

# Det kliniske forløb ved valproatforgiftning hos en treårig

Thalia Marie Blicher<sup>1</sup>, Esben Thyssen Vestergaard<sup>2</sup> & Kim Peder Dalhoff<sup>1</sup>

Valproat anvendes til behandling af epilepsi hos børn.

Valproat virker ved at øge gammaaminosmørsyrekoncentrationen i hjernen. Valproat absorberes næsten fuldstændigt fra mave-tarm-kanalen, og maksimal plasmakoncentration opnås efter 1-5 timer, ved depottabletter efter 5-10 timer. Fordelingsvolumen varierer mellem 0,1 l/kg og 0,4 l/kg.

Proteinbindingen er 90%, men falder med stigende koncentration, hvorfor dialyse ved forgiftning med høje doser er effektivt. Hovedparten af indtaget valproat (95%) metaboliseres i leveren ved oxidation og efterfølgende konjugering med dannelse af flere muligvis aktive metabolitter. Ved terapeutiske doser elimineres valproat ved førsteordenskinetik. Halveringstiden ( $T_{1/2}$ ) er 7-13 timer, ved forgiftning kan  $T_{1/2}$  dog øges til 24 timer [1].

Den terapeutiske dosis for børn er 20-30 mg/kg/dag. Det vejledende terapeutiske interval er 300-700 mikromol/l, og den vejledende nedre toksiske grænse for serumvalproat er 1.400 mikromol/l.

Ved mild til moderat forgiftning med valproat ses sløvhed, sedation, opkastning og takykardi. Ved sværere forgiftninger ses yderligere depression af centralnervesystemet, koma, miosis, takykardi, hypotension, QT-forlængelse og kompromitteret respiration. Kramper og cerebralt ødem er set. Paraklinisk ses hypernatræmi og hypokalcæmi. Hyperammonæmi og hepatisk steatose ses som følge af mangel på hhv. koenzym A og karnitin, der begge forbruges af valproat. L-karnitin anvendes nogle steder som antidot ved hyperammonæmi og forhøjede leverenzzymer [1, 2].

## SYGEHISTORIE

En treårig pige, der havde epilepsi og var i behandling med valproat (orale dråber 200 mg/ml) 100 + 150 mg dagligt, blev indlagt efter en utilsigtet indtagelse af ca. 6.000 mg valproat.

Mellem kl. 10.00 og 12.00 om formiddagen indtog pigen ca. 30 ml valproat orale dråber 200 mg/ml. Pigenes vægt var 15 kg, så indtaget svarede til 400 mg/kg). Efter indtagelsen sov pigen tungt, men var helt vågen ved Falcks ankomst 3-4 timer senere. Hun modsatte sig kraftigt undersøgelse og behandling ved indlæggelsen. Der var normal øjenkontakt, normale farver og intet unormalt ved den objektive undersøgelse. Blodtrykket var 101/63 mmHg, pulsen 120 og  $O_2$ -saturationen 100%. Ved indlæggelsen kl. 15.45

blev der umiddelbart indgivet 10-12 g aktivt kul opslømmet i vand på sonde. Der var ingen opkastning. Der blev udtaget blod til bestemmelse af serumvalproatkoncentration straks, dvs. ca. 4-6 timer efter formodet indtagelse og igen kl. 20.00, 00.15, 08.40 og 16.00 (Figur 1). Laktatkoncentrationen var forhøjet til 3,5 og 3,8 mmol/l og ammoniumkoncentrationen forhøjet til 70 mikromol/l. Disse blev normaliseret 12 timer efter formodet indtagelse. Øvrige blodprøver og syre-base-status var normale. Pigen blev observeret tæt med telemetri og forblev klinisk upåvirket. Hun blev udskrevet i velbefindende efter knap to døgn indlæggelse og genoptog herefter behandlingen med valproat.

