

Lamotrigine

Inhoud

Algemeen.....	1
Preparaten	1
Synoniemen.....	1
Toxische dosis	1
Kinetiek	2
Klinisch beeld.....	2
Differentiaal diagnose	3
Serum-/plasma-/urine-spiegelbepaling.....	3
Overige diagnostiek	3
Therapie.....	3
Auteurs	3
Literatuur.....	4
Bijlagen	5
Revisie	5

Algemeen

Lamotrigine is een breedspectrum anticonvulsivum voornamelijk bekend om zijn inzet in de behandeling van verschillende vormen van epilepsie. Daarnaast wordt het ook toegepast als stemmingsstabilisator bij matig ernstige bipolaire depressie, ter behandeling van angststoornissen en bij polyneuropathie. Lamotrigine blokkeert de spanningsafhankelijke natriumkanalen, waardoor de depolarisatie onderdrukt wordt in regionen met excessieve elektrische ontlading (epileptische foci). Daarnaast blokkeert het calcium kanalen, waardoor het de vrijzetting van stimulerende neurotransmitters glutamaat en aspartaat inhibeert [1, 2].

Preparaten

Tabletten 'Dispers' in sterkten: 2 mg, 5 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg

Synoniemen

Lamictal ®; LTG.

Toxische dosis

Therapeutische doseringen liggen tussen de 100-400 mg per dag. In combinatie met enzyminductoren kan dit oplopen tot 700 mg/dag [2]. Doseringen worden altijd opgebouwd middels een opbouwschema, waarbij gestart wordt met 25-50 mg 1dd en vervolgens de dosering per 1-2 weken getitreerd wordt tot een adequate onderhoudsdosis bereikt is.

Toxische doses zijn derhalve sterk afhankelijk van het individu. Uit data van het NVIC blijkt dat doseringen ter grootte van therapeutische onderhoudsdoseringen in lamotrigine-naïeve mensen lichte tot matige intoxicatieverschijnselen kunnen geven, zoals duizeligheid, slaperigheid en valrisico. Er dient gevaren te worden op klinisch beeld [3].

Kinetiek

Absorptie: snel en volledig vanuit de darm, t_{max} binnen 3 uur. Biologische beschikbaarheid: 98%. Voedsel kan de absorptie vertragen, maar beïnvloedt de biologische beschikbaarheid niet [2]. Lamotrigine ondergaat mogelijk een entero-hepatische kringloop, waarbij een tweede piekspiegel gezien zou worden op t=4-6 uur na inname [4].

Distributie: plasma-eiwitbinding: circa 55%. Verdelingsvolume 0,92 – 1,22 l/kg lichaamsgewicht [2].

Metabolisme: ondergaat glucuronidering door glucuronyltransferase, waarna een inactief metaboliet ontstaat. Het wordt niet via het CYP-450 systeem gemetaboliseerd, noch heeft het een inducerend of remmend effect op dit systeem [kennisbank].

Eliminatie: de halfwaardetijd is bij volwassenen initieel ongeveer 33 uur (range 22-36 uur). Het bezit een auto-inductief effect waardoor de halfwaardetijd na enkele dagen met 20-25% afneemt [4]. Bij gelijktijdig gebruik van enzyminductoren zoals carbamazepine, fenytoïne, fenobarbital en oxcarbazepine kan dit verkort zijn naar circa 14 uur. Bij gelijktijdig gebruik van valproïnezuur kan de halfwaardetijd verlengd zijn naar circa 70 uur. Tevens kan sertraline ook de serumconcentratie verhogen, waarschijnlijk door inhibitie van glucuronidering [4]. Bij chronische nierfunctiestoornis is de halfwaardetijd circa 43 uur.

Uitscheiding is vrijwel volledig met de urine, minder dan 10% onveranderd.

Klinisch beeld

Meest voorkomend: misselijkheid, braken, slaperigheid, lethargie, ataxie, duizeligheid en tachycardie [1, 3, 5-6].

Verder kunnen verwardheid, agitatie, tremoren, hyperreflexie, nystagmus en huiduitslag voorkomen [3, 5-6]. Rhabdomyolyse is in zeldzame gevallen gemeld [6].

Bij ernstige intoxicaties kunnen coma, convulsies, geleidingsstoornissen (QRS verbreding, verlengd QT), cardiale shock en ademhalingsdepressie optreden [3, 6].

In twee gevallen is overlijden gemeld na ingestie van 4 en 7.5 gram lamotrigine [1].

Differentiaal diagnose

Intoxicatie met andere antipsychotica en/of benzodiazepines.

