

Door: Johanna Bunschoten^{1,2}, Roland Thijs (rthijs@sein.nl)^{1,2,3}

¹Stichting Epilepsie Instellingen Nederland, Heemstede

²Neurologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

³UCL Queen Square Institute of Neurology, Londen

Cardiale risico's bij lamotrigine gebruik

Een recente waarschuwing van de *US Food and Drug Administration* (FDA) aangaande het gebruik van lamotrigine (Lamictal[®]) heeft veel stof doen opwaaien. De FDA waarschuwt voor het optreden van ritmestoornissen bij gebruik van lamotrigine door mensen met een geleidingsstoornis of andere cardiale comorbiditeiten. In deze bijdrage worden de achtergronden van de waarschuwing besproken en adviezen gegeven voor de praktijk.

Aanvalsremmende medicatie vormt de basis van de epilepsiebehandeling. Er zijn meerdere typen anti-epileptica met verschillende werkingsmechanismen, waaronder natriumkanalblockers, calciumkanalblockers, GABA agonisten en glutamaat antagonisten. Sommige anti-epileptica werken via een combinatie van deze mechanismen. Natriumkanalblockers vormen een veelgebruikte groep van anti-epileptica. Daartoe behoren onder andere fenytoïne, carbamazepine, lacosamide, eslicarbazepine en lamotrigine.

Lamotrigine bij de behandeling van epilepsie

Lamotrigine werd in het begin van de jaren negentig voor het eerst in gebruik genomen en wordt wereldwijd veel voorgeschreven. De populariteit van lamotrigine berust vooral op de effectiviteit en het relatief gunstige bijwerkingenprofiel. Meerdere grote *randomized controlled trials* hebben aangetoond dat lamotrigine effectief is voor een breed spectrum van aanvallen, inclusief focale en van een van de gegeneraliseerde aanvallen (Nevitt et al., 2017). Lamotrigine is een middel van voorkeur bij ouderen met epilepsie vanwege het gunstige bijwerkingen- en interactieprofiel. Lamotrigine wordt vaak voorgeschreven bij mensen met epilepsie en psychiatrische comorbiditeit vanwege het stabiliserende effect op stemming. Lamotrigine wordt ook vaak voorgeschreven aan jonge vrouwen, omdat de teratogene effecten relatief beperkt zijn.

Nadelen van het gebruik van lamotrigine

Lamotrigine kan leiden tot huiduitslag (~10 %) en sporadisch tot het Stevens-Johnson syndroom of toxische epidermale necrolyse (0,1%). De overige regelmatig gerapporteerde bijwerkingen zijn over het algemeen minder ernstig. Dit zijn onder andere misselijkheid,

slapeloosheid, hoofdpijn, diarree, vermoeidheid en duizeligheid. Een ander nadeel bij het gebruik van lamotrigine is het feit dat de dosis langzaam opgebouwd moet worden tot een werkzame dosering, waardoor het niet gemakkelijk gebruikt kan worden in urgente situaties, waarbij een snelle werking gewenst is.

Ritmestoornissen en anti-epileptica

Natriumkanalen spelen een belangrijke rol in de cerebrale, maar ook in de cardiale geleiding. In het geval van lamotrigine werden recent meer zorgen geuit over een mogelijk pro-aritmogeen effect, maar het is belangrijk om te beseffen dat veel effecten ook van toepassing zijn op de overige natriumkanal blokkerende anti-epileptica. Ook carbamazepine, lacosamide en fenytoïne kunnen bradycardie en AV-geleidingsvertragingen veroorzaken. Deze complicaties worden met name gezien bij ouderen en bij mensen met pre-existente geleidingsvertragingen. Lacosamide wordt soms geassocieerd met atriumfibrilleren en atriumflutter, opnieuw met name in ouderen (Surges et al., 2021). Lamotrigine en carbamazepine staan ook op de lijst van medicamenten die vermeden moeten worden bij mensen met het Brugada syndroom, omdat dit bij hen ventriculaire tachycardiën kan luxeren. Natriumkanal inhibitorische medicatie wordt ook afgeraden bij epilepsiesyndromen die veroorzaakt worden door een mutatie in het natriumkanal. Zo zijn natriumkanalblockers vaak niet effectief in de behandeling van het Dravetsyndroom (geassocieerd met SCN1A mutaties) en kan het gebruik hiervan zelfs tot cognitieve verslechtering leiden, met name bij kinderen.

