

## **Cognitieve stoornissen en parkinsonisme bij gebruik van valproïnezuur**

**Auteurs:** Linda Schreur, C. W. (Lia) Middeljans-Tijssen, Gerald J. D. Hengstman, Marcel G. M. Olde Rikkert

### **Samenvatting**

Twee patiënten presenteerden zich met cognitieve stoornissen en parkinsonisme-achtige verschijnselen tijdens de behandeling met valproïnezuur. Bij beide patiënten was er sprake van progressieve cognitieve stoornissen en mobiliteitsproblemen. Na het staken van de valproïnezuur waren beide syndromen grotendeels of zelfs volledig reversibel. Er is een toenemende prevalentie en incidentie van epilepsie bij ouderen boven de 60 jaar en een groot gedeelte van deze patiënten wordt behandeld met valproïnezuur. Alle klinici die oudere patiënten behandelen dienen op de hoogte te zijn van het feit dat deze behandeling reversible cognitieve stoornissen en parkinsonisme kan veroorzaken, mogelijk door verminderde activiteit van mitochondrieel complex I functie.

Het staken van valproïnezuur wordt sterk aanbevolen bij alle patiënten die tijdens de behandeling cognitieve stoornissen, parkinsonisme of beide ontwikkelen.

---

## **Cognitive impairment and parkinsonism due to use of sodium valproate**

### **Abstract**

Two patients presented with progressive cognitive impairment and parkinsonism related symptoms while being treated with sodium valproate. Both patients suffered from progressive cognitive decline and mobility disorders with an insidious onset over a period of months to years. After discontinuation of sodium valproate both debilitating symptoms resolved nearly completely.

There is a growing prevalence and incidence of epilepsy above the age of 60 and a great number of these patients are on sodium valproate treatment. All clinicians treating elderly patients should be aware of the fact that this treatment can cause reversible cognitive decline and parkinsonism probably due to impairment of mitochondrial complex I function. Discontinuation of sodium valproate is strongly recommended in all patients with development of cognitive impairment or parkinsonism or both during sodium valproate treatment.

---

**Kernwoorden:** cognitieve stoornis, parkinsonisme, valproïnezuur

---

**Keywords:** Cognitive impairment, Parkinsonism, Valproate

---

### **Inleiding**

Cognitieve stoornissen en parkinsonisme zijn frequent voorkomende aandoeningen bij oudere patiënten met een uitgebreide, veelal multifactoriële, differentiaal diagnose. De stoornissen leiden tot sterke beperkingen in het dagelijks functioneren en hebben een sterk negatieve invloed op de kwaliteit van leven. Meestal betreft het niet-reversibele aandoeningen, echter reversibele oorzaken dienen gezien het belang van de stoornissen niet over het hoofd gezien te worden. Eén van de meest voorkomende reversibele oorzaken is medicatie. Om deze reden willen wij onderstaande patiënten onder uw aandacht brengen, die beide grotendeels reversibele cognitieve stoornissen en parkinsonisme-achtige

verschijnselen ontwikkelden ten gevolge van valproïnezuur.

### **Casuïstiek**

Patiënt A, een 70 jaar oude man, werd verwezen naar de polikliniek geriatrie in verband met cognitieve stoornissen en een verhoogde valneiging. Een jaar voor presentatie had hij een aortaklepvervangingsoperatie ondergaan met een postoperatief gecompliceerd beloop met een gedocumenteerde partiële non-convulsieve status epilepticus, waarvoor gestart werd met valproïnezuur in een dosering van 3dd500mg. Na zijn ontslag bleken langzaam progressieve cognitieve stoornissen aanwezig die van dag tot dag wisselden. Het betrof met name stoornissen van het korte termijngeheugen, desoriëntatie in tijd en in uitvoerende functies. Dit laatste bleek uit moeite met het gebruik van de telefoon, het niet meer kunnen koken, therapieontrouw en kleine ongelukken tijdens het autorijden. Daarnaast was er sprake van decorumverlies. Gedurende een ziekenhuisopname van zijn echtgenote bleek patiënt niet meer in staat zelfstandig te wonen en 24 uur per dag zorg en structuur nodig te hebben. Hij kreeg moeilijkheden bij het lopen en viel frequent.

