

# Parkinsonisme tijdens valproïnezuurgebruik bij een patiënte met een bipolaire stoornis

Y. GÜZELCAN, M.B. DE KONING, W.F. SCHOLTE

**SAMENVATTING** Een patiënte van 66 jaar, met een bipolaire-I-stoornis, ontwikkelde parkinsonisme na 3 jaar gebruik van valproïnezuur (Depakine®). Ongeveer 5 weken nadat het valproïnezuur was gestaakt, was het parkinsonisme verdwenen. In de literatuur is parkinsonisme als bijwerking van valproïnezuur voornamelijk bij patiënten met epilepsie beschreven. Parkinsonisme als bijwerking van valproïnezuur ontstaat meestal bij patiënten die ouder dan 50 jaar zijn en die langdurig valproïnezuur gebruiken. Is deze medicatie eenmaal gestaakt, dan vermindert het parkinsonisme binnen enkele maanden. Verschillende pathofysiologische mechanismen voor deze vorm van parkinsonisme worden beschreven. Waarschijnlijk treedt deze bijwerking bij patiënten met een bipolaire stoornis regelmatig op; hier zou meer aandacht voor moeten zijn.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 46(2004)1, 47-51]

**TREFWOORDEN** bipolaire stoornis, parkinsonisme, valproïnezuur

Parkinsonisme is een syndroom dat ontstaat door een stoornis in het extrapiramidale systeem met als voornaamste kenmerken hypokinesie, hypertonie en tremor. Parkinsonisme kan verschillende oorzaken hebben en kan onder meer optreden als bijwerking van medicatie. In de psychiatrie zijn antipsychotica de bekendste veroorzakers van parkinsonisme (Van Harten 2000). Parkinsonisme als bijwerking van andere psychofarmaca is minder bekend.

Valproïnezuur, een van de bekendste anti-epileptica, wordt in de psychiatrie gebruikt bij de acute behandeling en bij de onderhoudsbehandeling van bipolaire stoornissen (Nolen 1999; Sachs & Thase 2000). In de literatuur zijn er gevalsbeschrijvingen en een klein case-control-onderzoek te vinden, waaruit blijkt dat bij patiënten met epilepsie parkinsonisme kan ontstaan tijdens valproïnezuurgebruik (Alvarez-Gomez e.a. 1993; Armon e.a. 1996; Masmoudi e.a. 2000; Nouzeilles

e.a. 1999; Onofrij e.a. 1998; Park-Matsumoto & Tazawa 1998; Sasso e.a. 1994; Van der Zwan 1989). Er zijn enkele gevalsbeschrijvingen gepubliceerd van parkinsonisme tijdens valproïnezuurgebruik bij patiënten met een psychiatrische stoornis (Anoniem 2000; Iijima 2002; Wils & Golüke-Willemsse 1997). Hieronder wordt een patiënte met een bipolaire stoornis beschreven, die tijdens langdurig valproïnezuurgebruik parkinsonisme ontwikkelde.

## GEVALSBESCHRIJVING

Een 66-jarige patiënte was bekend met een bipolaire-I-stoornis. Zij gebruikte sinds 7 jaar valproïnezuur: eerst 1 dd 1500 mg en de laatste jaren 1 dd 900 mg. Zij gebruikte sinds 3 jaar olanzapine, eerst korte tijd 1 dd 15 mg, daarna 1 dd 10 mg. Naast deze medicijnen gebruikte zij chloordiazepoxide, lormetazepam en levothyroxine.

Patiënte kreeg na drie jaar gebruik van valproïnezuur klachten van stijfheid, trillen en moeite met lopen; in de loop van de volgende vier jaar namen deze klachten toe. Patiënte meldde deze klachten pas na enkele jaren. Het lopen kostte haar erg veel moeite en zij had moeite het huishouden te doen en zichzelf te verzorgen. Voor het starten van olanzapine had patiënte dus al een jaar parkinsonismeklachten. In verband met het vermoeden van de ziekte van Parkinson werd patiënte in verband met deze klachten door een neuroloog gezien en werd een SPECT-scan gemaakt. De ziekte van Parkinson werd als diagnose uitgesloten. De neuroloog diagnosticeerde een hypokinetisch rigide syndroom, secundair aan olanzapine – reden voor het staken van de olanzapine. Een week daarna werd patiënte voor twee dagen op de afdeling psychiatrie opgenomen, omdat patiënte vermoedde dat haar parkinsonisme na het staken van olanzapine toegenomen was. Zij voelde zich moedeloos, het kostte haar moeite zichzelf te verzorgen en zij at te weinig. Zes weken na het staken van de olanzapine bleken haar parkinsonismeklachten echter niet te zijn afgenomen. In verband met het vermoeden dat valproïnezuur het parkinsonisme zou kunnen veroorzaken, werd ook het valproïnezuur gestaakt. Er werd op dat moment nog geen andere medicatie gestart. Binnen een week ervoer patiënte dat haar klachten begonnen te verminderen en vijf weken later was het parkinsonisme geheel verdwenen.

