

Augustus 2000

Lamotrigine en ernstige huidreacties

1. Inleiding

Lamotrigine (Lamictal[®]) is een fenytriazine derivaat, dat sinds 1996 in Nederland geregistreerd is voor de behandeling van partiële epilepsie met of zonder generalisatie en bij primair gegeneraliseerde epilepsie bij volwassenen en kinderen ouder dan 12 jaar. Tevens kan het bij kinderen ouder dan 6 jaar en bij volwassenen worden gebruikt als adjuvante behandeling bij het syndroom van Lennox-Gastaut bij het falen van andere beschikbare anti-epileptica. De werking berust op blokkade van spanningsgevoelige natriumkanalen, waardoor de neuronale membraan gestabiliseerd wordt en de afgifte van excitatoire neurotransmitters zoals glutamaat en aspartaat geremd wordt.[1] De meest voorkomende bijwerkingen hebben met name betrekking op het centraal zenuwstelsel zoals duizeligheid, diplopie, ataxie, visusstoornissen en slaperigheid. [2] Ook huidafwijkingen kunnen frequent optreden. In de lb-tekst van lamotrigine wordt in dit verband het mogelijk optreden van een Stevens Johnson syndroom of toxische epidermale necrolyse vermeld.

Stichting Lareb ontving tot op heden 4 meldingen van een mogelijk Stevens Johnson Syndroom en 2 meldingen van een toxische epidermale necrolyse op dit middel, waarvan 1 met een fatale afloop. Gezien het naar verhouding hoge aantal meldingen van beide bijwerkingen wordt in dit kwartaalbericht een overzicht gegeven.

2. Meldingen

Patiënt A is een 10 jarig meisje, dat in verband met het syndroom van West lamotrigine 5 mg 2dd1 gebruikt naast valproïnezuur felbamaat 600 mg 2dd2. In verband met recidiverende luchtweginfecties wordt zij regelmatig behandeld met amoxicilline/clavulaanzuur, de laatste maal twee weken voor aanvang van de huidafwijkingen. Vier weken na aanvang van het gebruik van lamotrigine ontwikkelt zij een toxische epidermale necrolyse, waarvoor zij wordt opgenomen in een brandwondencentrum. Een huidbiopt liet een epidermolyse zien op het niveau van het stratum basale. Tijdens opname werd nauwelijks re-epitelialisatie gezien, en patiëntje overleed 5 weken na het begin van de huidafwijkingen. Onderstaande tabel geeft een overzicht van de ernstige huidafwijkingen die op lamotrigine ontvangen zijn.

Casus	Patiënt	Dosis lamotrigine	Comedicatie	Gemelde bijwerking	Latentietijd (na aanvang lamotrigine)	Bijzonderheden
A	V, 10	5 mg 2dd1	Amoxicilline/clavulaanzuur (dosering onbekend) Clobazam 2.5 mg 2dd0.25 Valproïnezuur 300mg/ml 3 dd 25 druppels	Toxische epidermale necrolyse	4 weken na aanvang	Overleden
B	M, 34	50 mg 4ddd1		Toxische epidermale necrolyse	10 weken	Volledig herstel na 3 weken
C	M, 62	25 mg 1dd1		Stevens Johnson syndroom		Diagnose bevestigd dmv PA onderzoek
D	V, 41	25 mg 1dd1	Valproïnezuur 300 mg 3dd2	Stevens Johnson syndroom Cholestatische leverfunctiestoornis	5 weken	Volledig herstel Leverbiopsie: parenchymateuze cholestase, voor zover bekend geen huidbiopsie gedaan
E	V, 34	25 mg 1dd1	Valproïnezuur 500 mg 2dd2	Stevens Johnson Syndroom	23 dagen	Huidbiopsie: epidermale vorm van erythema multiforme, passen bij Stevens Johnson Syndroom
F	M, 6	5 mg 1dd1	Valproïnezuur 60 mg/ml, 300 mg/dag in 2 doses Lactulose 1dd6ml Bisacodyl 5 mg 1dd1	Stevens Johnson syndroom	17 dagen	Patiënt is volledig hersteld Aftoep onbekend

Opvallend is dat 4 van de 6 patiënten valproïnezuur gebruiken. Verder is het opmerkelijk dat hier 2 kinderen bij betrokken zijn. Dit zou verband kunnen houden met de bijzondere groep patiënten waarbij lamotrigine gebruikt wordt, anderzijds kan het ook wijzen op de aanwezigheid van risicofactoren. De latentietijd van alle patiënten komt overeen met de gegevens uit de literatuur.

