Lamotrigin

Charakterisierung

IUPAC (englisch): 6-(2,3-dichlorophenyl)-1,2,4-triazine-3,5-diamine
Summenformel: $C_9H_7Cl_2N_5$
Molekulargewicht: 256.1 g/mol
Pharmakologische Wirkstoffklasse: Antiepileptikum der 2. Generation aus der Gruppe der Natriumkanalblocker

Wirkungsweise

Lamotrigin hemmt neben spannungsabhängigen neuronalen Natriumkanälen eine übermässige Glutamatfreisetzung und deren neuronale Antworten sowie die Dihydrofolsäure-Reduktase [1,2].

Pharmakokinetik

Nichtschwangere

Absorption: Die orale Bioverfügbarkeit beträgt 98%. Die maximale Blut- (Plasma-/ Serum) konzentration wird nach ca. 2.5 Std. erreicht. *Distribution*: Das apparente Verteilungsvolumen beträgt 0.9-1.3 l/kg, die Plasmaproteinbindung 55%. *Metabolisierung, Elimination:* Lamotrigin wird ausschliesslich zu inaktiven Metaboliten glukuronidiert, v.a. via UGT1A4 und UGT2B7 und renal eliminiert [2].

Schwangerschaft

In der **Frühschwangerschaft** erhöht sich die Clearance aufgrund erhöhter Glukuronidierungskapazität um >100% und kehrt nach Geburt schnell wieder zur Kinetik vor der Schwangerschaft zurück [3,4,5]. Daraus ergeben sich Plasmaspiegelveränderungen, die entsprechende Dosisanpassungen erfordern.
Lamotrigin passiert leicht die **Plazentaschranke** [4,5]. Bei Geburt sind mütterliche und Nabelschnurblutkonzentrationen gleich hoch; 72 Std. nach der Entbindung sind beim Neugeborenen noch 75% der Konzentration bei Geburt vorhanden [6]. Da die Glukuronidierung beim Neonaten noch sehr unreif ist, kann es theoretisch zu Lamotrigintoxizität (z.B. Hepatotoxizität) kommen [6,7].

Stillzeit

Lamotrigin tritt zu 40-60% der mütterlichen Plasmakonzentration in die Muttermilch über und kann therapeutische Wirkspiegel beim gestillten Kind erreichen. Die Lamotriginplasmakonzentrationen der Kinder entsprechen je nach Untersuchung zwischen 18 und 50% der mütterlichen [8,9].

Anwendung

- Zur Mono- oder Kombinationstherapeutikum in der Prophylaxe und Behandlung partieller und sekundär generalisierter tonisch-klonischer **Krampfanfälle** zugelassen [1].
- Zur Prävention von depressiven Episoden bei Patienten mit **bipolaren Störungen** zugelassen [2]. Das Rückfallrisiko depressiver Episoden bei bipolaren Frauen, deren Phasenprophylaxe mit Schwangerschaftsbeginn abgesetzt wurde, wird mit 74% angegeben [10]. Diese Frauen haben ein um 20-50% erhöhtes Risiko, eine hospitalisationsbedürftige Postpartum-Psychose zu entwickeln [11].

© 2018 SAPP. Es können keine Haftungsansprüche an den Herausgeber gestellt werden. Die SAPP hat gemäss URG Art.10 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk verwendet wird und gemäss URG Art.11 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk geändert werden darf.

Dosierung

- Antiepileptikum: Bei Monotherapie oder als Zusatztherapie, wenn keine Induktoren/Inhibitoren der hepatischen Glukuronidierung kombiniert werden, beträgt die übliche Erhaltungsdosis für nicht refraktäre Fälle 100-200 mg/Tag [2].
  Aus der in der Schwangerschaft veränderten Pharmakokinetik von Lamotrigin ergibt sich die Notwendigkeit der Dosisanpassung während der Schwangerschaft und nach der Geburt anhand von regelmässigen Plasmaspiegelbestimmungen (TDM), proaktiv gegen eine Zunahme der Anfallshäufigkeit [3,6,12,13,17].
- Prävention von depressiven Episoden bei bipolaren Störungen: Die übliche Erhaltungsdosis beträgt 200 mg/Tag 1x täglich oder aufgeteilt auf zwei Teildosen [2].