Bij neurologisch onderzoek op de polikliniek werd een symmetrisch hypokinetisch rigide syndroom gezien met een symmetrische rusttremor en posturele tremor van de handen zonder "gelddraai"-aspect. Bij psychisch onderzoek zagen we een trage man met een helder bewustzijn en initiatiefarmoede, stoornissen van het korte termijngeheugen en desoriëntatie in tijd. Op de Mini-Mental State Examination (MMSE) scoorde patiënt 24/30.

Patiënt voldeed aan de criteria voor een dementiesyndroom en had daarnaast een symmetrisch parkinsonisme. Kort na dit poliklinische consult werd patiënt opgenomen op de afdeling geriatrie in verband met wisselende sufheid en een verhoogde valneiging. Tijdens deze opname adviseerde de consulterende neuroloog de valproïnezuur dosering van 3dd500mg naar 2dd800mg te veranderen in verband met het doseringsgemak. Enkele weken na deze opname volgde een heropname in verband met versnelde progressie van de cognitieve stoornissen, toegenomen balansproblemen en een progressieve sufheid. Patiënt bleek abusievelijk 3dd500mg en 2dd300mg valproïnezuur te gebruiken in plaats van de voorgeschreven 2dd800mg. Heteroanamnese vermeldde toename van cognitieve stoornissen en afname van de mobiliteit na deze medicatiewijziging. MMSE score was 19/30. Ter uitsluiting van structurele cerebrale pathologie als oorzaak van het klinisch beeld werd een CT-scan van de hersenen verricht welke alleen centrale en corticale atrofie liet zien. Er werd gedacht aan een valproïnezuurintoxicatie als oorzaak voor de toename van de cognitieve stoornissen en parkinsonisme. De valproaatspiegel was licht verhoogd, 109 mg/l (referentiewaarden 50-100 mg/l), een ammoniakspiegel werd niet bepaald. De dosering werd hierop verlaagd naar 2dd800mg en tijdens opname verbeterde met name de mobiliteit. Vanwege vermoeden op bijwerkingen van valproïnezuur en twijfel aan de diagnose epilepsie, werd valproïnezuur poliklinisch verder afgebouwd.

Bij het afbouwen deden er zich geen nieuwe episoden verdacht voor epilepsie voor. Gedurende de daaropvolgende maanden verbeterde het geheugen aanzienlijk en kon patiënt gesprekken weer beter volgen. Patiënt kreeg meer initiatief en ging weer meer huishoudelijke taken op zich nemen. Het parkinsonisme was vrijwel verdwenen. Zijn echtgenote merkte op dat patiënt weer beter was gaan horen. Een half jaar na het staken van de valproïnezuur was patiënt weer in staat om zelfstandig te functioneren en was de score op de MMSE 27/30. Bij herhalen van het neuropsychologisch één jaar na het afbouwen waren er alleen nog lichte executieve stoornissen aanwezig en was het denken wat vertraagd.

Patiënt B, een 70 jaar oude zwakbegaafde man, was sinds 7-jarige leeftijd bekend met een therapie resistente epilepsie bestaande uit complex partiële aanvallen en tonisch clonische aanvallen. Op moment van presentatie gebruikte hij naast valproïnezuur 1dd600mg en 3dd900mg ook lamotrigine 2dd100mg en 1dd50mg. Patiënt was onlangs elders opgenomen voor het klinisch instellen op anti-epileptica, waarbij vigabatrine en fenobarbital werden afgebouwd en de dagdosering van valproïnezuur met 300mg werd verlaagd.

Sinds vier jaar was patiënt minder goed gaan functioneren. Het eten koken lukte niet meer, hij was initiatiefloos en inactief geworden en toenemend vergeetachtig. Patiënt kon zijn handen minder goed sturen en er was een toenemende valneiging. Sinds het ontslag drie weken geleden had patiënt klachten van misselijkheid waarbij hij bijna dagelijks braakte.

