie kon worden afgebouwd. Na verbetering van klachten stopte de man met valproïnezuur, waarna de impulsklachten intermitterend terugkeerden. Opmerkingen auteurs - De auteurs geven aan dat de motorscores niet gemeten zijn, maar dat deze naar hun weten niet verergerden na start van valproïnezuur.

RICHTLIJNEN

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Multidisciplinaire richtlijn Ziekte van Parkinson 2020	Geen vermelding over risico's bij het gebruik van valproïnezuur. Wordt wel vermeld bij overwegingen behandeling van dopamine dysregulatiesyndroom bij de ziekte van Parkinson (DDS). Hierbij zou volgens 2 studies [Sriram 2013 en Hicks 2011] behandeling met valproïnezuur effectief zijn in de behandeling van DDS en het gedrag verbeteren.

SPC

Bron	Resultaten/ opmerkingen
SPC Depakine Chrono 300/500 mg tabletten met gereguleerde afgifte (02-05-2023)*	Rubriek 4.8 Zeer vaak: tremor. Vaak: extrapiramidale aandoeningen die mogelijk niet reversibel zijn, Soms: reversibel parkinsonisme, ataxie, paresthesie.

* Vergelijkbare informatie in SPC Depakine Chronosphere granulaat met gereguleerde afgifte (02-05-2023) en generieken

	Contra-indicatie	Actie	Datum
Beslissing	Ja	Ja	27-10-2023