3. Overige gegevens

Literatuur

Ernstige huidreacties zouden, volgens Meyler's Side Effects of Drugs, in 3 op de 1000 volwassenen optreden. De meeste reacties treden binnen 2 tot 8 weken na aanvang van de therapie op. Met name bij jonge kinderen wordt een hogere incidentie waargenomen tot 1%. Een aantal situaties zou een verhoogde kans geven op het optreden van deze bijwerking.[2] Dit betreft het gelijktijdig gebruik van valproïnezuur[3] of antibiotica die op zichzelf al huidreacties kunnen geven; het gebruik van lamotrigine in hogere dan de aanbevolen dosering of het sneller opbouwen van de dosering van lamotrigine en tenslotte het gelijktijdig bestaan van virale infecties. Insluipend doseren zou de kans op het ontwikkelen van huidafwijkingen mogelijk verkleinen [4,5].

Databanken

Stichting Lareb heeft tot 1 juli 2000 53 meldingen op lamotrigine ontvangen. Deze meldingen hadden betrekking op 78 bijwerkingen. 26 meldingen (33%) betroffen bijwerkingen op de huid, waarvan 4 meldingen (7,5% van het totaal) betrekking hadden op een Stevens Johnson Syndroom en twee meldingen (3,8% van het totaal) een epidermale necrolyse betroffen. Zowel Stevens Johnson syndroom als toxische epidermale necrolyse zijn in de Larebdatabank significant sterk disproportioneel vaker geassocieerd met lamotrigine dan met andere geneesmiddelen. De reporting odds ratio is 204 in geval van Stevens Johnson syndroom (95% betrouwbaarheidsinterval: 63-661) en 90 bij toxische epidermale necrolyse (95% betrouwbaarheidsinterval: 20-411).

In de databank van het Uppsala Monitoring Centre van de WHO waren op 1 juli 2000 in totaal 6364 meldingen op lamotrigine opgenomen. Hiervan hadden 39 meldingen (0.6%) betrekking op een toxische epidermale necrolyse en 164 meldingen (2.5%) op een Steven Johnson syndroom.

Mechanisme

Zowel bij het ontstaan van het Stevens Johnson syndroom als toxische epidermale necrolyse zou een allergie een rol kunnen spelen. Bij gelijktijdig gebruik van valproïnezuur, zoals bij vier van bovengenoemde patiënten het geval is, wordt de halfwaardetijd van lamotrigine verlengd en kan het insluipen van lamotrigine verstoord worden (zie 1B -tekst).

4. Beschouwing en Conclusie

Lamotrigine is een geneesmiddel waarvan bekend is dat soms ernstige huidafwijkingen kunnen ontstaan. Stichting Lareb ontving naar verhouding veel meldingen op deze beelden. Een 10 jarig meisje is ten gevolge van een toxisch epidermale necrolyse overleden.

Referenties

1. Goa KL, Ross SR, Chrisp P. Lamotrigine. A review of its pharmacological properties and clinical efficacy in epilepsy. *Drugs* 1988 ;46:152-176.
2. Dukes, MNG, Anticonvulsants, lamotrigine 153-154. In Meyler's side Effects of Drugs 13th ed. Elsevier Amsterdam 1996.
3. Binnie CD, van Ernde Boas W, Kasteleijn-Nolste-Trenite DGA, de Korte RA, Meijer JWA, et al. Acute effects of lamotrigine (BW430C) in persons with epilepsy. *Epilepsia* 1986;27:248-254.
4. Davies G, Yuen AWC. Preliminary data from an open multicentre trial of lamotrigine (Lamictal®) in patients with treatment resistant epilepsy on one antiepileptic drug withdrawing monotherapy. Abstract. *Epilepsia* 1992;33(suppl 3):81.
5. Rzany B et al. Risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis during first weeks of antiepileptic therapy: a case-control study. *Lancet* 1999;353:2190-2194.