Serum-/plasma-/urine-spiegelbepaling

Therapeutische spiegels:

- Epilepsie: 2,5 – 15 mg/l
- Bipolaire stoornis: 5 – 11 mg/l

Toxisch: >20 mg/l [4]

Toxische effecten zijn echter ook bij lagere spiegels gemeld.

Overige diagnostiek

- Nierfunctie, leverfunctie, elektrolyten (waaronder kalium).
- ECG

Therapie

Absorptievermindering:

- Actief kool is zinvol bij asymptomatische patiënten, kort na inname [1]. Een intoxicatie met lamotrigine kan zich echter al vroeg uiten in misselijkheid, braken, bewustzijnsdaling en convulsies (vaak al binnen een uur na inname). De toediening van actief kool zonder beschermde luchtweg dient derhalve zorgvuldig afgewogen te worden.

Eliminatieversnelling:

- Hemodialyse kan zinvol zijn bij levensbedreigende intoxicaties, op basis van het verdeelingsvolume en lage eiwitbinding. De ervaring is echter beperkt en het succes wisselend [1]. Monitoring van effect met behulp van bloedspiegelbepalingen voor, tijdens en na eliminatie versnellende therapie wordt aanbevolen.

Symptoombestrijding:

- Behandel convulsies met midazolam, lorazepam of diazepam. Bij onvoldoende resultaat in overleg met anesthesist/IC overweeg propofol of barbituraten. Het lijkt verstandig om andere natriumkanal-blokkerende anti-epileptica te mijden (o.a. fenytoïne, carbamazepine, valproïnezuur, etcetera) [1].
- Corrigeer ritmestoornissen (o.a. verbreed QRS complex) met natriumbicarbonaat. Bij ritmestoornissen dient monitorbewaking plaats te vinden.

TOXICOLOGIE.ORG

- Overweeg het toedienen van intraveneuze lipidenemulsie (bijv. Intralipid 20%) bij een levensbedreigend verloop indien onvoldoende reagerend op conventionele behandelingen.

Tabel 1. Doseerschema geneesmiddelen

Geneesmiddel	Leeftijd (in jaren)	Dosering	Bijzonderheden
Actieve kool (Carbomix)	> 12 < 12 < 4	50 g (1 flacon) 25 g (½ flacon) 12,5 g (¼ flacon)	evt. om de 3-4 uur bij retard preparaat
Movicolon		Zo nodig 1-2 sachets	
Natriumbicarbonaat		50 ml 8,4% oplossing iv in 5 minuten, zo nodig herhalen (in 10 minuten), afhankelijk van lichaamsgewicht en effect op arteriële pH. Gevolgd door 2000 ml/24 uur 1,4% oplossing tot streep pH 7,45-7,55 of herstel van het ECG.	
Intralipid Emulsie		Intralipid 20% 1,5 ml/kg in 1 min (patiënt van 70 kg: 100 ml) Herhaal zo nodig a 5 minuten interval. Gevolgd door Intralipid 20% 0,25 ml/kg gedurende 20 minuten (patiënt van 70 kg: 400 ml in 20 min) Infuussnelheid zo nodig verdubbelen	Max. 15 ml/kg
Diazepam	Volwassenen Kinderen	i.v. 0,15 – 0,25 mg/kg (max. 100 mg/dag) i.v. 0,1 – 1 mg/kg (max. 0,25 mg/kg in 3 min.)	max. 5 mg/min

Auteurs

R.A. Abdoellakhan, AIOS ziekenhuisfarmacie
Dr. E.B. Wilms, ziekenhuisapotheker – klinisch farmacoloog

Literatuur

TOXICOLOGIE.ORG

1. Alyahya B, Friesen M, Nauche B, Laliberte M. Acute lamotrigine overdose: a systematic review of published adult and pediatric cases. *Clin Toxicol (Phila)*. 2018 Feb;56(2):81-89.
2. KNMP. Informatarium Medicamentorum; stofmonografie Lamotrigine. Geraadpleegd op 19 mei 2021.
3. NVIC. Vergiftigingen.info; stofmonografie Lamotrigine. Geraadpleegd op 19 mei 2021.
4. NVZA. TDM-monografie.org; stofmonografie Lamotrigine. Geraadpleegd op 19 mei 2021.
5. Lofton AL, Klein-Schwartz W. Evaluation of lamotrigine toxicity reported to poison centers. *Ann Pharmacother*. 2004 Nov;38(11):1811-5.
6. Karaoulanis SE, Syngelakis M, Fokas K. Rhabdomyolysis after lamotrigine overdose: a case report and review of the literature. *Ann Gen Psychiatry*. 2016 Feb 24;15:6.

Bijlagen

Geen

Revisie

19 mei 2021: versie 1