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen
Schwangerschaftsunspezifisch
Hautreaktionen: innerhalb der ersten Therapiewochen meistens (allergischer) leichter Art und selbstlimitierend, jedoch auch schwere potentiell lebensbedrohliche Hautreaktionen inkl. Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse [14].
Schwangere
Epilepsie assoziiert: Epileptikerinnen weisen in der Schwangerschaft zwar keine erhöhte Anfallsfrequenz, dafür aber um den Geburtstermin ein 8-fach erhöhtes Risiko für einen Krampfanfall auf [15-17].
Lamotrigin assoziiert: Da Lamotrigin eine schwache Inhibition auf die Aktivität der Dihydrofolatreduktase ausübt, besteht ein erhöhtes Risiko für die Bildung von Neuralrohrdefekten [2]. Aus diesem Grund soll Folsäure 5mg/Tag möglichst drei Monate präkonzeptionell sowie in den ersten drei Schwangerschaftsmonaten substituiert werden [10,18,19].
Embryo/Fetus
Eine Cochrane Analyse aus dem Jahre 2016 mit 50 Studien zeigt kein erhöhtes Risiko für major malformations bei Lamotrigin-exponierten Kindern im Vergleich zu nicht exponierten Kindern von Frauen ohne Epilepsie und Frauen mit unbehandelter Epilepsie, jedoch sind im Vergleich zu anderen Antiepileptika für Lamotrigin weniger Daten vorhanden (grösstes Risiko zeigt Valproat) [20].
Im englischen „Epilepsie und Schwangerschaft Register“, welches 3607 Schwangerschaften unter Antiepileptika umfasst, gab es unter 647 Schwangeren mit Lamotrigin 21 Fehlbildungen (Neuralrohrdefekt, Lippen-/Kiefer-/Gaumenspalte, Herzfehler, Gastrointestinaltraktdefekte, genitourinare Defekte, Skelettfehlbildungen, diverse andere Fehlbildungen) [21]; die Dosis lag allerdings höher als bei denen ohne Fehlbildungen (Median 352 mg vs. 250 mg/Tag). Die Fehlbildungsrate bei Monotherapie mit einem beliebigen Antiepileptikum lag im Durchschnitt bei 4.2%, für Polytherapie bei 6% und für Epileptikerinnen ohne Anfallsprophylaxe bei 3.5%. In der Kombination Valproat und Lamotrigin konnte an 141 Schwangeren eine Malformationsrate von 9.6% festgestellt werden. Der Hersteller selber spricht bei Lamotrigin von einer Fehlbildungsrate von 2.9% (12 Malformationen ohne erkenntliches Muster bei 414 Expositionen) [22]. Sie liegt unbestritten deutlich unter derjenigen für andere Antiepileptika, was auch diverse Metaanalysen bestätigen [23-26]. So zeigen z. B. Daten aus 59 Studien an 65‘533 schwangeren Epileptikerinnen und 1‘817‘024 gesunden Schwangeren eine Fehlbildungsinzidenz bei den Epileptikerinnen von 7.1% (Polytherapie 16.8%) bzw. 2.3% bei den Gesunden. Bei den Epileptikerinnen sind im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant mehr Kinder von Spina bifida, Hernien, Gesichtsfehlbildun-

© 2018 SAPP. Es können keine Haftungsansprüche an den Herausgeber gestellt werden. Die SAPP hat gemäss URG Art.10 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk verwendet wird und gemäss URG Art.11 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk geändert werden darf.

gen und Lippen-/Kiefer-/ und Gaumenspalten betroffen wobei Lamotrigin signifikant besser abschneidet als Valproat und Phenytoin [26].
Zusammenfassend kann eine dosisabhängige Fehlbildungsrate unter Lamotrigineinnahme in der Frühschwangerschaft vermutet werden. Diese liegt unter derjenigen der klassischen Antiepileptika Valproat, Phenytoin und Carbamazepin. Kombinationstherapien sind für den Feten gefährlicher als eine Monotherapie. Eine unbehandelte Epilepsie ist ebenfalls mit ungünstigem Schwangerschaftsausgang assoziiert ist [5,27].