Bij neurologisch onderzoek werd een posturele tremor gezien die toenam bij actie, bradykinesie van de extremiteiten, met

name links, en een normale tonus. Patiënt had moeite met het opstaan uit de stoel en er was een valneiging bij draaien. Bij onderzoek van de psychische functies zagen we een apathische man, met matige aandacht en concentratie, het geheugen was moeilijk te objectiveren. Met name door de concentratiestoornis scoorde patiënt laag op de MMSE, 12/30. Bij aanvullend laboratoriumonderzoek waren er normale leverfunctiewaarden, ammoniak 51  $\mu\text{mol/l}$  (referentiewaarden 17-50  $\mu\text{mol/l}$ ) en een valproaatspiegel van 123  $\text{mg/l}$ . De CT-scan van de hersenen liet corticale, centrale en cerebellaire atrofie zien met enige leucoaraiose. Vanwege de verdenking op een intoxicatie, werd valproïnezuur verlaagd naar 3dd600mg en 1dd900mg en tijdens opname verder afgebouwd. Daarnaast werd de lamotrigine opgebouwd tot de maximale dosering. Omdat in de afbouwperiode absences optraden werd gestart met levetiracetam. Hierna was er een duidelijke toename van alertheid en mobiliteit te zien en herstelde de bradykinesie en tremor volledig. Na het uitsluipen van valproïnezuur bleek uit het neuropsychologisch onderzoek dat de wisseling van vertraging van denken was verdwenen. Wel was er nog steeds sprake van verminderd overzicht en planning en gebrek aan ziekte-inzicht, passend bij zijn zwakbegaafdheid of een onderliggende neurodegeneratieve aandoening. De MMSE score bedroeg 18/30. Bij het neuropsychologisch onderzoek twee jaar later kwamen geen significante veranderingen naar voren, wat een neurodegeneratieve aandoening erg onwaarschijnlijk maakte.

### **Epilepsie bij ouderen**

De prevalentie van epilepsie neemt toe met de leeftijd, van 0.7% in de groep van 55-64 jaar naar 1.2% in de groep van 85-94 jaar.<sup>1</sup> De incidentie neemt eveneens toe met de leeftijd. De hoogste incidentie wordt gevonden bij patiënten van 65 jaar en ouder ([www.rivm.nl/vtv/object\\_document/o2101n17762](http://www.rivm.nl/vtv/object_document/o2101n17762)).

Meer dan 30-40% van de nieuwe episodes van epilepsie bij ouderen kan worden toegeschreven aan cerebrovasculaire ziekten.<sup>2,3,4</sup> Andere oorzaken zijn dementie,<sup>5</sup> metabole en elektrolytstoornissen,<sup>6</sup> tumoren,<sup>7</sup> alcohol- of medicijngebruik<sup>8</sup> en trauma.<sup>9</sup>

De diagnose epilepsie is bij ouderen vaak moeilijk te stellen vanwege de aspecifieke presentatie en de bijkomende comorbiditeit met overlappende symptomen. Hierdoor komt het onterecht stellen van de diagnose epilepsie, zowel als het stellen van een verkeerde diagnose, veel voor.<sup>2,10</sup> Het herhalingsrisico op een epileptisch insult is op oudere leeftijd aanzienlijk, 67% binnen 12 maanden tot 78% binnen 36 maanden.

### **Behandeling van epilepsie bij ouderen**

Oudere patiënten worden vaker behandeld na een eerste insult dan jongere patiënten. Een expert meeting in 2005 over de behandeling van epilepsie bij ouderen stelt dat patiënten met twee of meer insulten behandeld dienen te worden met anti-epileptica. Aangegeven wordt dat een uitgelokt insult geen langdurige anti-epileptische medicatie rechtvaardigt, maar dat behandeling van de onderliggende oorzaak aangewezen is.<sup>10</sup> Bij patiënt A trad een status epilepticus op na een gecompliceerde aortaklepverving en was er dus sprake van een uitgelokt insult en bestond derhalve geen indicatie voor langdurig gebruik van anti-epileptica.