Eerdere medicatie-waarschuwingen

Er is al eerder ophef ontstaan na een waarschuwing van de *US Food and Drug Administration* (FDA) over het gebruik van anti-epileptica. Ruim tien jaar geleden werd een waar-

schuiving afgegeven waarin stond dat anti-epileptica zouden leiden tot een verhoogd risico op suïcidaliteit. Later werd duidelijk dat het onderzoek waarop deze uitspraak was gebaseerd methodologisch niet goed in elkaar zat en dat de uitkomsten verkeerd werden geïnterpreteerd. De waarschuwing leidde er toe dat sommige patiënten hun medicatie stopten met alle gevolgen van dien. Er ontstond een discussie rond de vraag waarom de epilepsiegemeenschap, waaronder de *International League Against Epilepsy* (ILAE), hierover niet vooraf geraadpleegd was. Als dit wel was gebeurd had de betreffende waarschuwing voorzien kunnen worden van een praktisch advies.

De waarschuwing over lamotrigine

Op 9 oktober 2020 gaf de FDA een waarschuwing voor het gebruik van lamotrigine bij mensen met ritme- of geleidingsstoornissen of andere cardiale comorbiditeit. De FDA-waarschuwing met betrekking tot lamotrigine is weergegeven in het kader op deze pagina. De grondslag hiervan berust deels op een laboratoriumonderzoek door GlaxoSmithKline, die nog niet openbaar is, waarin een mogelijk klasse IB pro-aritmogeen effect werd gevonden dat zou kunnen zorgen voor een verbreding van het QRS-complex en kan leiden tot ritmestoornissen en plotse hartdood. De FDA stelt daarom dat lamotriginegebruik het best kan worden vermeden bij mensen met een voorgeschiedenis van geleidingsstoornissen, ritmestoornissen of structurele hartziekten. De waarschuwing geeft niet aan hoe je moet bepalen wie er een verhoogd risico heeft. Dit kan in de praktijk wel lastig zijn, zeker voor de oudere populatie, bij wie geleidingsstoornissen kunnen optreden zonder symptomen. Daarom werd er een ad hoc taskforce

van de ILAE opgericht om de FDA-waarschuwing aan te vullen met deze relevante informatie.

Klinische data!

De mogelijke pro-aritmogene effecten van lamotrigine zijn reden voor zorg. Het is niet zeker of dit effect ook klinisch relevant is. De klinische gegevens die hierover beschikbaar zijn, zijn over het algemeen geruststellend. Lamotrigine is wereldwijd bijna dertig jaar in de handel en is een van de meest gebruikte anti-epileptica. Cardiale risico's worden zeer zelden gemeld. Bij Lareb zijn in totaal 459 bijwerkingen gemeld van lamotrigine, waarvan 16 cardiale bijwerkingen.

Eerder onderzoek heeft aangetoond dat lamotrigine in relatief jonge en gezonde populaties geen QT-interval verlenging en slechts milde PR-interval verlenging kan veroorzaken, zonder duidelijke klinische effecten (French et al., 2021). Onderzoek van ritmestoornissen vergt continue registratie van het hartritme, iets wat in de praktijk zelden gedaan wordt. Wel kan een vergelijking gemaakt worden met het optreden van plotse hartdood. Daarbij blijkt het niet altijd mogelijk om te differentiëren tussen *sudden unexpected death in epilepsy* (SUDEP) en plotse hartdood bij mensen met epilepsie. In beide gevallen gaat het veelal om ongeziene gebeurtenissen waarbij obducties vaak ontbreken. Een groot *case-control* onderzoek bij mensen met epilepsie en plotse hartdood, liet een mogelijke associatie tussen natriumkanalblockers en plots overlijden zien (Bardai et al. 2015). Deze associatie werd vooral verklaard door het gebruik van carbamazepine. Vanwege de grote overlap in de definitie van plotse hartdood en SUDEP, zaten er waarschijnlijk ook veel patiënten met SUDEP in

Warnings and precautions (5.4) Cardiac Rhythm and Conduction Abnormalities:

In vitro testing showed that Lamictal exhibits Class IB antiarrhythmic activity at therapeutically relevant concentrations [see Clinical Pharmacology (12.2)]. Based on this activity, Lamictal (lamotrigine) could slow ventricular conduction (widen QRS) and induce proarrhythmia, including sudden death, in people with structural heart disease or myocardial ischemia. Therefore, avoid the use of Lamictal in people who have cardiac conduction disorders (e.g., second- or third-degree heart block), ventricular arrhythmias, or cardiac disease or abnormality (e.g., myocardial ischemia, heart failure, structural heart disease, Brugada syndrome or other sodium channelopathies). Concomitant use of other sodium channel blockers may increase the risk of pro-arrhythmia.

Clinical Pharmacology(12.2). Effect of Lamictal: *In vitro* studies show that lamotrigine exhibits Class IB antiarrhythmic activity at therapeutically relevant concentrations. It inhibits human cardiac sodium channels with rapid onset and offset kinetics and strong voltage dependence, consistent with other Class IB antiarrhythmic agents. Lamictal did not slow ventricular conduction (widen QRS) in healthy individuals in a thorough QT study; however, it could slow ventricular conduction and increase the risk of arrhythmia in people with structural heart disease or myocardial ischemia. Elevated heart rates could also increase the risk of ventricular conduction slowing with Lamictal.