#### LITERATUUR

Nouzeilles e.a. (1999) hebben in een case-control-onderzoek naar parkinsonisme als bijwerking van valproïnezuur 28 patiënten met epilepsie die met valproïnezuur werden behandeld, vergeleken met een controlegroep van 28 patiënten met epilepsie die niet met valproïnezuur werden behandeld. Er was sprake van intentietremor bij 15 patiënten met valproïnezuur en bij 3 patiënten uit de controlegroep ( $\chi^2 = 6,74$ ;  $p < 0,009$ ). Houdingstremor kwam voor bij 16 met valproïnezuur behandelde patiënten en bij geen enkele

patiënt uit de controlegroep (Yates  $\chi^2 = 4,49$ ;  $p < 0,03$ ). Na behandeling van deze parkinsonismeklachten met levodopa bleek 10% van de met valproïnezuur behandelde patiënten nog steeds parkinsonisme te hebben (Nouzeilles e.a. 1999).

Tweeëndertig patiënten met epilepsie die 12 maanden of langer valproïnezuur gebruikten, werden gescreend op parkinsonisme en cognitieve functiestoornissen. Bij 75% van deze patiënten werd parkinsonisme gevonden; na het staken van valproïnezuur was het parkinsonisme bij 96% van de patiënten binnen 3 à 6 maanden verdwenen (Armon e.a. 1996).

Met literatuuronderzoek zijn 19 gevalsbeschrijvingen gevonden van parkinsonisme tijdens valproïnezuurgebruik bij diverse aandoeningen (zie tabel 1). Hiervoor werd gezocht betreffende de periode 1966 - oktober 2002 in Medline en betreffende de periode 1980 - oktober 2002 in Embase; met als zoekwoorden 'parkinsonism' en 'valproate'. Bij LAREB waren nog 9 anonieme meldingen bekend van parkinsonisme dat tijdens valproïnezuurgebruik werd geconstateerd. Twee van deze meldingen zijn ook in het Geneesmiddelenbulletin gepubliceerd (Anoniem 2000).

#### BESPREKING

Uit de literatuur blijkt dat de meeste patiënten met parkinsonisme als bijwerking van valproïnezuur ouder dan 50 jaar waren, dat gold ook voor de hier beschreven patiënte. De meeste patiënten gebruikten langdurig - maanden- tot jarenlang - valproïnezuur en ook bij onze patiënte was daar sprake van. Bij 13 van de 19 patiënten is de comediatie bekend. Van deze 13 patiënten gebruikten er 11 naast valproïnezuur geen andere anti-epileptica en geen psychiatrische medicatie, met uitzondering van hypnotica/anxiolytica. Na het staken van valproïnezuur verdween het parkinsonisme - voor zover bekend - binnen 1 tot 6 maanden.

Zoals blijkt uit de diagnoses van de patiënten uit de negentien gevalsbeschrijvingen, is parkinsonisme door valproïnezuur hoofdzakelijk bij