Gezien het ontbreken van voldoende gerandomiseerde trials naar behandeling van epilepsie bij ouderen is er geen op evidentie gestoelde voorkeur voor het ene of het andere anti-epilepticum aan te geven ([http://www.neurologie.nl/uploads/136/454/richtlijn\\_epilepsie\\_definitief\\_2.pdf](http://www.neurologie.nl/uploads/136/454/richtlijn_epilepsie_definitief_2.pdf)).<sup>6</sup>

Een aantal factoren veroorzaakt een verhoogd risico op bijwerkingen bij ouderen: het door comorbiditeit en polyfarmacie veelvuldig optreden van interacties met andere medicatie en de veranderde farmacokinetiek en -dynamiek op hoge leeftijd. Aanbevolen wordt daarom te starten met een lage dosering en langzaam op te titreren naar een effectieve dosis. Valproïnezuur is effectief voor alle type insulten, veroorzaakt geen inductie van leverenzymen en veel klinici menen dat het beter getolereerd wordt door ouderen dan de andere middelen.<sup>10</sup> In Nederland gebruikten in 2006 ruim 350.000 ouderen boven de 70 jaar anti-epileptica, waarvan bijna 55.000 valproïnezuur, dit is 15% van het totaal aantal voorgeschreven anti-epileptica (Stichting Farmaceutische Kengetallen).

### **Bijwerkingen bij valproïnezuur**

De meest voorkomende bijwerkingen van valproïnezuur zijn de gastro-intestinale klachten en tremor, terwijl incidenteel leverbeschadiging, met hyperammoniëmie en somnolentie wordt gevonden. Recent werden twee patiënten beschreven met

een metabole encefalopathie die werd toegeschreven aan het gebruik van valproïnezuur.<sup>12</sup> Hier werd bij beide beschreven patiënten een verhoogde ammoniakspiegel gevonden als mogelijk oorzakelijke factor van de bijwerkingen van valproïnezuur. Waarbij als kanttekening wordt geplaatst dat ook cognitieve stoornissen zijn beschreven ten gevolge van valproïnezuur bij normale ammoniakspiegels. Bij patiënt A werd geen ammoniakspiegel bepaald, bij patiënt B is het serum ammoniak marginaal verhoogd, wat pleit voor een ander pathofysiologisch mechanisme.

Sufheid, apathie en ataxie komen vooral voor in combinatie met andere anti-epileptica ([www.fk.cvz.nl](http://www.fk.cvz.nl)). In de literatuur zijn een aantal casuïstische mededelingen en case series beschreven van patiënten met zowel parkinsonisme als cognitieve stoornissen bij gebruik van valproïnezuur, zoals bij patiënten A en B.<sup>13,14,15</sup>

In een recente observationele studie van 364 patiënten behandeld met valproïnezuur monotherapie- of combinatietherapie werden vijf patiënten (1.37%) gezien met parkinsonisme, waarvan drie tevens met cognitieve stoornissen. De prevalentie van cognitieve stoornissen in combinatie met parkinsonisme is hierbij lager dan één procent.<sup>16</sup> In twee andere studies worden prevalentiecijfers voor parkinsonisme van zes en tien procent gezien, waar bij een niet gekwantificeerd deel van de patiënten tevens een mogelijke andere oorzaak was voor het ontstaan van parkinsonisme.<sup>17,18</sup>

Er lijkt een associatie te bestaan tussen de ernst van het parkinsonisme en de ernst van de cognitieve stoornissen, die mogelijk verklaard kan worden door eenzelfde pathofysiologisch mechanisme.<sup>16,19</sup> De cognitieve stoornissen bij valproïnezuur hebben meestal een subcorticaal karakter, zoals ook wordt gezien bij de ziekte van Parkinson.<sup>16</sup>

De pathofysiologie van de cognitieve en bewegingsstoornissen is nog niet volledig opgehelderd, maar er wordt verondersteld dat een stoornis in de mitochondriële ademhalingsketen de oorzaak is. Bij de idiopatische ziekte van Parkinson is reeds aangetoond dat er een verminderde enzymatische activiteit van het NADH CoQ reductase (Complex I) is.<sup>20,21,22,23,24</sup> vermindert de activiteit van Complex I in vitro.<sup>25</sup>

Gehoorverlies, zoals beschreven bij patiënt A, kan ook een symptoom zijn van een mitochondriële ziekte.