Neugeborene/Gestillte Neugeborene

Neugeborene weisen eine reduzierte hepatische Glukuronidierungskapazität auf, so dass es theoretisch zu Akkumulation mit therapeutischen oder gar toxischen Lamotriginplasmaspiegeln kommen könnte. Der Hersteller empfiehlt aus diesem Grund, vom Stillen abzusehen [2].
Langzeitwirkungen auf das Kind: In einer prospektive Studie wurden 309 Kinder, die intrauterin einem Antiepileptikum ausgesetzt waren - davon 100 mit Lamotrigin in einer durchschnittlichen Tagesdosis von 457 mg - im Alter von 3 Jahren einem Intelligenztest unterzogen. Der durchschnittliche IQ betrug 101 für die Lamotrigin exponierten Kinder und korrelierte invers dosisabhängig. Allerdings konnte ein um 9 Punkte signifikant besserer IQ im Vergleich zu Kindern nach Valproatexposition festgestellt werden [28]. Es muss aber berücksichtigt werden, dass das Auftreten generalisierter Krampfanfälle in der Schwangerschaft ebenfalls mit einem erniedrigten kindlichen IQ korreliert [29]. Andere Daten bestätigen ein erhöhtes Risiko für Autismus nach div. Antieplileptikaexposition inkl. Lamotrigin utero [24].

Kontraindikationen

Überempfindlichkeit gegenüber Lamotrigin. Schwere Niereninsuffizienz [14].

Interaktionen

- Phenytoin, Primidon: Beschleunigter Abbau **durch** Lamotrigin [14].
- Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Primidon: Beschleunigter Abbau **von** Lamotrigin [14].
- Paracetamol: Beschleunigung der renalen Elimination von Lamotrigin; dies ist insbesondere kritisch, wenn Paracetamol bei Fieber gegeben wird, da Fieber per se schon ein Risikofaktor für einen epileptischen Anfall ist [14,30].
- Valproat: Signifikant erhöhte Fehlbildungsrate in Kombination mit Lamotrigin [21].

Empfehlungen

Fachgesellschaften

- **American Academy of Neurology (AAN) und American Epilepsy Society (AES):** Empfehlen im ersten Schwangerschaftstrimester wegen einer erhöhten Malformationswahrscheinlichkeit auf eine antiepileptische Polytherapie zu verzichten. Eine Monotherapie mit Lamotrigin ist einer solchen mit Valproat, unter derer Fehlbildungen wahrscheinlicher sind, vorzuziehen. Die Lamotrigindosis sollte im ersten Trimenon so gering wie möglich gewählt werden [18,31,32].
- **American Academy of Pediatrics (AAP):** Hält Stillen unter Lamotrigin, da es beim Kind theoretisch zu therapeutischen Serumkonzentrationen kommen kann, für möglicherweise bedenklich. Sollte dennoch ein dringender Stillwunsch bestehen, sollten regelmässig mütterliche und kindliche Serumplasmaspiegel bestimmt

© 2018 SAPP. Es können keine Haftungsansprüche an den Herausgeber gestellt werden. Die SAPP hat gemäss URG Art.10 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk verwendet wird und gemäss URG Art.11 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk geändert werden darf.

werden. Des Weiteren sollte die Mutter angewiesen werden, ihr Kind auf auffälliges Verhalten oder unerwünschte Wirkungen zu beobachten [33].

Empfehlung der SAPP
Lamotrigin als Antiepileptikum: In Form einer Monotherapie das Antiepileptikum mit dem kleinsten Risiko für Fehlbildungen. Bei bereits eingetretener Schwangerschaft ist eine Lamotriginmonotherapie mit minimal wirksamen Dosen und einer Folsäuresubstitution fortzuführen. Dosisanpassung gemäss TDM im Verlaufe der Schwangerschaft. Stillen nicht zu empfehlen, da kaum Daten.
Lamotrigin als Phasenprophylaxe bei bipolaren Störungen: Geplante Schwangerschaft: 4-6 Monate vor Empfängnis absetzen. Bei eingetretener Schwangerschaft bzw. schwerem Krankheitsverlauf mit Suizidalität oder psychotischen Episoden analog Vorgehen bei Epilepsie.