## KONKLUSION

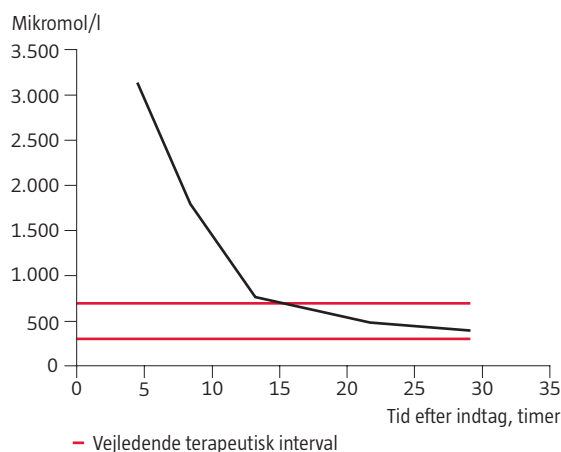
Siden april 2006 er der registreret to børn med valproatforgiftning i Giftlinjens database. Ifølge Epilepsiforeningen får 0,5-0,7% af alle børn konstateret epilepsi. Valproat er et hyppigt anvendt lægemiddel i pædiatrisk regi (if. Medstat.dk 0,5 definerede døgn-doser pr. 1.000 personer under 15 år i 2010), hvorfor der er behov for at udbrede kendskabet til forgiftningssymptomer, -behandling og -doser. Generelt er prognosen god, om end dødsfald er beskrevet [3]. Flertallet af de symptomgivende forgiftninger forekommer ved doser på > 400 mg/kg og/eller ved se-

## KASUISTIK

1) Klinisk Farmakologisk Afdeling, Bispebjerg Hospital  
2) Pædiatrisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital, Skejby

FIGUR 1

Valproatkoncentration.



rumkoncentrationer > 3.150 mikromol/l [4]. Symptomerne opstår typisk inden for få timer, men kan også være flere timer forsinkede f.eks. ved indtagelse af depotformuleringer [5]. Valproatforgiftning behandles i Danmark med aktivt kul og symptomatisk behandling. Ved massiv overdosering kan hæmodialyse øge eliminationen af valproat, men der savnes klare retningslinjer. Naloxon har været anvendt til komatøse valproatforgiftede patienter i samme doser, som anvendes ved opioidoverdosering. Karnitinbehandling anvendes få steder for at modvirke en alternativ omsætning af valproat, der formodes at føre til dannelse af hepatotoksiske metabolitter. Denne behandling kunne derved muligvis forebygge hepatotoksicitet/encefalopati [2]. Karnitin anvendes for nuværende ikke i Danmark. Vi anbefaler, at et forgiftet barn indlægges mhp. behandling med aktivt kul, telemetri, observation af blodtryk, respiration, bevidsthedsniveau, parakliniske prøver og understøttende behandling. Barnet kan udskrives, når det ikke læn-

gere er klinisk eller paraklinisk påvirket, er blodtryk og puls stabilt, og serumvalproat igen er i terapeutisk niveau. Depotgranulat i kapsler kan med fordel anvendes hos mindre børn for at forebygge overdosering.

**KORRESPONDANCE:** Thalia Marie Blicher, Klinisk Farmakologisk Afdeling, Bispebjerg Hospital, Bispebjerg Bakke 23, 2400 København NV. E-mail: thalia@dadlnet.dk

**ANTAGET:** 11. oktober 2011

**FØRST PÅ NETTET:** 19. december 2011

**INTERESSEKONFLIKTER:** Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

#### LITTERATUR

1. WWW.produktresumé.dk Delepsine tabletter 300 mg (26. okt 2011).
2. Lheureux PER, Penalzoza A, Zahir S et al. Science review: carnitine in the treatment of valproic acid-induced toxicity – what is the evidence? Crit Care 2005;9:431-40.
3. Schnabel R, Rambeck B, Janssen F. Fatal intoxication with sodium valproate. Lancet 1984;(8370):221-2.
4. Spiller HA, Krenzelok EP, Klein-Schwartz W et al. Multicenter case series of valproic acid ingestion: serum concentrations and toxicity. J Clin Toxicol 2000;38:755-60.
5. Manoguerra AS, Erdman AR, Woolf AD et al. Valproic acid poisoning: an evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. Clin Toxicol (Phila);2008;46:661-76.



