

De invloed van orale anticonceptie op de lamotrigine klaring bij patienten op lamotrigine in combinatie met valproïne zuur, carbamazepine of oxcarbazepine in vergelijking met patienten op lamotrigine alleen.

Gepubliceerd: 22-10-2009 Laatste bijgewerkt: 18-07-2024

In een eerdere studie hebben we de effecten van OCs op de klaring van LTG in detail in kaart gebracht(4). Echter LTG wordt frequent gebruikt in combinatie therapie. Dit roept de vraag op of en hoe co-medicatie met andere AEDs zoals VPA de...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Neurologische aandoeningen NEG
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON32536

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ltg/oc in combinatie therapie

Aandoening

- Neurologische aandoeningen NEG

Synoniemen aandoening

epilepsie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Stichting Epilepsie Instellingen Nederland

Overige ondersteuning: Christelijke vereniging voor de verpleging van lijdens aan epilepsie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: combinatie therapie, farmacokinetiek, lamotrigine, orale anticonceptie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

primaire onderzoeksvariabelen zijn de bloedspiegels van LTG en de betreffende co-medicatie (dus VPA, of CBZ of OCB).

Secundaire uitkomstmaten

secundaire onderzoeksvariabelen zijn de bijwerkingen en de epileptische aanvallen.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Lamotrigine (LTG) is een veel gebruikt anti-epilepticum (AED) voor de behandeling van epilepsie in alle leeftijdscategorieën. Een farmacokinetische interactie tussen LTG en gecombineerde orale anticonceptie (OC) is aangetoond in twee kleine retrospectieve studies(1,2) , in een dubbelblind placebo gecontroleerde trial(3) en in ons voorgaand onderzoek(4). In deze studies resulteerde het gebruik van OCs in een 50% reductie van de plasma spiegels van LTG. Veranderingen in plasma concentratie van LTG is van belang in verband met de mogelijkheid van het opnieuw optreden van epileptische aanvallen, het geven van een toename in de aanvalsfrequentie, dan wel een toename van het aantal bijwerkingen.

De veranderingen in LTG klaring gedurende het OC gebruik worden waarschijnlijk veroorzaakt doordat steroïden inductie geven van de hepatische 2-N-glucuronidatie, hetgeen de belangrijkste route van metabolisatie van LTG is. Deze route van glucuronidatie wordt geïnhibeerd door het AED valproïne zuur (VPA) en geïnduceerd door enzym inducerende geneesmiddelen (bijv. rifampicine en enzym inducerende AEDs)(5). Ook OCs kunnen glucuronide conjugating enzymen induceren(6). Referenties:

1. Sabers A, Buchholt JM, Uldall P, Hansen EL. Lamotrigine plasma levels reduced by oral contraceptives. *Epilepsy Res* 2001;47:151-154.
2. Sabers A, Öhman I, Christensen J, Tomson T. Oral contraceptives reduce lamotrigine plasma levels. *Neurology* 2003;61:570-571.
3. Christensen J, Petrenaite V, Atterman J, et al. Oral contraceptives induce lamotrigine metabolism: evidence from a double-blind, placebo-controlled trial. *Epilepsia* 2007;48(3):484-489.
4. Wegner I, Edelbroek PM, Bulk S, Lindhout D. Lamotrigine kinetics within the menstrual cycle, postmenopausal and with oral contraceptives. *Neurology* in press.
5. Dickins M, Chen C. Lamotrigine. Chemistry, biotransformation, and pharmacokinetics. In: Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS, Perucca E, editors. *Antiepileptic drugs*, 5th ed. Lippincott Williams and Wilkins;2002:370-379.
6. Shenfield GM, Griffin JM. Clinical pharmacokinetics of contraceptive steroids. An update. *Clin Pharmacokinet* 1991; 20 (1):15-37.

Doel van het onderzoek

In een eerdere studie hebben we de effecten van OCs op de klaring van LTG in detail in kaart gebracht(4). Echter LTG wordt frequent gebruikt in combinatie therapie. Dit roept de vraag op of en hoe co-medicatie met andere AEDs zoals VPA de farmacokinetische interactie tussen LTG en OC beïnvloedt. In deze nieuwe studie willen we de effecten van frequent gebruikte comedicaatie (VPA, carbamazepine (CBZ) en oxcarbazepine (OCB)) op de interactie tussen OC hormonen en LTG metabolisme bestuderen.

Onderzoeksopzet

Het betreft een open prospectieve studie bij vrouwen in de leeftijd van 18-40 jaar die OC in een stabiele dosering gebruiken evenals een stabiele dosering van 1)LTG en VPA, 2)LTG en CBZ, 3)LTG en OCB. Bij elke vrouw zullen we 2 achtereenvolgende cycli bestuderen, beginnend met het gebruik van de 1e pil van een strip OCs. Om de dag zal met behulp van de bloedspot methode bloed worden afgenomen ten behoeve van het bepalen van de bloedspiegels van de AEDs. Bij deze methoden prikken de vrouwen zichzelf in de thuissituatie met een automatische lancet en brengen vervolgens dit bloed aan op een filtreerpapiertje. De verzamelde monsters worden per post naar ons laboratorium gestuurd en aldaar geanalyseerd.

Inschatting van belasting en risico

Er is geen risico voor de patiënt verbonden aan dit onderzoek. De belasting voor de patiënt bestaat uit het gedurende 2 menstruele cycli om de dag in de thuissituatie prikken van bloedspiegels met behulp van een vingerprik.

Contactpersonen

Publiek

Stichting Epilepsie Instellingen Nederland

Dr Denekampweg 20
8025 BV Zwolle
NL

Wetenschappelijk

Stichting Epilepsie Instellingen Nederland

Dr Denekampweg 20
8025 BV Zwolle
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

groep 1

- 12 vrouwen met een diagnose epilepsie en op een stabiele dosering lamotrigine en valproïne zuur (min 2 maanden).
- leeftijd: 18-40 years.
- dezelfde orale anticonceptie sinds minimaal 3 maanden.

Groep 2

- 12 vrouwen met een diagnose epilepsie en op een stabiele dosering lamotrigine en

carbamazepine (min 2 maanden).

- leeftijd: 18-40 years.
- dezelfde orale anticonceptie sinds minimaal 3 maanden.

Groep 3

- 4 vrouwen met een diagnose epilepsie en op een stabiele dosering lamotrigine en oxcarbazepine(min 2 maanden).
- leeftijd: 18-40 years.
- dezelfde orale anticonceptie sinds minimaal 3 maanden.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

het gebruik van steroïden anders dan orale anticonceptiva, evenals zwangerschap of de intentie om zwanger te raken, het geven van borstvoeding of het door hebben gemaakt van een zwangerschap binnen 9 maanden voor deelname aan de studie. Tevens zullen patiënten met abnormale lever en/of nierfuncties of met bekende gynaecologische of psychiatrische comorbiditeit geëxcludeerd worden.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blindering: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 09-02-2010

Aantal proefpersonen: 28

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: lamictal

Generieke naam: lamotrigine
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 22-10-2009
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 26-10-2009
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2009-015701-39-NL
CCMO	NL29378.058.09