Zowel het parkinsonisme als de cognitieve stoornissen blijken (gedeeltelijk) reversibel na het staken van valproïnezuur, waarbij de kans op reversibiliteit toeneemt met de ernst van de bijwerkingen.<sup>16,17,19</sup>

Patiënt A ontwikkelde ernstige cognitieve stoornissen die voldeden aan de criteria voor een dementiesyndroom en parkinsonisme bij valproïnezuur. Bij patiënt B was sprake van gastro-intestinale bijwerkingen bij een licht verhoogde spiegel van valproïnezuur, met daarnaast achteruitgang van cognitieve functies en parkinsonisme – achtige verschijnselen. Ook bij patiënt A en B bleken de cognitieve stoornissen grotendeels en de parkinsonistische verschijnselen volledig reversibel te zijn.

## Conclusie

Epilepsie is een veel voorkomende aandoening op oudere leeftijd. Ondanks het moeilijk vaststellen van de diagnose en gebrek aan bewijs voor keuze van behandeling is de drempel om oudere patiënten te behandelen met anti-epileptica lager dan bij jongere patiënten.

Dat deze behandeling niet geheel zonder consequenties is laat deze klinische les zien, waarbij één patiënt cognitieve stoornissen en een parkinsonisme ontwikkelde en de andere patiënt naast cognitieve achteruitgang parkinsonisme achtige verschijnselen ontwikkelde. Beide syndromen zijn grotendeels of zelfs volledig reversibel na staken van valproïnezuur. Wanneer cognitieve stoornissen en/of parkinsonisme zich voordoen tijdens behandeling met valproïnezuur is het absoluut aan te bevelen de valproïnezuur te staken en zonodig te vervangen door een ander anti-epilepticum.

---

## Auteurs

### L. Schreur

Klinisch geriater in opleiding. Afdeling geriatrie, Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen.

Thans: Klinisch geriater, Deventer Ziekenhuis

### **C. W. Middeljans-Tijssen**

Klinisch geriater. Afdeling geriatrie Meander Medisch Centrum, Amersfoort

*Corresponderend auteur*

Thans Slingeland Ziekenhuis, Doetinchem.

### **G. J. D. Hengstman**

Neuroloog. Afdeling neurologie, Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen.

Thans: afdeling neurologie, Catharina Ziekenhuis, Eindhoven.