TABEL 1 Gevalsbeschrijvingen van parkinsonisme tijdens valproïnezuurgebruik

Auteurs	Patiënten	Dosis valproïnezuur	Duur valproïnezuur-gebruik op moment van ontstaan parkinsonisme	Comedicatie	Duur van parkinsonisme na staken valproïnezuur
Alvarez-Gomez e.a. (1993)	12-jarig meisje met epilepsie	3 dd 200 mg	1 week	Geen	1 maand
Anoniem (2000)	82-jarige vrouw met een bipolaire stoornis	1 dd 1500 mg	Onbekend	Onbekend	6 maanden
	69-jarige vrouw met een hypomaan beeld	1 dd 1500 mg	Onbekend	Onbekend	Wel overgegaan, duur niet bekend
Iijima (2002)	76-jarige man met agressief gedrag en ziekte van Alzheimer	1 dd 300 mg	1 week	Onbekend	Wel overgegaan, duur niet bekend
Masmoudi e.a. (2000)	70-jarige man met epilepsie	1250 mg/dag	4,5 - 5 jaar	Flecaïnide Omeprazol Pentoxifylline Chloralhydraat	4 maanden
	69-jarige vrouw met epilepsie	1000 mg/dag	6 maanden	Carbasalaatcalcium Spironolacton Colecalciferol	2 maanden
	74-jarige man met epilepsie	1250 mg/dag	7 maanden	Celiprolol Chloralhydraat Acetylsalicylzuur	3 maanden
	62-jarige vrouw met epilepsie	1500 mg/dag	10 jaar	Nifedipine Acetylsalicylzuur Simvastatine	6 maanden
	57-jarige man met epilepsie	2000 mg/dag	2 jaar	Carbamazepine	14 maanden
Onofri j e.a. (1998)	61-jarige vrouw met epilepsie	800 mg/dag	10 jaar	Geen	3 maanden
	70-jarige vrouw met epilepsie	1500 mg/dag	1 jaar	Geen	3 maanden
Park-Matsumoto & Tazawa (1998)	75-jarige vrouw met epilepsie	800 mg/dag	41 maanden	Onbekend	6 maanden
	70-jarige man met epilepsie	800 mg/dag	15 maanden	Onbekend	6 maanden
	74-jarige vrouw met epilepsie	800 mg/dag	7 maanden	Onbekend	1 maand
Sasso e.a. (1994)	20-jarige man met epilepsie	3dd 500 mg	2,5 jaar	Geen	4 weken
	26-jarige man met epilepsie	2dd 500mg	2 maanden	Geen	6 weken
Wils & Goltjke-Willemse (1997)	70-jarige vrouw met een manische episode	750 mg/dag	10 dagen	Lithium Acetylsalicylzuur Captopril Metformine Lormetazepam	Wel overgegaan, duur niet bekend
Van der Zwan (1989)	46-jarige vrouw met epilepsie	3dd 300mg	1 week	Naproxen Hydroxychloroquin-sulfaat	4 maanden
	56-jarige vrouw met epilepsie	2dd 500mg	2 maanden	Tolbutamide	3 maanden

patiënten met epilepsie beschreven. Naast onze patiënte zijn er tot dusver nog drie patiënten met een stemmingsstoornis beschreven, bij wie parkinsonisme zich tijdens valproïnezuurgebruik heeft ontwikkeld (Anoniem 2000; Wils & Golüke-Willemsse 1997).

Het precieze werkingsmechanisme van valproïnezuur is niet bekend. Valproïnezuur oefent via vele verschillende mechanismen effect uit op de hersenen. Het is niet bekend welk van deze mechanismen verantwoordelijk is voor de werkzaamheid van valproïnezuur bij epilepsie en bij bipolaire stoornis (Johannessen 2000; Löscher 2002).

Evenals over het werkingsmechanisme van de gewenste effecten van valproïnezuur, is er nog onduidelijkheid over het mechanisme waarmee valproïnezuur parkinsonisme veroorzaakt. Twee mogelijke mechanismen zijn beschreven (Onofrij e.a. 1998). Het eerste mechanisme vindt de verklaring in de stijging van de concentratie van het cerebrale GABA (gamma-aminoboterzuur) door valproïnezuur. Hierbij lijken meerdere mechanismen een rol te spelen: stimulatie van de GABA-synthese, remming van de GABA-afbraak, stimulatie van de presynaptische GABA-release en verhoging van de GABA-bindingscapaciteit van de postsynaptische receptor. Er ontstaat een disbalans tussen subgroepen in het GABA-erge systeem, leidend tot reversibele remming van het dopaminerge systeem. Een tweede verklaring is dat een metabool van valproïnezuur (delta<sup>2</sup>-valproïnezuur) zich ophoopt in de substantia nigra, wat eveneens leidt tot verstoring van het dopaminerge systeem.

Parkinsonisme kan dus tijdens valproïnezuurgebruik ontstaan. Over de frequentie kan geen uitspraak gedaan worden, maar het lijkt geen zeldzame bijwerking te zijn. Hogere leeftijd en langdurig gebruik van valproïnezuur zijn waarschijnlijk risicofactoren. Ook bij het voorschrijven van valproïnezuur aan patiënten met een bipolaire stoornis moet rekening worden gehouden met het mogelijk optreden van parkinsonisme.