Literatur

Cochrane Database Review
[13] Adab N, Tudur SC, Vinten J, Williamson P, Winterbottom J. Common antiepileptic drugs in pregnancy in women with epilepsy. Cochrane Database Syst Rev 2004;3:CD004848.
[20] Weston J, Bromley R, Jackson CF, Adab N, Clayton-Smith J, Greenhalgh J, Hounsome J, McKay AJ, Tudur Smith C, Marson AG. Monotherapy treatment of epilepsy in pregnancy: congenital malformation outcomes in the child. Cochrane Database Syst Rev 2016; Nov 7;11:CD010224.
Metaanalysen
[10] Altshuler LL, Cohen L, Szuba MP, Burt VK, Gitlin M, Mintz J. Pharmacologic management of psychiatric illness during pregnancy: dilemmas and guidelines. Am J Psychiatry 1996;153:592-606.
[23] Pariente G, Leibson T, Shulman T, Adams-Webber T, Barzilay E, Nulman I. Pregnancy outcomes following in utero exposure to lamotrigine: A systematic review and meta-analysis.
CNS Drugs 2017;31:439-450.
[24] Veroniki AA, Rios P, Cogo E, Straus SE, Finkelstein Y, Kealey R, Reynen E, Soobiah C, Thavorn K, Hutton B, Hemmelgarn BR, Yazdi F, D'Souza J, MacDonald H, Tricco AC. Comparative safety of antiepileptic drugs for neurological development in children exposed during pregnancy and breast feeding: a systematic review and network meta-analysis. BMJ Open 2017;7(7):e017248.
[25] Veroniki AA, Cogo E, Rios P, Straus SE, Finkelstein Y, Kealey R, Reynen E, Soobiah C, Thavorn K, Hutton B, Hemmelgarn BR, Yazdi F, D'Souza J, MacDonald H, Tricco AC. Comparative safety of anti-epileptic drugs during pregnancy: a systematic review and network meta-analysis of congenital malformations and prenatal outcomes. BMC Med 2017;15:95.
[26] Meador K, Reynolds MW, Crean S, Fahrbach K, Probst C. Pregnancy outcomes in women with epilepsia: a systematic review and meta-analysis of published pregnancy registries and cohorts. Epilepsy Res 2008;81:1-13.

Epidemiologische Beobachtungsstudien
[16] Bardy AH. Incidence of seizures during pregnancy, labor and puerperium in epileptic women: a prospective study. Acta Neurol Scand 1987;75:356-60.
[17] Battino D, Tomson T, Bonizzoni E, Craig J, Lindhout D, Sabers A, Perucca E, Vajda F; EURAP Study Group. Seizure control and treatment in pregnancy: observations from the EURAP epilepsy pregnancy registry. Epilepsia 2013;54:1621-7.
[21] Morrow J, Russell A, Guthrie E, Parsons L, Robertson I, Waddell R, Irwin B, McGivern RC, Morrison PJ, Craig J. Malformation risk of antiepileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy register. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2006;77:193-8.
[22] Tennis P, Eldridge RR; International Lamotrigine Pregnancy Registry Scientific Advisory Committee. Preliminary results on pregnancy outcomes in women using lamotrigine. Epilepsia 2002;43:1161-7.

© 2018 SAPP. Es können keine Haftungsansprüche an den Herausgeber gestellt werden. Die SAPP hat gemäss URG Art.10 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk verwendet wird und gemäss URG Art.11 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk geändert werden darf.

[28] Meador KJ, Baker GA, Browning N, Clayton-Smith J, Combs-Cantrell DT, Cohen M, Kalayjian LA, Kanner A, Liporace JD, Pennell PB, Privitera M, Loring DW; NEAD Study Group: Cognitive function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. N Engl J Med 2009;360:1597-605.

Fall-Kontroll-Studie
[29] Adab N, Kini U, Vinten J, Ayres J, Baker G, Clayton-Smith J, Coyle H, Fryer A, Gorry J, Gregg J, Mawer G, Nicolaides P, Pickering L, Tunnicliffe L, Chadwick DW. The longer term outcome of children born to mothers with epilepsy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2004;75:1575-83.

Fallbericht
[9] Rambeck B, Kurlemann G, Stodieck SR, May TW, Jürgens U. Concentrations of lamotrigine in a mother on lamotrigine treatment and her newborn child. Eur J Clin Pharmacol 1997;51:481–4.