### **M. G. M. Olde Rikkert**

Afdeling geriatrie, UMC St Radboud

afdeling Geriatrie, Radboud universitair medisch centrum, Nijmegen

Radboud Alzheimer Centrum, Nijmegen

e-mail: Marcel.OldeRikkert@radboudumc.nl

### **Literatuurlijst**

1. de la Court, Breteler MM, Meinardi H, Hauser WA, Hofman A. Prevalence of epilepsy in the elderly: the Rotterdam Study. *Epilepsia* 1996 Feb;37(2):141-7.
2. Brodie MJ, Kwan P. Epilepsy in elderly people. *BMJ* 2005 Dec 3;331(7528):1317-22.
3. Hauser WA, Annegers JF. Risk factors for epilepsy. *Epilepsy Res Suppl.* 1991;445-52.
4. Loiseau J, Loiseau P, Duche B, Guyot M, Dartigues JF, Aublet B. A survey of epileptic disorders in southwest France: seizures in elderly patients. *Ann Neurol* 1990 Mar;27(3):232-7.
5. Mendez M, Lim G. Seizures in elderly patients with dementia: epidemiology and management. *Drugs Aging.* 2003;20(11):791-803.
6. Stephen LJ, Brodie MJ. Epilepsy in elderly people. *Lancet* 2000 Apr 22;355(9213):1441-6.
7. Roberts MA, Godfrey JW, Caird FI. Epileptic seizures in the elderly: I. Aetiology and type of seizure. *Age Ageing* 1982 Feb;11(1):24-8.
8. Franson KL, Hay DP, Neppe V, Dahdal WY, Mirza WU, Grossberg GT, et al. Drug-induced seizures in the elderly. Causative agents and optimal management. *Drugs Aging* 1995 Jul;7(1):38-48.
9. Hiyoshi T, Yagi K. Epilepsy in the elderly. *Epilepsia.* 2000;41(Suppl):31-5.
10. Perucca E, Aldenkamp A, Tallis R, Kramer G. Role of valproate across the ages. Treatment of epilepsy in the elderly. *Acta Neurol Scand Suppl.* 2006;18428-37.
11. Hart YM, Sander JW, Johnson AL, Shorvon SD. National General Practice Study of Epilepsy: recurrence after a first seizure. *Lancet* 1990 Nov 24;336(8726):1271-4.
12. Meinardi MC, Berg GB, Groenhuijzen A, Maas HAAM, Wolfhagen FHJ. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2008;152278-82.
13. Hommet C, Mondon K, de TB, Constans T. Reversible cognitive and neurological symptoms during valproic acid therapy. *J Am Geriatr Soc* 2007 Apr;55(4):628.
14. Masmoudi K, Gras-Champel V, Bonnet I, Pannier M, Masson H, Rosa A, et al. [Dementia and extrapyramidal problems caused by long-term valproic acid]. *Therapie* 2000 Sep;55(5):629-34.
15. Masmoudi K, Gras-Champel V, Masson H, Andrejak M. Parkinsonism and/or cognitive impairment with valproic acid therapy: a report of ten cases. *Pharmacopsychiatry* 2006 Jan;39(1):9-12.
16. Ristic AJ, Vojvodic N, Jankovic S, Sindelic A, Sokic D. The frequency of reversible parkinsonism and cognitive decline associated with valproate treatment: a study of 364 patients with different types of epilepsy. *Epilepsia* 2006 Dec;47(12):2183-5.
17. Easterford K, Clough P, Kellett M, Fallon K, Duncan S. Reversible parkinsonism with normal beta-CIT-SPECT in patients

- exposed to sodium valproate. *Neurology* 2004 Apr 27;62(8):1435-7.
18. Zadikoff C, Munhoz RP, Asante AN, Politzer N, Wennberg R, Carlen P, et al. Movement disorders in patients taking anticonvulsants. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007 Feb;78(2):147-51.
  19. Armon C, Shin C, Miller P, Carwile S, Brown E, Edinger JD, et al. Reversible parkinsonism and cognitive impairment with chronic valproate use. *Neurology* 1996 Sep;47(3):626-35.
  20. Ikebe S, Tanaka M, Ohno K, Sato W, Hattori K, Kondo T, et al. Increase of deleted mitochondrial DNA in the striatum in Parkinson's disease and senescence. *Biochem Biophys Res Commun* 1990 Aug 16;170(3):1044-8.
  21. Mizuno Y, Ohta S, Tanaka M, Takamiya S, Suzuki K, Sato T, et al. Deficiencies in complex I subunits of the respiratory chain in Parkinson's disease. *Biochem Biophys Res Commun* 1989 Sep 29;163(3):1450-5.
  22. Parker WD, Jr., Boyson SJ, Parks JK. Abnormalities of the electron transport chain in idiopathic Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1989 Dec;26(6):719-23.
  23. Schapira AH, Cooper JM, Dexter D, Clark JB, Jenner P, Marsden CD. Mitochondrial complex I deficiency in Parkinson's disease. *J Neurochem* 1990 Mar;54(3):823-7.
  24. Schapira AH, Mann VM, Cooper JM, Dexter D, Daniel SE, Jenner P. Anatomic and disease specificity of NADH CoQ1 reductase (complex I) deficiency in Parkinson's disease. *J Neurochem*. 1990;55(6):2142-5.
  25. Nicklas WJ, Vyas I, Heikkila RE. Inhibition of NADH-linked oxidation in brain mitochondria by 1-methyl-4-phenyl-pyridine, a metabolite of the neurotoxin, 1-methyl-4-phenyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine. *Life Sci* 1985 Jul 1;36(26):2503-8.