## LITERATUUR

- Alvarez-Gomez, M.J., Vaamonde, J., Narbona, J., e.a. (1993). Parkinsonian syndrome in childhood after sodium valproate administration. *Clinical Neuropharmacology*, 16, 451-455.
- Anoniem. (2000). Parkinsonisme als bijwerking van valproïnezuur. *Geneesmiddelenbulletin*, 34, 37-38.
- Armon, C., Shin, C., Miller, P., e.a. (1996). Reversible parkinsonism and cognitive impairment with chronic valproate use. *Neurology*, 47, 626-635.
- Harten, P.N. van. (2000). Parkinsonisme. In P.N. van Harten, *Bewegingsstoornissen door antipsychotica. Diagnostiek en behandeling* (pp. 41-56). Amsterdam: Boom.
- Iijima, A. (2002). Valproate-induced parkinsonism in a demented elderly patient. *Journal of Clinical Psychiatry*, 63, 75.
- Johannessen, C.U. (2000). Mechanisms of action of valproate: a commentary. *Neurochemistry International*, 37, 103-110.
- Löscher, W. (2002). Basic pharmacology of valproate: a review after 35 years of clinical use for the treatment of epilepsy. *CNS Drugs*, 16, 669-694.
- Masmoudi, K., Gras-Champel, V., Bonnet, I., e.a. (2000). D mence et troubles extra-pyramidaux sous acide valproique au long course. *Th rapie*, 55, 629-634.
- Nolen, W.A. (1999). Farmacotherapie bij de manisch-depressieve stoornis. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 143, 1299-1305.
- Nouzeilles, M., Garcia, M., Rabinowicz, A., e.a. (1999). Prospective evaluation of parkinsonism and tremor in patients treated with valproate. *Parkinsonism & Related Disorders*, 5, 67-68.
- Onofrij, M., Thomas, A., Paci, C. (1998). Reversible parkinsonism induced by prolonged treatment with valproate. *Journal of Neurology*, 245, 794-796.
- Park-Matsumoto, Y.C., & Tazawa, T. (1998). Valproate induced parkinsonism. *No To Shinkei. Brain & Nerve*, 50, 81-84.
- Sachs, G.S., & Thase, M.E. (2000). Bipolar disorder therapeutics: maintenance treatment. *Biological Psychiatry*, 48, 573-581.
- Sasso, E., Delsoldato, S., Negrotti, A., e.a. (1994). Reversible valproate-induced extrapyramidal disorders. *Epilepsia*, 35, 391-393.
- Wils, V., & Golüke-Willemsse, G. (1997). Extrapyramidal syndrome due to valproate administration as an adjunct to lithium in an elderly manic patient. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 12, 272.
- Zwan, A., Jr. van der. (1989). Voorbijgaand Parkinson-syndroom en tremor door gebruik van natriumvalproaat. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 133, 1230-1232.

AUTEURS

Y. GÜZELCAN en M.B. DE KONING zijn arts-assistenten in opleiding tot psychiater en zijn verbonden aan de afdeling psychiatrie van AMC/De Meren.

W.F. SCHOLTE is psychiater en verbonden aan de afdeling psychiatrie van AMC/De Meren.

Correspondentieadres: Y. Güzelcan, Universiteit van Amsterdam, afdeling psychiatrie, Postbus 22700, 1100 DE Amsterdam. Tel.: (020) 5669279. Fax: (020) 6919019.

E-mail: Y.Guzelcan@amc.uva.nl.

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 23-7-2003.

SUMMARY

Treatment with valproate induces parkinsonism in a patient with a bipolar disorder – Y. Güzelcan, M.B. de Koning, W.F. Scholte –

*A 66-year old woman with a bipolar disorder developed parkinsonism after taking valproate for three years. Approximately 5 weeks after she stopped taking valproate, the parkinsonism disappeared. So far, the development of parkinsonism as a side effect of valproate has been reported mainly in patients suffering from epilepsy. Parkinsonism as a side effect of valproate occurs mainly in patients over the age of 50 who have been on valproate for a long period. Once the medication is discontinued, the parkinsonism decreases within a few months. The mechanisms are not clear. Two possible mechanisms of this type of parkinsonism are described. Parkinsonism as a side effect of valproate is very likely to occur in patients with a bipolar disorder. Persons treating such patients should keep this factor in mind.*

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 46(2004)1, 47-51]

KEY WORDS bipolar disorder, parkinsonism, valproate