Pharmakokinetik
[3] Reisinger TL, Newman M, Loring DW, Pennell PB, Meador KJ. Antiepileptic drug clearance and seizure frequency during pregnancy in women with epilepsy. Epilepsy Behav 2013;29:13-8.
[4] de Haan GJ, Edelbroek P, Segers J, Engelsman M, Lindhout D, Dévilé-Notschaele M, Augustijn P. Gestation-induced changes in lamotrigine pharmacokinetics: a monotherapy study. Neurology 2004;63:571–3.
[5] Tran TA, Leppik IE, Blesi K, Sathanandan ST, Remmel R. Lamotrigine clearance during pregnancy. Neurology 2002;59:251–5.
[6] Ohman I, Vitols S, Tomson T. Lamotrigine in pregnancy: pharmacokinetics during delivery, in the neonate, and during lactation. Epilepsia 2000;41:709–13.
[8] Page-Sharp M, Kristensen JH, Hackett LP, Beran RG, Rampono J, Hale TW, Kohan R, Ilett KF. Transfer of lamotrigine into breast milk. Ann Pharmacother 2006;40:1470–1.
[12] Sabers A. Algorithm for lamotrigine dose adjustment before, during, and after pregnancy. Acta Neurol Scand 2012;126(1):e1-4
[30] Depot M, Powell JR, Messenheimer JA Jr, Cloutier G, Dalton MJ. Kinetic effects of multiple oral doses of acetaminophen on a single oral dose of lamotrigine. Clin Pharmacol Ther 1990;48:346-55.

Reviews
[7] Yonkers KA, Wisner KL, Stowe Z, Leibenluft E, Cohen L, Miller L, Manber R, Viguera A, Suppes T, Altshuler L. Management of bioplar disorder during pregnancy and the postpartum period. Am J Psychiatry 2004;161:608–20.
[15] Crawford PM. Managing epilepsy in women of childbearing age. Drug Saf 2009;32:293-307.
[11] Nonacs R, Cohen LS: Postpartum mood disorders: diagnosis and treatment guidelines. J Clin Psychiatry 1998;59 Suppl 2:34-40.
[19] Nulman I, Laslo D, Koren G. Treatment of epilepsy in pregnancy. Drugs 1999;57:535-44.
[27] Perucca E, Tomson T. Birth defects after prenatal exposure to antiepileptic drugs. Lancet Neurol 2005;4:781-6.
[32] Tatum WO. Use of antiepileptic drugs in pregnancy. Expert Rev Neurother 2006;6:1077-86.

Fachbuch
[1] Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics. 13th ed. New York: Mc Graw-Hill; 2018.

Fachinformationen
[2] Product information. Lamictal. GlaxoSmithKline, 2004.
http://us.gsk.com/products/assets/us_lamictalxr.pdf
[14] Arzneimittelinformation der Schweiz. https:// compendium.ch; www.swissmedicinfo.ch

Empfehlungen
[18] AAN/AES: Harden CL, Pennell PB, Koppel BS, Hovinga CA, Gidal B, Meador KJ, Hopp J, Ting TY, Hauser WA, Thurman D, Kaplan PW, Robinson JN, French JA, Wiebe S, Wilner AN, Vazquez B, Holmes L, Krumholz A, Finnell R, Shafer PO, Le Guen CL. Management issues for women with epilepsy-focus on pregnancy (an evidence-based review): III. Vitamin K, folic acid, blood levels, and breast-feeding: Report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. Epilepsia 2009;50:1247-55.

© 2018 SAPP. Es können keine Haftungsansprüche an den Herausgeber gestellt werden. Die SAPP hat gemäss URG Art.10 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk verwendet wird und gemäss URG Art.11 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk geändert werden darf.

[31] AAN/AES: Harden CL, Meador KJ, Pennell PB, Hauser WA, Gronseth GS, French JA, Wiebe S, Thurman D, Koppel BS, Kaplan PW, Robinson JN, Hopp J, Ting TY, Gidal B, Hovinga CA, Wilner AN, Vazquez B, Holmes L, Krumholz A, Finnell R, Hirtz D, Le Guen C. Management issues for women with epilepsy-Focus on pregnancy (an evidence-based review): II. Teratogenesis and perinatal outcomes: Report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. Epilepsia 2009;50:1237-46.
[33] AAP: Committee on Drugs, American Academy of Pediatrics. The transfer of drugs and other chemicals into human milk. Pediatrics 2001;108:776–89.

Die den Aussagen in der Monographie zugrundeliegende Literatur kann in ihrer **Evidenz** graduiert werden, z.B. in Evidenzlevel 1-5 nach der Skala des Centre for Evidence-Based Medicine, Oxford
http://www.cebm.net/?o=1025
https://www.essentialevidenceplus.com/product/ebm_loe.cfm?show=oxford

Datum
12.06.2018 (3. Version, 2. Revision). Bisherige AutorInnen (chronologisch): AH, UM, BL

© 2018 SAPP. Es können keine Haftungsansprüche an den Herausgeber gestellt werden. Die SAPP hat gemäss URG Art.10 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk verwendet wird und gemäss URG Art.11 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk geändert werden darf.