## SUNDHEDSSTYRELSEN

### TILSKUD TIL LÆGEMIDLER

Sundhedsstyrelsen meddeler, at der pr. 2. april 2012 ydes generelt uklausuleret tilskud efter sundhedslovens § 144 til følgende lægemidler:

- (N-05-AX-12) Abilify oral opløsning\*, EuroPharma.DK ApS
- (D-07-AC-01) Betnovate creme\*, EuroPharma.DK ApS
- (D-07-AC-01) Betnovate creme\*, Orifarm A/S
- (N-05-AF-05) Clopixol Depot injektionsvæske\*, Paranova Danmark A/S
- (A-07-EA-02) Colifoam rektalskum\*, 2care4 ApS
- (A-10-BD-07) Janumet tabletter\*, Morellco Pharma Danmark
- (A-10-AE-04) Lantus Solo Star injektionsvæske\*, Paranova Danmark A/S
- (R-06-AE-09) Levocetirizin »Krka« tabletter\*, Krka Sverige AB
- (C-08-CA-01) Norvasc tabletter\*, 2care4 ApS
- (N-02-AH-03) Olanzapin »Bluefish« smeltetabletter, Bluefish Pharmaceuticals AB
- (A-02-BC-01) Omeprazol »Pensa« enterokapsler\*, Pensa Pharma AB
- (R-03-BA-02) Pulmicort Turbuhaler inhalationspulver\*, Paranova Danmark A/S
- (N-05-AH-04) Quetiapin »Actavis« tabletter\*, Actavis Nordic A/S
- (N-05-AH-04) Quetiapin »Arrow« tabletter\*, Arrow Pharma ApS
- (N-05-AH-04) Quetiapin »KRKA« tabletter\*, Krka Sverige AB
- (N-05-AH-04) Quetiapin »Sandoz« tabletter\*, Sandoz A/S
- (N-05-AH-04) Quetiapin »Teva« tabletter\*, Teva Denmark A/S
- (N-05-AH-04) Stadaquel tabletter\*, Stada Arzneimittel AG
- (R-03-DC-03) Singulair tabletter\*, Singad Pharma ApS
- (S-01-EC-11) Yellox øjendråber, Bausch og Lomb Limited

Der ydes generelt uklausuleret tilskud til følgende lægemidler:

- (N-03-AX-12) Gabapentin »2care4« tabletter\*, 2care4 ApS

Lægemidlet er uklausuleret til personer, der opfylder følgende sygdomsklausul:

Epilepsi. En betingelse for at opnå tilskud er, at lægen har skrevet »tilskud« på recepten.

- (C-10-AA-04) Lescol XL depottabletter\*, EuroPharma.DK ApS

Lægemidlet er uklausuleret til personer, der opfylder følgende sygdomsklausul: Patienter med behandlingskrævende hyperlipidæmi, for hvem behandling med generelt tilskudsberettiget statin har vist sig utilstrækkelig, eller som ikke tåler disse lægemidler. En betingelse for at opnå tilskud er, at lægen har skrevet »tilskud« på recepten.

- (M-03-BX-02) Tizanidin »2care4« tabletter\*, 2care4 ApS

Lægemidlet er uklausuleret til personer, der opfylder følgende sygdomsklausul: Kroniske spastiske tilstande forårsaget af lidelser i centralnervesystemet. En betingelse for at opnå tilskud er, at lægen har skrevet »tilskud« på recepten.

- (N-05-AH-04) Quetiapin »Teva« depottabletter\*, Teva Denmark A/S

Lægemidlet er uklausuleret til personer, der opfylder følgende sygdomsklausul: Skizofreni, bipolar lidelse, andre psykoser og supplerende behandling ved depression. Til depression kun hvor supplerende behandling med antidepressivum med generelt tilskud uden klausulering har været utilstrækkelig eller ikke tolereres, eller i de helt særlige tilfælde, hvor et skifte for velbehandlede patienter til antidepressivum med generelt tilskud uden klausulering efter lægens samlede kliniske vurdering af patientens mentale tilstand vil være forbundet med stor risiko for tilbagefald. En betingelse for at opnå tilskud er, at lægen har skrevet »tilskud« på recepten.

Denne bestemmelse trådte i kraft den 2. april 2012.

\*) Omfattet af tilskudsprissystemet.