Bekende cardiale comorbiditeit?
› Overleg met behandelend cardioloog; herhaal eventueel ECG.
Syncope die niet door orthostatische of vasovagale oorzaak verklaard kan worden?
› Verwijs naar een cardioloog en verricht eventueel vooraf ECG.
Cardiale risicofactoren?
› Verricht ECG.
Leeftijd > 60 jaar
› Verricht ECG.

Figuur 1 Stroomschema van de **ILAE taskforce** met adviezen voor aanvullende cardiale diagnostiek bij lamotrigine gebruik.

dit onderzoek. Er werd in dit cohort echter door niemand lamotrigine gebruikt. In een analyse van veertig *randomized controlled trials* naar het gebruik van lamotrigine, werd er geen associatie tussen het gebruik van lamotrigine en het voorkomen van SUDEP gevonden (Tomson et al., 2013).

Reactie op waarschuwing

Als reactie op de FDA-waarschuwing hebben de ILAE en de American Epilepsy Society (AES) een ad hoc taskforce ingesteld om een passend advies te geven bij welke patiënten aanvullende cardiale diagnostiek gewenst is (French et al., 2021) (figuur 1). Als er sprake is van syncope die niet door orthostatische of vasovagale oorzaak verklaard kan worden, wordt aangeraden om door te verwijzen naar een cardioloog. Er is geen noodzaak voor ECG-screening bij mensen onder de 60 jaar zonder cardiale klachten of risicofactoren. Bij deze groepen is de opbrengst van ECG-screening laag. Idealiter wordt het ECG voor start van de behandeling afgenomen en beoordeeld. Soms is dat logistiek niet haalbaar en is de uitslag van het ECG iets later. In dat geval is er geen reden om de behandeling voor epilepsie uit te stellen. Het is namelijk niet te verwachten dat de startdosis van lamotrigine leidt tot cardiale complicaties. Niet alle ECG-afwijkingen vormen een bezwaar voor lamotrigine behandeling (bijvoorbeeld niet-specifieke ST- of T-golf afwijkingen). Bij veelvoorkomende milde afwijkingen zoals een eerste graads-AV blok is er ook geen contra-indicatie. Bij twijfel is het altijd raadzaam om met een cardioloog te overleggen of de afwijking te vervolgen. Het risico op complicaties is duidelijk verhoogd bij een tweede-of derdegraads hartblok, Brugada syndroom, aritmogene ventriculaire cardiomyopathie (ARVC), linker bundeltak blok (LBTB), en rechter bundeltak blok (RBTB) met een linker anterior of posterieur fasciculair blok. Als lamotrigine bij hoog-risico patiënten voorgeschreven wordt, bijvoorbeeld omdat dit vanwege de epilepsie de voorkeur verdient, dan is het raadzaam om dit goed af te stemmen met de cardioloog.

Conclusie

Lamotrigine is sinds het op de markt is effectief en veilig gebleken. Er is nu geen reden om lamotrigine bij laag-risico patiënten af te raden. Het vermijden of onnodig stoppen van lamotriginegebruik zou kunnen leiden tot onvoldoende aanvalscontrole, een toename in stemmingsstoornissen, en suboptimale medicatiekeuzes bij bepaalde groepen (zoals jonge vrouwen en ouderen). Verder onderzoek zal nodig zijn om te zien of de preklinische resultaten waarop deze waarschuwing zijn gebaseerd ook daadwerkelijk het risico op ritmestoornissen verhogen. Verder lijkt er sprake van een klasse-effect en kunnen de voorzorgsmaatregelen voor lamotrigine ook overwogen worden bij andere natriumkanalblokkerende anti-epileptica.

Referenties

- Bardai A, Blom MT, van Noord C, et al. (2015) Sudden cardiac death is associated both with epilepsy and with use of antiepileptic medications. *Heart*. 101(1):17-22.
- French JA, Perucca E, Sander JW, et al. (2021) FDA Safety Warning on the Cardiac Effects of Lamotrigine: An Advisory From the Ad Hoc ILAE/AES Task Force. *Epilepsy Curr*. 1535759721996344 en *Epilepsia open*. 25;6(1):45-48
- Nevitt SJ, Sudell M, Weston J, et al. (2017) Antiepileptic drug monotherapy for epilepsy: a network meta analysis of individual participant data. *Cochrane Database Syst Rev*. (6).
- Surges RS, Shmuelly S, Dietze C, et al. (2021) Identifying patients with epilepsy at high risk of cardiac death: signs, risk factors and initial management of high risk of cardiac death. *Epileptic Disord*. 23(1):17-39.
- Tomson T, Hirsch LJ, Friedman D, et al. (2013) Sudden unexpected death in epilepsy in lamotrigine randomised-controlled trials. *Epilepsia*. 54(1):135-40.